

DİPHENYLAMİNE DERİVELERİYLE BESLENEN GEBE RAT YAVRULARINDA RENAL KİSTİK HASTALIK GELİŞİMİ (*)

Dr. Ali ACAR*, Dr. Şükrü ÇELİK*, Dr. Recai GÜRBÜZ*, Dr. Özden VURAL**,
Dr. Esat M. ARSLAN*, Dr. Mehmet ÖZEROĞLU*, Dr. H. Hüseyin TELLİ***
* S.Ü.T.F. Üroloji ABD, *S.Ü.T.F. Patoloji ABD, * S.Ü.T.F. Kardiyoloji ABD

ÖZET

Phanacetin ve bunun majör yıkım ürünlerinin şimik olarak diphenylamine'e benzemesinden esinlenerek gebe ratlar gebeliğin son haftası esnasında diphenylamine derivelereyle (Amilorid HCL dihidrat + hidroclorothiazid) beslendi.

Doğumdan sonra feda edilen yavru ratların böbreklerinde histopatolojik olarak glomerulokistik böbrek yapısını andıran değişiklikler belirlendi. Oysa anılan değişiklikler normal beslenmenin sonunda doğan yavrularda görülmedi.

Fetal böbreğin phanacetin derivatlarının interstisiyel inflamatuvar etkilerine hassasiyeti ve bunun sonucu gelişen tübüler obstrüksiyonun kistik değişikliklere neden olduğu görüşüne varıldı.

Anahtar Kelimeler : Renal kistik hastalık, diphenylamine.

SUMMARY

The Renal Cystic Development in Offsprings of Pregnant Rats That Fed With Diphenylamine Derivates.

The pregnant rats were fed with diphenylamine derivatives (Amilorid HCL dihidrat + hidroclorothiazid) during the last week of gestation inspired by phanacetin and its major metabolic breakdown products are similar chemically diphenylamine.

The differences that reminded glomerulocystic kidney were determined with histopathologic examination in kidneys of offsprings. However this differences were not noted in offsprings of rats that led normally.

We conclude that fetal kidney is susceptible to the interstitial inflammatory effects of phanacetin derivatives and the resulting tubular obstruction produced the cystic changes.

Key Words: Renal cystic disease, diphenylamine

GİRİŞ

Renal kist terimi bir veya daha fazla içi mayı dolu kavitelerle karakterize renal bozuklukları kapsamaktadır. Genelde kistik hastalıklar her iki böbreği diffüz olarak tutabilmekte veya bir böbreğin bir kısmını tutmuş lezyonlar sergileyebilmektedir. Son anılan gurup ilk anılandan daha çok cerrahi ürolojinin ilgi alanı içindedir (1,2).

Renal kistik hastalıkların; klinik ve radyografik görünümler, genetik araştırma ve morfoloji esas alınarak çeşitli sınıflandırmaları yapılmıştır. Fakat genetik kategorilerden ödün verilerek hazırlanan Glassberg ve Filmer'in sınıflandırmasını kavramsal dü-

zeyde daha faydalı olduğu görülmektedir (1).

Glassberg ve Filmer glomerulokistik hastalığı nadir görülen konjenital bilateral kistik hastalık olarak tanımlamaktadırlar. Antitede Bowman sahaları dilatedir ve bu nedenle glomerüller kist gibi görünüm vermektedir. Multipl kistler reniform şekli muhafaza ederek korteksle sınırlı bir yerleşimle böbreğe büyük bir boyut kazandırmaktadır (3).

Hayvan çalışmalarında diphenyl thiazol derivatlarının rat böbreklerinde tubular bazal membran defekti meydana getirerek kistik hastalık gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Anılan değişiklikler daha önce yapmış olduğumuz bir ça-

Haberleşme Adresi : Yrd. Doç. Dr. Ali ACAR, S.Ü.T.F.Üroloji Anabilim Dalı, KONYA

(*) : 13. Ulusal Üroloji Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

İşimada da tarafımızdan beirlenmiştir (3,4).

Diphenyl thiazol derivativleriyle beslenen gebe ratların yavrularında glomerulokistik hastalık gelişimi ve bunun zaman içinde ilerleme veya gerileme gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 180 - 260 gr ağırlıkla Albino Winstert tipi adult (Takriben 32-40 haftalık) cinsiyeti karışık ratlar ve dişi gebe ratlar ve dişilerin doğurduğu cinsiyeti karışık 0 ile 12 haftalık yavru ratlar alındı.

Yukarıda özellikleri belirtilen ratlar 3 gruba ayrıldı; 1 inci gurup cinsiyeti karışık olmak üzere 20 gün süre ile tedavi planlanan 10 rattan, 2 inci gurup gebeliğin son haftasında olduğu tahmin edilen ve doğuma kadar tedavisi planlanan 7 rattan, 3 üncü gurup gebeliğin son haftasında olduğu tahmin edilen ve doğuma kadar normal beslenmesi planlanan 2 rattan oluşmaktadır.

1 inci gurup ratlar 20 gün süre ile günde 1 defa 2.5 cc çeşme suyunda eritilmiş 2.5 mg amilorid HCL dihidrate ve 25 mg hidroklorotiazid ile beslenmeye başladı. Beslenmeler ratlar sedatize edilmeden enjektöre çekilmiş 2.5 ml eriyiğin feeding tüp aracılığıyla direk olarak yapıldı. Ancak ratların 5 i 10 gün içinde kaybedildi, diğer 5 i 20 günlük süreyi tamamladı.

2 inci gurup ratlarda (Gebeliğin son haftasında olduğu tahmin edilen) aynı yöntemle 2.5 mg amilorid HCL dihidrate ve 25 hidroklorotiazid ile beslendi. Ancak gebe ratların 2 tanesi 5 inci gün kaybedildi. 2 tanesi 10 günlük beslemeye rağmen doğurmadı ve kafesten kaçması nedeniyle çalışma kapsamı dışında tutuldu. Birisi 3 üncü gün doğurdu ve çalışmaya alınmadı. Geriye kalan 2 si beslenmenin 8 ve 9 uncu güleri 1 i 12 ve diğeri 13 canlı yavru doğurdu.

3 üncü gurup 2 gebe rata tedavi uygulanmadı. Normal beslenme sonucu doğum yaptılar.

SONUÇLAR

20 günlük beslenme tasarlanan, ancak bu süreyi tamamlamayı başaran 5 ratın 3 ü sürenin sonunda feda edildi. Böbrekler makroskopik olarak normal

rat böbreğinden hafifçe büyük olarak belirlendi. Kesit yüzeyinde kayda değer bir görünüm belirlenmedi. Mikroskopik incelemede tubulus bazal membranlarında kalınlaşmalar, dejeneratif değişiklikler görüldü. İnteristiyumda yer yer ekstravaze eritrosit ve leukositler görüldü. Glomeruların bowman sahalarında genişlemeler ve glomerul yumaklarında regresyonlar ve Bowman kapsülünün bazal membranlarında kalınlaşmalar görüldü (Resim 1).

20 günlük beslenme sonucu feda edilmeyen 2 rata ve 3 ay süre ile normal beslenme uygulandı ve bu sürenin sonunda feda edildi. Bunların böbreklerinde makroskopik görünüm yönüyle normaden farklılık belirlenmedi. Kesityüzeylerinde de makroskopik olarak patoloji belirlenmedi. Mikroskopik preparasyonlarda Bowman kapsülünün etrafında, bilhassa damar kutbunda lenfosit infiltrasyonları görüldü (Resim 2).

2 inci gurup gebeliğin son haftasında olduğu tahmin edilen ve günlük 2.5 mg amilorid HCL dihidrate ve 25 mg hidroklorotiazide ile beslenen ve gebeliğin sonucu doğan yavrulardan 2 anneye ait 2 şer yavru, doğumun ertesini günü feda edildi. Gros görünümle normal olduğu belirlenen böbreklerin mikroskopik preparasyonlarında Bowman kapsül aralığında genişleme, tubuluslarda genişleme ve yer yer hyalin siledirler belirlenmiştir (Resim 3).

Doğumdan 15 gün sonra (Günlük 2.5 mg amilorid HCL dihidrate ve 25 mg hidroklorotiazide ile beslenen anneden doğan yavrulardan) feda edilenlerde mikroskopik preparasyonlarda tubuluslarda genişleme, epitelde hidropik dejenerasyon, yer yer tiroidizasyon, damarlar konjesyone olarak belirlenmiştir. Bowman sahalarında hafif genişlemeler, bazal membranda hafif kalınlaşmalar gözlenmiştir (Resim 4).

Doğumdan 2 ay sonra (Bu iki ay süresince, gebelik süresince günlük 2.5 mg amilorid HCL dihidrate ve 25 hidroklorotiazide ile beslenmiş fakat doğurma sonucunda normal beslenmeye alınmış, annenin sütü ve normal gıda ile beslenmiş) feda edilen yavrularda makroskopik olarak böbreklerde patoloji saptanmadı. Mikroskopik preparasyonlarda fokal tübüler dilatasyon, hücrelerde hidropik dejenerasyon,

tubulus lümenlerinde epitel hücrelerinin hidropik dejenerasyonu ve şişmesi ile tıkanma, medulladaki tubuluslarda fokal kistik genişleme belirlendi (Resim 5).

Gebeliğin son haftası ilaçla beslenen ve doğurmayı takiben 3 ay süre ile ilaçsız normal beslenme uygulanan anne ratlar 3 ayın sonunda feda edildi. Bu ratların böbreklerinde makroskopik görünüm yönüyle normalden farklılık belirlenmedi. Mikroskopik preparasyonlarda Bowman aralığında bazı glomerullarda genişleme, tektük glomerullarda mesengial hücre proliferasyonu, segmentasyon artışının Bowman boşluğunu doldurma eğilimi gözlemlendi. Fokal alanlarda tubular dilatasyon, kistik genişleme, yer yer tubulus epitellerinde hidropik ve vakuölli dejenerasyon, bazı alanlarda tubulus lümeninin epitel hücrelerinin şişmesi ile tıkanması, seyrek hyalin silindirler belirlendi (Resim 6).

TARTIŞMA

Phenacetin'in gereği kadar uzun veya yeterli düzeyde yüksek dozlarda alınması durumunda adultlarda interstitial nephritis ve papiller nekroz nedeni olduğu gösterilmiştir. Phenacetin ve bunun majör yıkımı ürünleri diphenylamine'e şimik olarak benzerdir. Diphenylamine'in adult ratlarda kistik böbrek hastalığı meydana getirdiği bildirilmektedir (3).

20 gün süre ile amilorid HCL dihidrate ve 25 mg hidroklorothiazide ile beslenen adult ratlarda glomerüllerin Bowman sahalarında genişlemeler ve glomerül yumaklarında regresyonlar ve Bowman kapsüllerinin bazal membranlarında kalınlaşmalar görülmüştür. Belirttiğimiz morfolojik bulguların benzeri görünümler Taxy ve Filmer tarafından glomerulokistik hastalık olarak adlandırılmaktadır.

Gebe ratların gebeliklerinin son haftası esnasında diphenylamine derivatları ile beslendiğinde yavrularında yüksek düzeyde polikistik hastalık meydana geldiği bildirilmektedir. (3).

Gebeliğin son haftası esnasında amilorid HCL dihidrate ve hidroklorothiazide ile beslediğimiz ratların yavrularında doğumdan hemen sonra düşük düzeyde, 15 günlükken belirgin düzeyde glo-

merulokistik böbrek tablosu belirlenmiştir. Belirlenen glomerulokistik böbrek görünümünün 3 aylıkken feda edilen yavru ratlarda belirgin regresyon gösterdiği ortaya konmuştur.

Glomerulokistik böbrek environmental toksinler ve intrauterin viral efeksiyonlar gibi kombine faktörlerle meydana gelebilmektedir (3).

Phenacetin ve bunun derivatlarının plasental geçişi ile ilgili elde mevcut bilgi yoktur, fakat bu bileşimin diphenylamine'le şimik benzerliği, dokuda yükselerek phenacetine rolü oynamasıyla glomerulokistik böbrek gelişimine neden olmaktadır (1,3).

Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile uzun süreli periton diyalizi ve hemodiyaliz uygulanmış hastalarda akkiz renal kistik hastalık olarak adlandırılan yeni bir cins kistik hastalık gelişmektedir. Yapılan araştırmalarda hemodiyaliz ve periton diyalizine başlamadan önce anılan patolojinin mevcut olmadığı ortaya konmuştur (1,4).

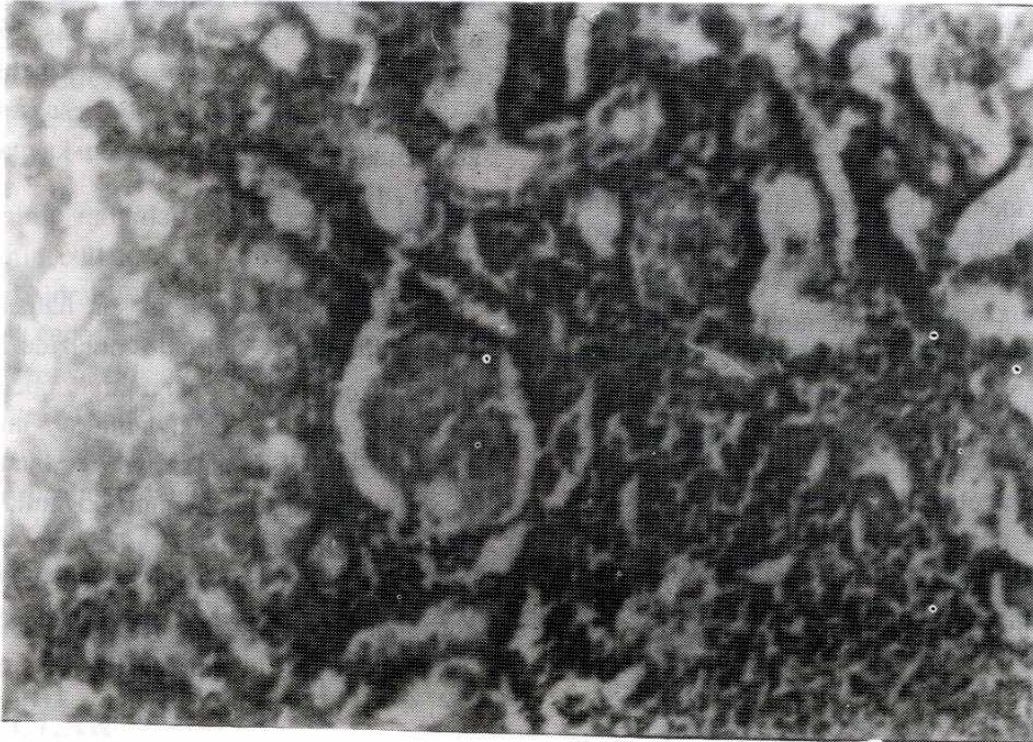
Diyaliz uygulanan hastalardaki akkiz renal kistik hastalık insidansı diyaliz uygulama süresinin artmasıyla yükselmektedir. (1,4) Akkiz renal kistik hastalık sergileyen hastalara transplantasyon uygulanmasıyla akkiz renal kistik hastalıkta regresyon sağlanmaktadır. Hastalığın patogenezi bilinmemektedir. Fakat diyaliz esnasında biyolojik aktif maddelerin birikmesinden kaynaklanabileceği kabul edilmektedir (5,6).

SONUÇ

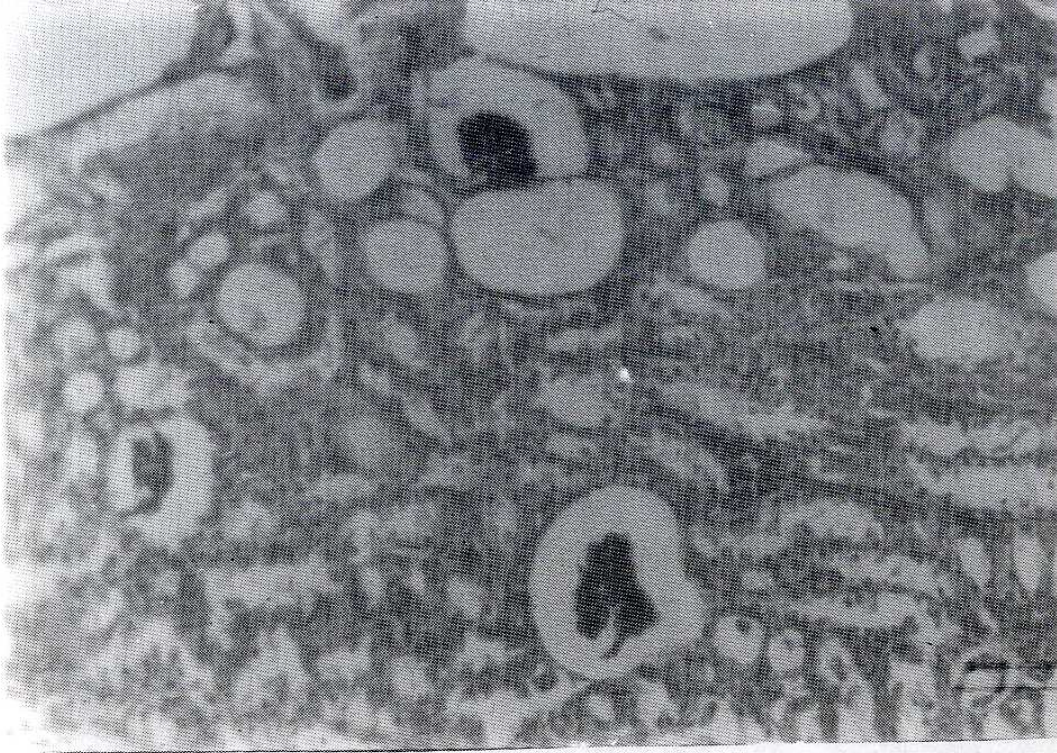
Gebe ratların gebeliğin son haftasında amilorid HCL dihidrate ve hidroklorothiazide ile beslenmesi durumunda fetal böbreğin phenacetine derivatlarının (Diphenylamine) interstitial inflamatuvar etkilerine hassasiyeti ve bunun sonucu gelişen tubular obstrüksiyonun doğumla birlikte düşük düzeyde, 15 günlükken belirgin düzeyde glomerulokistik böbrek hastalığına neden olduğu ve patolojinin 3 ayda progressiv gerileme gösterdiği ortaya konmuştur.



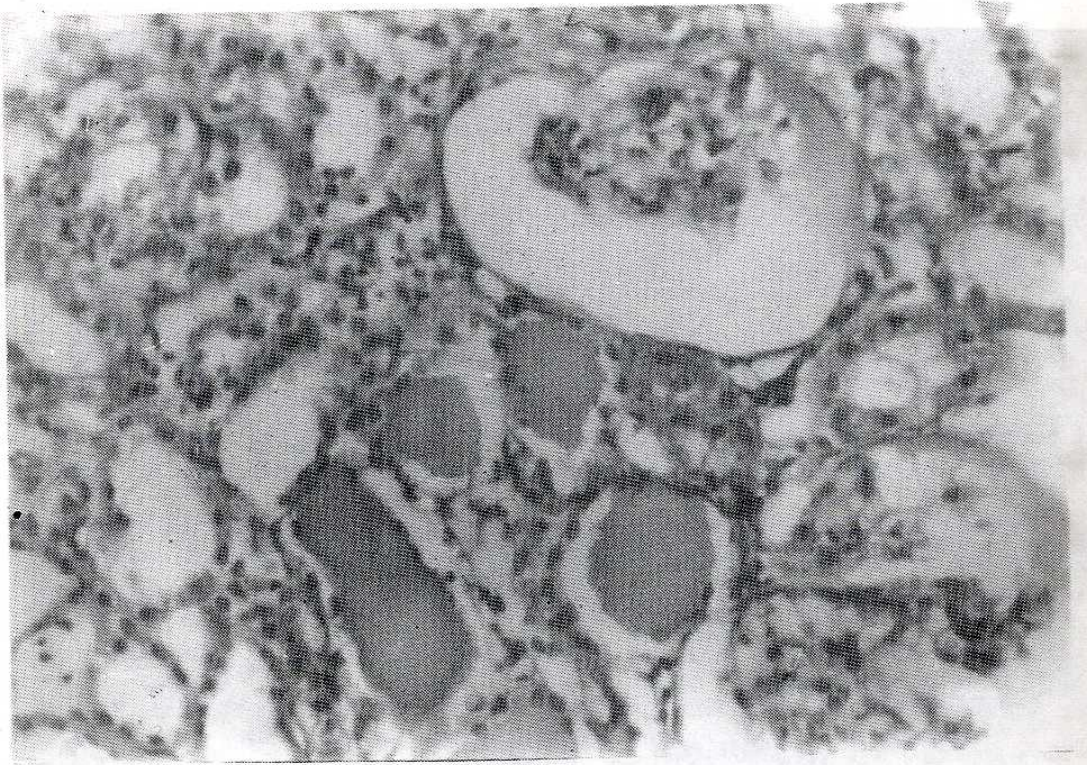
Resim 1. I. gruptaki ratların böbreklerinde glomerüllerin Bowman sahalarında genişlemeler ve glomerül yumaklarında regresyonlar. HEx100



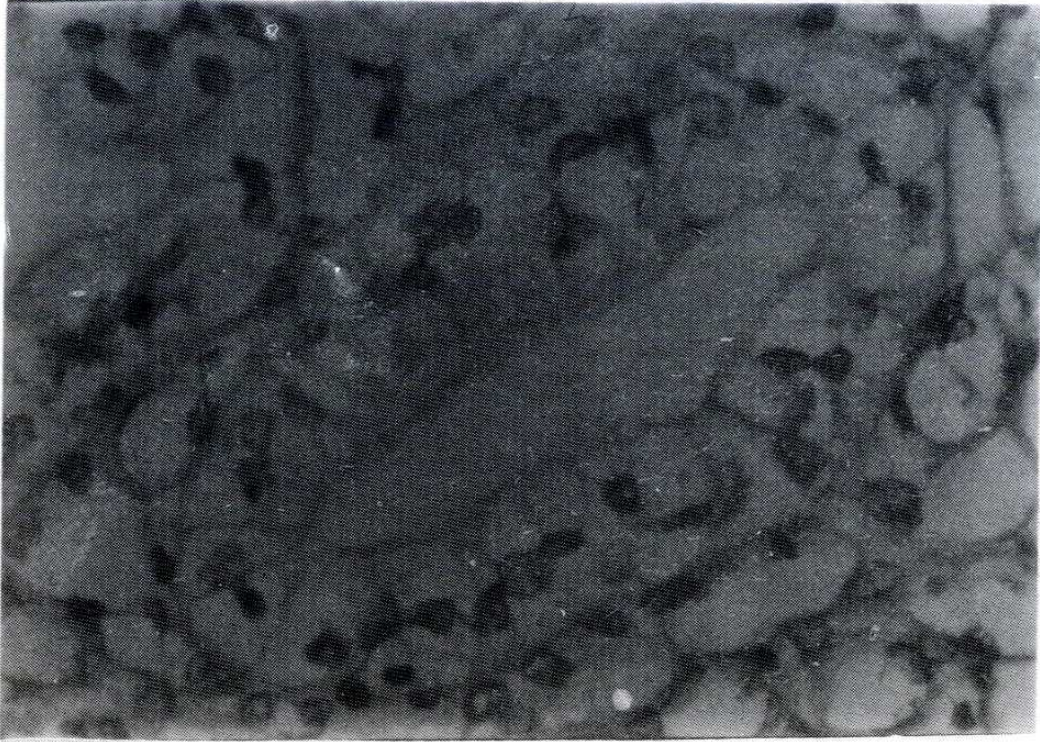
Resim 2. I. gruptaki ratların böbreklerinde interstisyel alanda iltihabi hücre infiltrasyonu HEx200



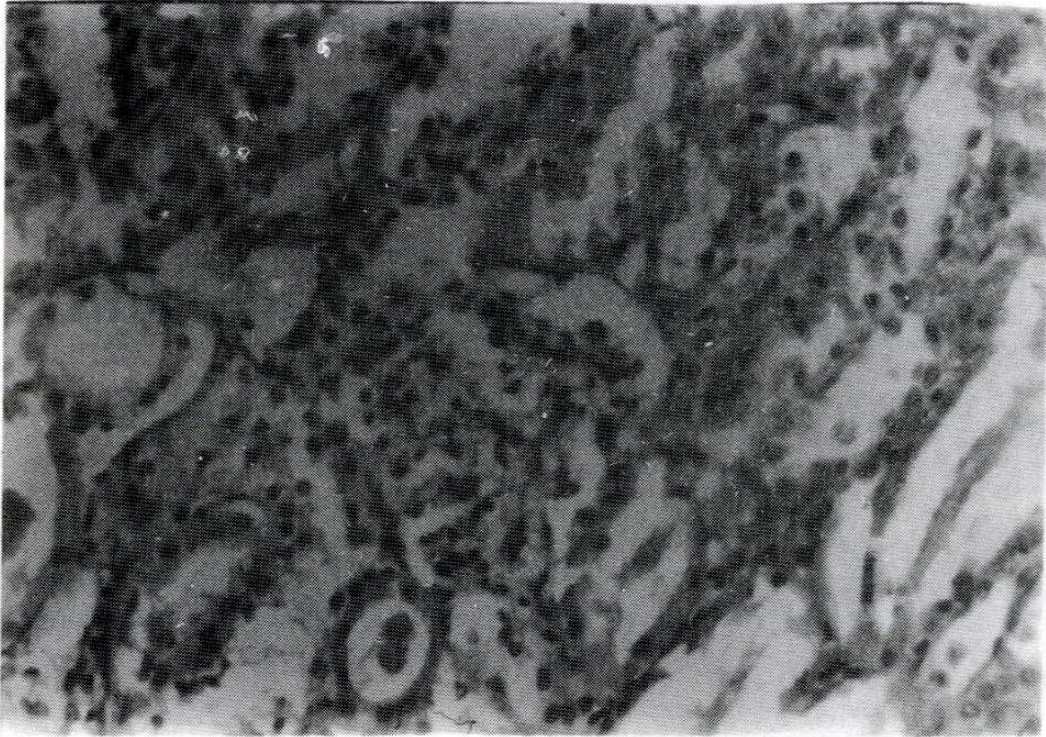
Resim 3. II. gruptaki ratların böbreklerinde Bowman kapsül aralığında ve tubulus lümenlerinde genişlemeler HEx100



Resim 4. II. gruptaki ratların böbreklerinde tubuluslarda tiroidizasyon ve Bowman kapsül aralığında genişleme HEx200



Resim 5. II. gruptaki ratların böbreklerinde tubulus epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyon HEx400



Resim 6. III. gruptaki ratların böbreklerinde glomerül yumaklarında segmentasyon artışı ve Bowman boşluğunu doldurma eğilimi HEx200

KAYNAKLAR

1. Lippert, C.M.: Renal cystic disease. In: Gillenwater, J.Y., Grayhack, J.T., Howards, S.S., eds. Adult and Pediatric Urology. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987. pp. 620-43.
2. Walton, K.N.: Renal cysts. In: Glenn, J.F., Boyce, W.L.L., eds.: Urologic Surgery. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1991. pp. 138-48.
3. Sellar, B., Richie, J.P.: Glomerulocystic Kidney. Proposed Etiology and Pathogenesis. J. Urol. 1978. 119: 678-80.
4. Acar, A., Gürbüz R., Arslan, E., Güngör, S., Acarer, E., Çelik, Ş.: Ratarda eksperimental renal kistik hastalık gelişimi. S.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 1993. Sayı 2. sayfa 152-7.
5. Dunnill, M.S., Millard, P.R., Oliver, D.: Acquired cystic disease of the kidneys. A hazard of long-term intermittent maintenance hemodialysis. J. Clin. Pathol. 1977. 30: 868.
6. 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.