

BÖBREK HASTALIKLARINDA TÜBULOİNERSTİSYEL FİBROZİS MEKANİZMALARI

Feza KIRIMCA, Sülen SARIOĞLU

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

SUMMARY

The understanding of tubulointerstitial injury as a common pathway in progression to chronic renal failure, has led to researches about its' mechanisms and relation with clinical findings. Experimental and clinical findings have proved the relation between the phenotypical changes in the tubular cells and proliferation of interstitial myofibroblasts with fibrosis and inflammation in primary and secondary tubulointerstitial nephritis. The accumulation of knowledge about mechanisms in this process may help clinical and prognostic understanding of the disease process.

Key words: Tubulointerstitium, fibrosis, kidney.

ÖZET

Tübuloİnerstİsyel zedelenmenin, böbrek hastalıklarında kronik böbrek yetmezliğine gidişte ortak bir yol olarak bulunduğunun saptanmasıyla birlikte, klinik gidişle ilişkisi ve mekanizması da araştırılmaya başlanmıştır. Deneysel ve klinik çalışmalar, primer ve sekonder tübuloİnerstİsyel hastalıklarda tübüler epitelyal hücrelerdeki fenotipik değişikliklerin ve interstİsyel miyofibroblastların proliferasyonunun enflamatuar yanıt ve fibrozisle ilişkisini ortaya koymuştur. Birçok sitokin ve proteinin rol oynadığı birbirleriyle ilişkili bu mekanizmalar topluluğu ile ilgili bilgi miktarının artışıyla, tedavi ve prognostik verilere katkı beklentisiyle literatür verileri sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Tubuloİnerstİsyum, fibrozis, böbrek

I- RENAL SKARLANMA TEORİLERİ

Böbrekte kronik interstİsyel hastalıklar ya primer olarak tübuloİnerstİsyumu etkileyen nedenlerden ya da glomerüler ve vasküler zedelenmeyi takiben sekonder interstİsyel nefrit nedeniyle gelişir (1,2). Günümüzde primer interstİsyel nefritler, kronik renal yetmezlik olgularının yaklaşık %15-30'unu oluştururlar. Bunun yanında tübuloİnerstİsyel hastalık İlerleyici glomerüler ve vasküler pek çok hastalığa, tübuloİnerstİsyel fibrozis formunda sekonder olarak katılır (1). Ancak bu sekonder tutulum çoğu kez hastalığın sonucunu belirleyen etkidir. Gerçekten de önceki pek çok çalışmada, farklı İlerleyici glomerüloİnerstİsyel formlarında hastalığın sonucunun glomerüler tutulumun yaygınlığından çok tübuloİnerstİsyel zedelenmenin derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (1-8).

Renal fonksiyonun korunmasında tübuloİnerstİsyumun önemi göz önünde bulundurulursa renal fonksiyonu düzeltici tedaviler sadece glomerülü değil, aynı zamanda tübuloİnerstİsyel alanı da korumaya yönelik olmalıdır (5).

Bazı olgularda başlangıçtaki renal zedelenmeden sorumlu olan hastalık, renal yetmezliğe kadar giden süreç içerisinde aktif olarak kalabilirken, çoğu durumlarda, tanımlanmış hastalık sürecinin spontan remisyona uğraması ya da tedavi edilmesine rağmen renal yetmezlik geliştiği görülür.

Baldwin (9) 1977'de akut poststreptokoksik glomerüloİnerstİsyel hastalarda immunolojik olayın sona ermesine rağmen renal hastalığın İlerleyici olduğunu göstermiştir. Benzer olarak vezikoİner-

teral reflulu hastalarda, hipertansiyon ya da aktif üriner sistem enfeksiyonu olmamasına ve reflunun cerrahi olarak düzeltilmesine karşın sıklıkla ilerleyici glomerülopati geliştiği izlenmiştir (4).

1968'de Risdon ve ark. primer glomerüler hastalıklarda azalan renal fonksiyonla tübülointersitisyel patolojinin yakın ilişkili olduğunu öne sürmüşler ve ışık mikroskobu ile kronik glomerülonefritli 50 olguda histolojik anormallik derecesi ile renal fonksiyonu karşılaştırmışlardır. İntersitisyel değişikliklerin yaygınlığı ile kreatinin klirensi, plazma kreatinini ve böbreğin idrarı asitleştirme ve konsantrasyon yeteneği ile fonksiyonel bozukluğun derecesi arasında istatistiksel olarak oldukça belirgin korelasyon bulmuşlardır. Glomerüler zedelenmede ise aynı derecede bir korelasyon görölmemiştir (4). 2 yıl sonra Schainuk ve Striker (10), bu çalışmayı genişleterek 70 renal biopsili hastada histopatolojik bulguları hastaların glomerül filtrasyon hızı (GFR), renal plazma akımı ve konsantrasyon ile asit hale getirme kapasitesi ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak GFR'de, renal plazma akımında ve konsantrasyon yeteneğinde azalma, renal hastalığın tipinden bağımsız olarak tübüllerdeki ve intersitisyumdaki anormalliklerle ilişkili bulunmuştur.

Bohle ve ark.(11) bir seri detaylı histomorfometrik çalışma ile bu bulguları doğrulamışlardır. Spesifik hastalık gösteren çok sayıda renal biopsi üzerinde çalışmışlar ve renal fonksiyonlar korunmuş olsa da olmasa da tübülointersitisyel alanın görünümünün renal fonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Uç vakalarda ileri derecede azalmış GFR ile birlikte göreceli olarak normal

glomerüler görüntünün olabileceğini, bunun yanında normal bir GFR ile ileri derecede anormal glomerüler görüntü olabileceğini, bu belirgin anormal durumun tübülointersitisyumun görüntüsü ile anlaşılabilceğini bulmuşlardır.

Hooke ve ark.(12) 1987'de fonksiyonel bozukluğun derecesi ile intersitisyel infiltrasyonun yaygınlığının korele olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç Markovic-Lipkovski ve ark.(13) tarafından 1990'da primer glomerülopatiler için onaylanmıştır. Aynı yıl Alexopoulos'un (14) lupus nefritleri üzerinde yaptığı çalışmada da sonuçlar benzer şekildedir. Eknoyan ve ark.(15) da bu bulguları kronik tübülointersitisyel nefrit için doğrulamışlardır. Bu çalışmada glomerüler sklerozun yaygınlığı ile serum kreatinin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamamışlardır.

Deneysel glomerülonefritlerde tübülointersitisyel fibrozisin, glomerüler hastalığın progresyonu olarak ortaya çıktığı yönünde bulgular elde edilmiştir. Yapılan bir deneysel çalışmada membranöz nefropatide, hastalığın gelişiminden 35 hafta sonra böbrekte glomerüloskleroz ve tübülointersitisyel fibrozis geliştiği gösterilmiştir (16).

Ancak bu çalışmaların aksine sonuçlara varılan araştırmalar da bulunmaktadır. Örneğin Bennet ve ark.'nın (17) 1982'de IgA nefropatisi üzerindeki çalışmasında GFR'nin azalması ile tübülointersitisyumun genişlemesi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Tüm bu bulguları yorumlarken dikkatli olunmalı ve renal biopsilerin fibrozis yönünden değerlendirilmesi sırasında diğer birçok faktör göz

önünde bulundurulmalıdır. Bazı çalışmalarda yaşlanma ile fibrozisin arttığı gösterilmiştir(4). Fibrozis düzeyi ve yaş ilişkisinin göz önüne alınmaması da hatalı sonuçlar doğurabilir. Hooke ve ark.(12) morfometrik çalışmalarda, intersitisyel ödem ve enflamatuar hücre infiltrasyonunun fibrozis olmadan da interstisyumu genişleteceğinin akıldta tutulması gerektiğini öne sürmüşlerdir.

II-RENAL TÜBÜLOİTERSTİSYUM

Tübüller: Böbreğin fonksiyonel birimi olan nefron, glomerül ve Bowman kapsülünden sonra proksimal tübül, Henle kulpunun ince kısmı ve distal tübül ile devam eder. Proksimal tübüller kıvrıntılı ve düz olarak ikiye ayrılırlar. Kortekste, parankimin çoğunu proksimal tübüller oluşturur. Tübül epitel hücreleri, küboidal ya da kolumnar şekilde olup eozinofilik, granüler sitoplazma ve santral ya da bazale yakın yerleşimli nükleus içerirler (18). Apikal yüzde yoğun fırçamsı kenar bulunur. Filtre edilen maddelerin yaklaşık 2/3'ü proksimal tübüllerden reabsorbe edilir. Proksimal tübüller iskemik zedelenmeye çok duyarlıdır. Toksinlerin de çoğunluğu proksimal tübüllerden reabsorbe olarak hasarlanmaya yol açabilirler (19). Proksimal tübül Henle kulpunun ince kolu ile devam eder. Bu kısım üriner konsantrasyonda önemli olup, suya geçirgen ancak sodyum kloride geçirgen değil ya da çok az geçirendir. Daha sonra distal tübüller izlenir (18). Distal tübüllerin bir bölümü jukstaklomerüler aparatın bir parçası olan makula densa'dan oluşmaktadır (19). Distal kıvrıntılı tübüller ise lümene yakın nükleusu olan proksimal tübül hücresine göre daha yassı hücreler ile döşelidir. Sodyum klorid reabsorbsiyonundan

sorumludurlar (18).

İnterstisyum: Renal interstisyum, selüler elemanlar, ekstraselüler fibriler yapılar proteoglikanlar, glikoproteinler ile intersitisyel sıvıdan oluşan(18) ve biyokimyasal fonksiyonları içine alan heterojen bir ortamdır (16,20). Kortikal düzeyde tübülointerstisyum Bowman kapsülünün, damar ve tübüllerin bazal membranı ile çevrelenmiştir ve bu alanda intersitisyel volüm ortalama %12'dir (16). Renal interstisyumun volümü, korteksten papillalara doğru göreceli olarak artar ve medullada %10-20, papillada %30-40'a kadar yükselir (18). İnterstisyum, nefron ve damarları çevreleyen pasif bir ortam değil, renal parankimdeki tübüler ve vasküler elemanlar arasındaki değişimlerin modülasyonunu sağlayan fonksiyonel bir ortamdır. İnterstisyumdaki hücreler çeşitli lokal ve sistemik hormonlar üretirler.

İnterstisyumu oluşturan elemanlardan, fibroblast benzeri hücreler korteks ve üst medullada bulunurlar ve iç medulladaki lipid yüklü hücrelerle birlikte tip I intersitisyel hücreler olarak bilinirler. Makrofajlar tüm renal zonlarda bulunurlar. Bowman'ın tanımladığı tip II intersitisyel hücrelerin büyük çoğunluğunu oluştururlar (20). İntersitisyel dendritik hücreler ratlarda gösterilmiş hücreler olup fibroblast benzeri hücrelerden kolay ayırt edilemezler. Dendritik hücrelerin immunhistokimyasal olarak MHC class II antijeni ekspres ettikleri gösterilmiştir (20,21). Perivasküler hücreler (perisit), kortikal efferent arteriol ile peritübüler kapillerler arasında bulunurlar ve vasküler düz kas hücreleri ile fibroblastlar

arasındaki transizyonel hücre tipi olarak bilinirler. intersitisyel ekstraseföler komponenti çeşitli fiberler oluşturur. Tipik intersitisyel kollagenöz fiberler (tip I, III ve IV) matrikste izole ya da bantlar halinde bulunurlar. Bazal membranlar da interstisyumun komponenti olarak kabul edilirler ve kollagen tip IV ve V'i içerirler. Glikozaminoglikanlar (GAG) ile birlikte interstisyel sıvı, matriksin jelatinöz karakterinden sorumludur. Böbreğin farklı anatomik bölgelerinde farklı GAG'lar bulunur. Örneğin ratlarda papillada majör GAG hyaluronik asit (%34), heparin (%36) ve dermatan sülfat (%26) olup kondroitin sülfat daha düşük orandadır (%4). Fibronektin ve laminin gibi pek çok glikoprotein tübül bazal membranları ve interstisyumun diğer bölgeleri ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Glikoproteinler, bazal membranları hücre membranlarına, intersitisyel matriksteki GAG'lara ve fibriler yapılara bağlarlar (20).

III-TÜBÜLOİNERSTİSYEL HASARLANMA MEKANİZMALARI, HİPOTEZLERİ

Yaklaşık 30 yıldır böbrek üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, primer glomerüler hastalıkların tübulointerstisyumda hasara neden olabileceği ve kronik enflamatuar yanıtın tipik bulguları olan tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve intersitisyel mononükleer hücre infiltrasyonu ile sonuçlanabileceğini göstermiştir (4,5,15). Primer ve sekonder intersitisyel nefritler, ileri dönemlerde benzer bulgularla son dönem böbrek hastalığına neden olurlar (1).

Son dönem böbrek hastalığında, böbrek, tübulointerstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve

dilatasyonla karakterlidir (3). Sklerozis, atrofi ve periglomerüler fibrozis glomerüler değişikliklerdir ve başlangıçta bulunmasalar da son dönem böbrek hastalığında gelişen bulgulardır (15,22).

İntersitisyel genişlemenin derecesi ile glomerüler sklerozun progresyonu arasında kuvvetli direkt korelasyon vardır. Bu durum glomerül ve tübulointerstisyel yapılarda zedelenmenin paralellik gösterdiğini ya da interstisyumdaki değişikliklerin sekonder glomerüler olayları başlatabileceğini düşündürmektedir (23). Glomerüler hastalıklarda tübulointerstisyel zedelenmenin olası hipotezlerinden bir kısmı kanıtlarla desteklenmiştir. Ancak büyük olasılıkla çoğu kez birden çok mekanizma etkin olmaktadır. Bu hipotezler şu şekilde özetlenmiştir:

1- Bozulmuş glomerüler geçirgenlik, tübüllere toksik olan substratların üriner alana kaçışına izin verir.

2-Değişmiş glomerüler hemodinami, intraglomerüler hipertansiyon yoluyla nefronları zedeleyebilir. Alternatif olarak, glomerüler hipoperfüzyon, postglomerüler kan akımını azaltır ve tübüler iskemiyi kolaylaştırır.

3-Glomerüldeki immunolojik mekanizma, tolerans kaybına yol açabilir ve tübulointerstisyel zedelenmeyi teşvik eder.

4- Enflamatuar mediatörler, glomerülden üriner mesfeye geçebilir, ya da mezangial alandan interstisyuma sızar. Ek olarak, lökositler de glomerülün mezangial uzantısı ve vasküler kutbundan interstisyuma göç edebilirler.

5- Glomerül destrüksiyonundan dolayı, nefron kaybı nedeniyle geri kalan nefronların metabolik

adaptasyonu tübülointerstisyel zedelenmeyi uyarır (24). Bu hipotezleri destekleyen farklı çalışmaların sonuçları mevcuttur.

Tübülointerstisyel fibroziste ilerleyici kronik renal yetmezlik gelişiminin mekanizması tamamen netleşmemiştir. Bununla birlikte, belki de Ljungquist (3) tarafından tanımlandığı gibi postglomerüler kapillerlerin ilerleyici obliterasyonu sonucu oluşmaktadır. Bohle ve ark.(25) değişik glomerülopatilere eşlik eden değişik derecelerde interstisyel fibrozisli olgulara ait biopsi örneklerinde intertübüler kapillerlerin alanı ve sayısını çalışmışlar ve postglomerüler kapiller sayısı ve alanında azalma ile artmış postglomerüler direnç nedeniyle yükselmiş serum kreatinin düzeyi arasında güçlü korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmada kollagen oluşumunun öncelikle peritübüler kapillerleri zedelediği bildirilmiştir. İskemiyin oluşması da tübüler atrofi için açıklama olabilir. Tübüler atrofi ayrıca tübüloglomerüler feed back mekanizması ve atübüler glomerül formasyonu mekanizmalarıyla da GFR'de azalmaya yol açabilir (1,3,21).

Atübüler glomerül formasyonu, proksimal tübülün destrüksiyonu ve atrofisi sonucu oluşur (26). Kronik renal yetmezlikte renal fonksiyon kaybına ve filtrasyonun azalmasına yol açar (1). Kronik renal yetmezliğin şiddeti arttıkça atübüler glomerüli sayısı da artar ve atübüler glomerüli formasyonunun oluşumu yetmezliğin geri dönüşümsüz hale geldiğini gösterir (1).

Tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile bunlara eşlik eden filtrasyon azalmasını açıklamak için ileri

sürülen bir mekanizmaya göre olay glomerülün tahribatıyla başlar ve sonuçta tübülointerstisyumdaki olaylara sekonder olarak glomerül fonksiyon kaybıyla sonuçlanır. İskemi ve tübüler atrofiye neden olan başlangıç değişikliğinin mikrovasküler kan akımında bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca tübüller zararlı moleküller ya da interstisyel enflamatuar infiltrat tarafından immünolojik olarak da tahrip edilebilirler. Bunu takiben ekstraselüler materyal interstisyumda birikir (4).

İnterstisyel nefritte zedelenmenin glomerül filtrasyonunu neden engellediğine ilişkin pek çok teori öne sürülmüş olup bunlardan biri akımın tıkanması teorisidir. Bu teoriye göre filtrat anatomik olarak intakt olan glomerül yumağından toplayıcı sisteme geçemez. Tübüller enflamatuar infiltrasyon nedeniyle parçalanmıştır ve glomerül ile toplayıcı kanallar arasında akım tıkanmış olur (2).

Bir diğer hipoteze göre, tübüler vasküler yüzey, interstisyel nefrit sırasında ilerleyici bir şekilde azalmıştır. Bu da postglomerüler vasküler yataktaki direncin artmasına neden olur. Bu etki, glomerülden, azalmış dolaşım kapasitesi nedeniyle kısıtlı akım olmasına ve glomerül filtrasyonda azalmaya neden olur (2).

Postglomerüler kapillerlerin kronik tutulumu, interstisyel enflamasyon ve tübüler atrofi oluşumuna yol açarak glomerülo nefritin farklı tiplerinde prognoza olumsuz etki yapar (27).

Tübül epitel hücre zedelenmesi, interstisyel alanda fibrozisi oluşturan ekstraselüler matriks birikimini tetikleyici olay olabilir. Tübül epitel hücre

zedelenmesinde proteinürinin önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Fokal segmental glomerülosklerozlu hastalarda yapılmış bir çalışmada glomerül kapillerlerinden artmış makromolekül geçişinin mezangial hücrelerde aktivasyon ve ECM oluşumunu uyardığı, glomerül epitel hücre zedelenmesi ve tübülointerstisyel hasarlanmaya yol açtığı öne sürülmüştür (7). Başka çalışmalarda da proteinöz "cast"ların, tübülde dilatasyon ve obstrüksiyona, tübül bazal membranlarında fokal rüptürlere neden olarak intersitisyel enflamatuar hücre reaksiyonunu başlattığı sonucuna varılmıştır (4).

Tübül epitel hücrelerinin immün mekanizma ile zedelenmesi de mümkündür. Primer olarak nonimmün bir etken immün yanıt oluşturan hasarlanma ile sonuçlanabilir. Tübül epitel hücrelerinden ekspres edilen MHC antijenleri, T hücrelerinin yabancı antijeni daha etkin bir şekilde tanımlarına ve uygun, etkili yanıt oluşturmalarına neden olurlar (4).

Bohle ve ark. tarafından yapılan iki bildirimde primer glomerülopatilerde bazal membran materyalinin glomerüler kapiller duvardan Bowman mesafesine geçtiği ileri sürülmüştür. Primer idrara geçen bu proteinöz materyaller proksimal tübül tarafından reabsorbe edilirler ve antijen rolü görerek tübül epitel hücre yüzeyinden MHC antijen ekspresyonuna yol açarlar. Sonuçta bu alana T lenfosit birikimi olur (25,27).

Kronik olarak zedelenen ve fibrozis gelişen böbrekte sağlam kalan kısımlarda adaptasyon sırasında oksijen ihtiyacı ve kullanımı artar. Artmış oksijen kullanımı serbest oksijen radikallerinin

artmasına yol açar. Serbest oksijen radikalleri böbrekte zedeleyici etki gösterir. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin fibroblastlardan kollagen gen ekspresyonunu artırdıkları ve sonuçta oluşan peritübüler fibrozisin nefron harabiyetine ve hastalığın ilerlemesine neden olduğu öne sürülür (4).

IV- FİBROZİS VE GELİŞİM MEKANİZMALARI

Fibrozis, herhangi bir organda zedelenme sonucunda ortaya çıkabilen patolojik bir durumdur (16,21,29). Renal fibrozis, glomerüldeki enflamatuar olaylar, damarsal mekanizmalar ya da tübülointersitisyumun kendisindeki bozukluklarla başlatılan bir dizi olayın ortak yoludur (5,28). Zedelenme sonrası öncelikle enflamatuar olaylar gelişir ve fibroblast aktivasyonu oluşur (16,30). Fibrozis artmış ECM protein sentezi ve matriks yıkımını inhibisyonunun kombinasyonundan kaynaklanır (21,31,32). Fibrozis gelişiminin 3 majör fazı vardır:

- 1- Doku hasarının indüksiyonu,
- 2- Ekstraselüler matriks (ECM) birikimi ve enflamasyon,
- 3- Enflamatuar sürecin rezolüsyonu (1,16,21,31).

İndüksiyon fazında glomerül, tübülointerstisyum ya da damarsal yapıyı tahrip eden primer olarak immünolojik mekanizmalar sonucunda makrofajlar ve esas olarak CD4+ T lenfositlerin infiltrasyonu olur (1). İntersitisyel alanda mononükleer enflamatuar hücrelerin varlığı, patogeneizde immün mekanizmanın rol oynadığını düşündürür. İntersitisyel enflamasyonun şiddeti hastalığın aktivitesini histolojik düzeyde yansıtan bir özellik

olarak kabul edilmelidir (14). Enflamatuvar alana gelen çok sayıda sitokin, buradaki hücreleri proliferasyon ve migrasyon için aktive ederler (1,16). Artan sitokinler T lenfositlerin daha çok aktivasyonuna neden olurlar (27).

Pek çok sitokinin uyarıcı etkisi bulunmakla birlikte bunların içinde en önde gelen transforme edici büyüme faktörü alfa(TGF α)'dır (1,16). TGF α , fibrojenik bir sitokindir (33) ve in vivo ve in vitro, pek çok hücre sisteminde, hücre çoğalması ve farklılaşmasında düzenleyici ve ayarlayıcı etki gösterir (6). ECM sentezini artırır. Renal epitelyal hücre kültürlerinde TGF- β 'nın tip I ve tip III kollagen üretimini artırdığı gösterilmiştir (34). Fibrotik böbrekte fibroblastlarda tip I ve tip IV kollagende artmaya, tip II ve tip V kollagende azalmaya neden olurlar (34).

Vasküler travmalarda trombositler agregre olurlar ve fibroblast proliferasyonu üzerine kuvvetli uyarıcı etkisi olan TGF α 'yı ve fibroblastlar için potent kemotaktik madde olan trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) üretirler(1,16). PDGF, tübülointersitisyel fibroziste önemli bir mediatör olup in vitro olarak fibroblastlar için kemotaktik ve mitojeniktir (35).

Aktive makrofajlar da pek çok çözünebilir faktör salarak fibrojenekte önemli rol oynarlar. Bunların arasında fibroblast büyüme faktörü olarak PDGF ve TGF α önemli miktarlarda salınırlar (1,16). İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) da makrofajlardan sekrete edilirler. Ancak bunların fibroblast büyümesi üzerinde inhibitör etki gösterebildikleri düşünülmektedir (16). TNF- α , proinflamatuvar

sitokin olarak bilinir ve bazı çalışmalarda böbrekte glomerüler zedelenmeyi azalttığı rapor edilmiştir (34). IL-1, monosit-makrofajlar tarafından sekrete edilir ve PDGF etkisini artırıcı özellikte etki gösterir (1). IL-1, proinflamatuvar bir sitokin olup, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) gibi lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak lökositlerin enflamasyon alanına gelmelerine neden olur. Ayrıca IL-1, nitrik oksit (NO) gibi oksijen radikalleri, metalloproteinazlar, eikanooidler, TNF- α gibi maddelerin üretimini uyararak doku zedelenmesi de yapabilir. Ancak direkt fibrojenik etkileri yoktur (36).

T lenfositler enflamasyon alanında yer alırlar ve fibroblast proliferasyonunu stimule edebilen büyüme faktörleri salarlar (1)

T lenfositlerin etkili olabilmeleri için MHC antijenlerine bağlanması ve antijeni bu yolla tanınması gereklidir. Bu bağlanma sayesinde T lenfositlerin aktivasyonu gerçekleşir (37).

Bununla birlikte IFN- γ 'nın fibroblast proliferasyonundaki rolü tam anlaşılamamıştır (16). Fibrojenekte 2 farklı etkisi olduğu, erken dönemde makrofaj stimülasyonu, geç dönemde kollagen sentezinin (38) ve dolayısıyla fibrozisin sınırlanmasında etki gösterdiği bildirilmiştir (1).

Fibroblastların büyüme, proliferasyon ve motilitesi başka yollarla da düzenlenebilir. Kompleman 5 (C5) aktivasyonu, fibroblast kemotaksisine neden olur. Fibronektin ve tip I ve tip III kollagenin çatlaması (cleavage) hücre motilitesini artırır. Aktive makrofajlardan salınan

proteazlar bu çatlamları kolaylaştırırlar. Ayrıca bunlara ek olarak aktive fibroblastlar kendileri, kollagenazlar, stromelisin salgıladıkları gibi TGF- α de sekrete ederler (16).

Tüm bu bulgulara ve enflamatuar hipoteze karşın, tüm fibrozis gelişen renal hastalıklarda hasarlanma ile orantılı miktarda T lenfosit ya da diğer enflamatuar hücre bulunmaması diğer mekanizmaların da etkinliğini düşündürmelidir.

V- TÜBÜL EPİTEL HÜCRELERİNİN BÖBREK ZEDELENMESİNDEKİ ROLÜ

Tüm böbrek zedelenmelerinde intersitisyel enflamasyon ve tübüler hasarlanma tetikleyicidir. Tübüler hücreler birçok sitokinler, ağır proteinüri, iskemi, toksik ilaçlar ya da ağır metaller tarafından stres altına girebilirler. Bunun sonucunda, tübül epitel hücrelerinden sitokinler, adezyon molekülleri ve ECM molekülleri salgılanmaya başladığı ve bunların da intersitisyuma, ek enflamatuar hücreler çektiği düşünülmektedir (39). Sonuçta bu faktörler enflamatuar süreçle birlikte fibroblastların olaya katılmasına sebep olurlar. Ayrıca tübül epitel hücrelerinden salınan sitokinlerin endotel hücrelerini ve miyofibroblastları etkilediği bildirilmektedir (34). Tübüler zedelenme kronik olarak kalırsa renal sikatriks oluşumu, postglomerüler kapiller obliterasyonu ve sekonder glomerül fonksiyon kaybı meydana gelir (40).

Murin proksimal tübül epitel hücrelerinde, tübülointersitisyel fibroblastlarda olduğu gibi intersitisyel prokollagen tip I ve III, bazal membran prokollagenleri TipIV, V ve laminin salgılandığı gösterilmiştir (1,16). Bu kollagenlerin sentezi pek çok büyüme faktörü ve sitokin tarafından

düzenlenebilir.

Tübül epitel hücreleri IFN- γ gibi uyarılar sonucunda antijen sunucu hücre fonksiyonu görürler (27) ve zedelenen hücreler, yüzeylerinden MHC class II antijeni eksprese edebilirler (41). Adezyon molekülleri erken infiltratlarda önemli rol oynar ve renal fibrojenoziste miktarları artar (5). Tübül epitel hücrelerinden, özellikle otoimmün nefrit ve transplant rejeksiyonlarında adezyon molekülü olan ICAM-1 ekspresyonu artar (42). Bu artış IFN- γ , TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin uyarımı ile gözlenebilir (43,44). ICAM-1, T lenfosit ile antijen etkileşiminde önemlidir. T lenfosit üzerindeki ICAM-1 reseptörü, lenfosit fonksiyonel antijen-1 (LFA-1)'dir (42).

Deneysel bir çalışmada murin lupus nefriti modeli oluşturulmuş (MRL-lpr) ve ICAM-1 ekspresyonu araştırılmıştır. Nefritik böbrekte proksimal tübüllerde, özellikle fırçamsı kenarlarda, glomerül mezangiumunda ve büyük damarların endotelinde ICAM-1 ekspresyonunda artış gözlenmiştir (45). Aynı çalışmada kültüre proksimal epitel hücrelerinde ICAM-1 bazal düzeyde eksprese edilirken, IFN- γ , IL-1 α , TNF- α gibi sitokinlerle uyarıldığında ekspresyonda artış gözlenmiştir (45). Tübül epitel hücrelerinden ICAM-1 adezyon molekülünün ekspresyonuna benzer özellikte MHC class II antijen ekspresyonu da gözlenir. Her ikisi de normalde tübül epitel hücresinde bulunmaz ya da çok az miktarda bulunurken sitokin uyarımı ile ekspresyonları artar (44).

Enflamatuar infiltrat, fibroblastların ve tübüler hücreler gibi olası diğer hücrelerin aktivasyonuna neden olan sitokin ve kemokinlerin salınımına yol açar. Bunun yanı sıra fibroblast aktivasyonuna

neden olan bu mediatörler glomerüller ve tübüler epitelyal hücrelerden direkt olarak salınabilirler. Fibroblastlar proliferer olur ve ECM üretimine başlarlar (5,21). Bu olaylar başlangıçta, puroaminonükleosit (PAN) nefrozunun hayvan deneyinde gösterildiği gibi rezolüsyon fazında artmış matriks azalmasına bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Fakat sıklıkla matriks artışı çok uzun sürer ve bu da sonuçta normal organ yapısının tahrip olmasına yol açar (30,46). Bu durumda rezolüsyon, organ fonksiyonunu koruyabilecek şekilde zamanında başlayamaz (5). Fibrozis gelişimi sonucu doku fonksiyon kaybı ve organ yetmezliği meydana gelir (28).

VI- İNTERSTİSYEL HÜCRELERİN HASARLANMADAKİ ROLÜ VE DEĞİŞİMİ

İlerleyici renal zedelenmenin önemli komponenti ekstraglomerüller intersitisyumdur. Birçok hastalık sürecinin ana morfolojik ekspresyonu (obstrüktif üropati, aşırı analjezik kullanımı, piyelonefrit, vs.) tübülointersitisyumdur (16,22). Bu hastalıklarda intersitisyel zedelenme böbrek fonksiyonunun kaybında önemli bir role sahiptir.

Primer glomerüller hastalıklarda bulunan tübülointersitisyel anormallikler ya glomerüller tahribatı takiben peritübüler kan akımının bozulmasıyla oluşan iskemik tübüler yaralanmaya bağlı olarak sekonder bir olay olarak ya da hem tübülointersitisyum hem de glomerül tahrip eden bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu olayların primer ya da sekonder olup olmamalarına bakılmaksızın intersitisyumdaki değişiklikler glomerüller mezangiumdakine benzerlik gösterir ve intersitisyel fibroblastlarda proliferasyon, matriks

birikiminde artma ve makrofaj ve lenfositler tarafından infiltrasyon ile karakterlidir (22).

Böbreğin normal yapısı ve biyolojik fonksiyonları selüler ve ekstraselüler matriksin bütünlüğüne bağlıdır. ECM, renal doku organizasyonu yanısıra, makromolekül ya da iyonların filtrasyonunu modifiye etmek için ya da renal hücrelerin boyunu, proliferasyonunu ve biyolojik salınımını değiştirmek için yapısal bir ortam oluşturur. Renal ECM ortamı çevre dokuyu meydana getirmek için sinyal üretme ve iletişim sağlama ortamıdır (16). ECM kollagenöz ve nonkollagenöz elemanlardan oluşur. Nonkollagenöz matriks komponentleri proteoglikanlar olarak adlandırılan bir molekül sınıfıdır ve GAG zincirlerinin değişken sayılarını ve bir kor proteinini içerirler. Proteoglikanların hücre adezyonunu düzenlemede önemli rolleri olduğu düşünülür (47). IL-7, TGF- β , fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi pek çok sitokin GAG bağlayıcı bölge içerir ve bağlanma gerçekleşince bu sitokinler ECM'de depolanabilir. Ayrıca sitokine bağlı proteoglikanlar başka hücreler için parakrin özellik gösterirler. Hücre yüzeyinde bulunan proteoglikanlar sitokin ve büyüme faktörleri ile etkileşen hücrenin duyarlılığının artmasına neden olurlar (48).

ECM'nin fonksiyonel olayları gerçekleştirebilmesi için matriks metalloproteinazları (MMP) ve MMP'yi yıkan doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) arasında denge bulunmalıdır (49). TGF- β , MMP sentezini azaltırken proteaz inhibitörlerinin sentezini artırır (50). Tübülointersitisyel fibroblastlar fibrogenoziste başlıca etkili hücrelerdir (21).

Bir çalışmada kültüre edilmiş fibroblastların yoğun miktarlarda kollagen tip I, III, IV ve prokollagen salgıladığı gösterilmiştir (16).

Elektronmikroskopik çalışmalarda fibroblastların geniş eliptik nükleus, bir ya da birkaç nükleol, belirgin endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği ile yoğun mitokondri içerdikleri izlenmiştir (21). Başka çalışmalarda da vimentin flamanlarından zengin oldukları, bazal membran ve interselüler bağlantılar içermedikleri gösterilmiştir (21). Fibroblastlar kollagen tip I, III ve IV salgılama yeteneğine sahiptirler. Vimentin gibi mezenkimal belirleyiciler eksprese ederlerken, sitokeratin gibi epitelial belirleyiciler içermezler (21).

Glomerüler ve tübülointerstisyel hastalıklarda, artmış miyofibroblastlar intersitisyel skar oluşumu ve sonuç olarak renal yetmezlik gelişiminde önemlidir (51). Miyofibroblastlar eksprese ettikleri α -düz kas aktini ile matriks oluşumu sırasında kollagenin kontraksiyonuna neden olurlar (35). α -düz kas aktininin pek çok glomerülopati formundaki tübülointerstisyel zedelenme ve fibrozis alanında arttığı gösterilmiştir (52). İnterstisyel miyofibroblastların kökeni halen kesin olarak bilinmemektedir. Alpers ve ark. (52) ile Tang ve ark (35) miyofibroblastların peritübüler dağılımına ve yapısal benzerliklerine bakarak interstisyel fibroblastlardan köken aldıklarını öne sürmüşlerdir. Miyofibroblastların, fibroblast gibi intersitisyel kollagen tip I ve II sentezledikleri gösterilmiştir (35).

Bazı çalışmalarda miyofibroblastların eksprese

ettikleri α -düz kas aktininin glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozis gelişiminde majör faktör olduğu ve miyofibroblastların sayısının hastalık progresyonunun belirleyicisi olarak kabul edileceği öne sürülmektedir. Ancak bu hücrelerin zedelenen tübül epitel hücrelerinden köken aldığını düşünenler de vardır. Bu görüşe göre, zedelenmenin ileri döneminde tübül epitel hücreleri, bazal membran zedelenmesi sonucunda intersitisyum ile temas eder. Apikal-bazal polaritelerini kaybeden tübül epitel hücreleri elonge şekil alır, bazal membran ve komşu hücrelerden ayrılarak hasarlanmış tübül bazal membranından intersitisyuma geçer. α -düz kas aktini ile olumlu boyanan hücrelerin tübüllere yakın alanlarda çok sayıda olması, miyofibroblastların tübül epitel hücrelerinden köken aldığını destekler (53).

Miyofibroblastların deneysel ve klinik glomerülofrifitlerde kötü prognozla ilişkili oldukları gösterilmiştir. Renal intersitisyumdaki miyofibroblastların aktivasyonu büyüme faktörleri ve ECM tarafından etkilenir. PDGF, TGF α , temel fibroblast büyüme faktörü ve granülosit-monosit koloni stimule eden faktör gibi büyüme faktörlerinin hepsi, direkt ya da indirekt olarak, miyofibroblastların aktivasyonunda, monositlerin katılımıyla etki gösterirler. Miyofibroblastların tübülointerstisyel fibrozis geliştiğinde Bowman Kapsülüne ilerleyerek glomeruloskleroza da katkıda buldukları ve bu nedenle kronik renal hastalıkta, tip I ve III'ün glomerüllerde bulunduğu öne sürülmektedir (7).

KAYNAKLAR

1. Strutz F, Neilson EG: The role of lymphocytes in the progression of interstitial disease. *Kidney Int* 1994; 45 (Suppl.45):106-110.
2. Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1257-1270.
3. Strutz F, Müller CA, Müller GA. Mechanisms of interstitial inflammation. In: *Clinical Nephrology* (Ed: Davidson AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DN, Ritz E, Winearls CG), 2. Ed. New York, Oxford University Press, 1998; 1113-1127.
4. Dodd S. The pathogenesis of tubulointerstitial disease and mechanisms of fibrosis. In: *Tubulointerstitial and Cystic Disease of the Kidney* (Ed: Dodd SM). Springer-Verlag, Berlin Feidelberg 1995; 51-67.
5. Müller GA, Schettler V, Müller CA, Strutz F: Prevention of progression of renal fibrosis. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54): 75-82.
6. Rodemann HP, Binder A, Burger A, Güven N, Löffler H, Bamberg M: The underlying mechanism of fibrosis. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54): 32-36.
7. El Nahas AM, Muchaneta-Kubara EC, Zhang GZ, Adam A, Goumenos D: Phenotypic modulation of renal cells during experimental and clinical renal scarring. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54): 23-27.
8. Couser WG, Johnson RJ: Mechanisms of progressive renal disease in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 193-198.
9. Baldwin DS: Poststreptococcal glomerulonephritis: a progressive renal disease? (Abstract) *Am J Med* 1977; 62: 1-11.
10. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, Banditt EP: Structural- functional correlations in renal disease. Part I: The correlations. (Abstract)*Hum Pathol* 1970; 1: 631-640.
11. Bohle A, Christ H, Grund KE, Mackensen A: The role of interstitium of the renal cortex in renal disease. (Abstract)*Contrib Nephrol* 1979; 16: 109-114
12. Hooke DH, Gee DC, Atkins RC: Leukocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31: 964-972.
13. Markovic-Lipkovski J, Müller CA, Risler T, Bohle A, Müller GA: Association of glomerular and interstitial mononuclear leukocytes with different forms of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:10-17.
14. Alexophoulus E, Seron D, Hartley RB, Cameron JS: Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular fuction. *Kidney Int* 1990; 37: 100-109.
15. Eknayan G, McDonald MA, Appel D, Truong LD: Chronic tubulo-interstitial nephritis: Correlation between structural and functional findings. *Kidney Int* 1990; 38: 736-743.
16. Kuncio GS, Neilson EG, Haverly T: Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 1991; 39: 550-556.
17. Bennet WM, Walker RG, Kincaid-Smith P: Renal cortical interstitial volume in mesangial Ig A nephropathy. *Lab Invest* 1982; 47: 330-335.
18. Clapp WL, Croker BP. Adult Kidney. In: *Histology for Pathologists* (Ed: Sternberg SS).

- Second Ed. Lippincott- Raven, Philadelphia, 1997; 799-834.
19. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. The Kidney. In: Pathologic Basis of Disease (Ed: Schoen FJ). Fifth Ed. Saunders Company, Philadelphia, 1994; 927- 989.
 20. Lemley KV, Kriz W: Anatomy of renal interstitium. *Kidney Int* 1991; 370-381.
 21. Strutz F: Novel aspects of renal fibrogenesis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 1526- 1532.
 22. Jacobson HR: Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991; 338: 419-423.
 23. Ziyadeh FN: Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl.54): 10-13.
 24. Nath KA: Tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 992-994.
 25. Bohle A, Müller GA, Wehrmann M, Mackensen-Haen S, Xiao JC: Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54):2-9.
 26. Marcusen N. Atubular glomeruli in chronic renal disease. In: Tubulointerstitial and Cystic Disease of the Kidney Disease. (Ed: Dodd SM) Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1995; 145-174.
 27. Bohle A, Wehrmann M, Mackensen-Haen S, Gise HV, Mickeler E, Xiao TC, Müller C, Müller GA: Pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1994; Suppl 3; 4-12.
 28. Border W, Noble N A: TGF- β in kidney fibrosis: A target for gene therapy. *Kidney Int* 1997; 51: 1388-1396.
 29. Ito Y, Aten J, Bende RJ: Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis. *Kidney Int* 1998; 53: 853-861.
 30. Alvarez RJ, Sun MJ, Haverty TP: Biosynthetic and proliferative characteristics of tubulointerstitial fibroblasts probed with paracrine cytokines. *Kidney Int* 1992; 41: 14-23.
 31. Eddy AA: Expression of genes that promote renal interstitial fibrosis in rats with proteinuria. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54): 49-54.
 32. Tang WW, Feng L, Xia Y, Wilson CB: Extracellular matrix accumulation in immune-mediated tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 1994; 45:1077-1084.
 33. Kovacs EJ: Fibrogenic cytokines: The role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol Today* 1991; 12: 17-22.
 34. Floege J, Gröne HJ: Progression of renal failure: What is the role of cytokines? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1575-1586.
 35. Tang WW, Ulich TR, Lacey DL, Hill DC, Qi M, Kaufman SA, Van GY, Tarpley JE, Yee JS: Platelet-derived growth factor-BB induces renal tubulointerstitial myofibroblast formation and tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol* 1996; 148:1169-1180.
 36. Nikolic-Paterson DJ, Main IW, Tesch GH, Lan HY, Atkins RC: Interleukin-1 in renal fibrosis. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54): 88-90.
 37. Rothlein R, Wegner C: Role of adhesion molecule-1 in the inflammatory response. *Kidney Int* 1992; 41: 617-619.
 38. Müller GA, Markovic-Lipkovski J, Rodemann HP: The progression of renal disease: On the pathogenesis of renal interstitial fibrosis. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 576-586.
 39. Okada H, Strutz F, Danoff TM, Neilson EG: Possible pathogenesis of renal fibrosis: *Kidney*

- Int 1996; 49 (Suppl. 54): 37-38.
40. Ong AC, Fine LG: Tubular-derived growth factors and cytokines in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis: Implications for human renal disease progression. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 205-209.
41. Müller GA, Rodemann HP: Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: I. Immunophenotyping of cultured tubular epithelial cells and fibroblast derived from kidney with histologically proven interstitial fibrosis. *Am J Kidney Disease* 1991; 6: 680-683.
42. Jevnikar AM, Wuthrich RP, Takei F, Xu HW, Brennan DC, Glimcher LH, Rubin-Kelley VE: Differing regulation and function of ICAM-1 and class II antigens on renal tubular cells. *Kidney Int* 1990; 38: 417-425.
43. Suranyi MG, Bishop GA, Clayberger C, Krensky AM, Leenaerts P, Aversa G, Hall BM: Lymphocyte adhesion molecules in T cell-mediated lysis of human kidney cells. *Kidney Int* 1991; 39: 312-319.
44. Canton AD: Adhesion molecules in renal disease. *Kidney Int* 1995; 48: 1687-1696.
45. Wuthrich RP, Jevnikar AM, Takei F, Glimcher LH, Kelley VE: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression is upregulated in autoimmune murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1990; 136: 441-450.
46. Jones CL, Buch S, Post M: Renal extracellular matrix accumulation in acute puromycin aminonucleoside nephrosis in rats. *Am J Pathol* 1992; 141:1381-1396.
47. Davies M, Kastner S, Thomas GJ: Proteoglycans: Their possible role in renal fibrosis. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54): 55-60.
48. Tanaka Y, Adams DH, Shaw S: Proteoglycans on endothelial cells present adhesion-inducing cytokines to leukocytes. *Immunol Today* 1993; 14: 111-115.
49. Werb ZW, Sympson CJ, Alexander CM, Thomasset N, Lund LR, MacAuley A, Ashkenas J, Bissel M: Extracellular matrix remodeling and the regulation of epithelial-stromal intersections during differentiation and involution. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54): 68-74.
50. Yamamoto T, Noble NA, Miller DE, Border WA: Sustained expression of TGF- β 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. *Kidney Int* 1994; 45: 916-927.
51. Savill J, Mooney A, Hughes J: Apoptosis and renal scarring. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54): 14-17.
52. Alpers CE, Pichler R, Johnson RJ: Phenotypic features of cortical interstitial cells potentially important in fibrosis. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 54): 28-31.
53. Ng YY, Huang TP, Yang WC, hen ZP, Yang AH, Mu W, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC, Lan HY: Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 54: 864-876.