



Tübülointersiyel Bozuklukların Fizyopatolojisi

Tübulointerstisyel Sistem

- Böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel birimi nefrondur.
 - Nefron:
 - **Glomerül=Renal Korpüskül (Bowman kapsülü ve glomerüler kapiller yumak) GLOMERULAR HST**
 - **Proksimal tübül**
 - **Henle hulpu**
 - **Distal tübül**
 - **Toplayıcı kanallar**
- TUBULER HST
(TUBULOINTERSTİSYEL)**
- Böbreğin glomerül dışında kalan yapıları tübulointerstisyel sistemi oluşturur
 - Her bir insan böbreği yaklaşık bir milyonun üzerinde (1.200.000) nefron içerir. Bunların %85'i kortikal %15'i ise juxtaglomerülerdir

Tübülointerstisyel Sistemin görevleri:

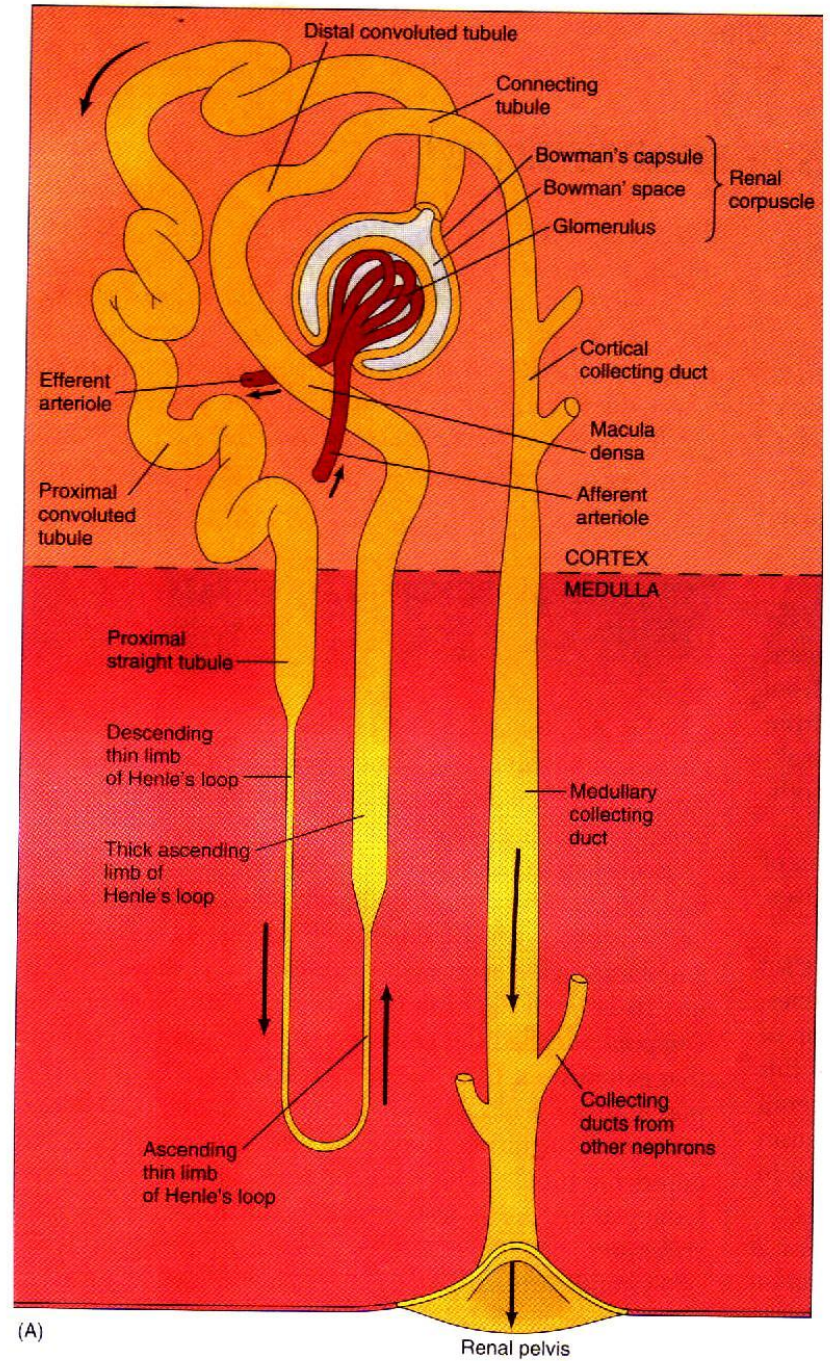
- Tübülointerstisyel sistemin görevi sıvı ve elektrolit transportunu yapmaktır.
- Glomerülde gerçekleşen ultrafiltrasyon sonucu günde yaklaşık 180 L ultrafiltrat oluşur.
- Ultrafiltrata kanın sıvı kısmı, düşük ağırlıklı moleküller (aminoasit ve glukoz gibi) ve elektrolitler geçer;
- kanın şekilli elemanları ve albumin gibi büyük ağırlıklı moleküller geçemez.



- Ultrafiltratın % 99'u túbulointerstisyel sistemde geri emilir ve ortalama 1.5 L idrar (600-3000 L) dışarıya atılır.
- Túbulointerstisyel sistem hastalıklarında túbüler fonksiyonlar yani daha çok sıvı elektrolit geri emilim ve sekresyonu bozular.

NEFRON

- Nefron böbreğin temel fonksiyonel birimidir. Her bir böbrek yaklaşık bir milyon nefron içerir. Her bir nefron idrar üretme yeteneğindedir.
- Nefronun glomerulus ve tübül olmak üzere iki kısmı vardır.
- Renal tübül fonksiyonel ve histolojik kriterlere göre bölümlere ayrılmıştır.



Proksimal tübül

- Glukoz, amino asit ve organik maddelerin tamamına yakını sodyumun aktif transportuna eşlik ederek taşınırlar (kotransport).
- **Bikarbonatın %90 ı buradan geri emilir. Kalsiyum ve fosfat Emilimi de en çok proksimal tübüllerden olur.**
- Asit baz dengesinde yer alır, glutaminden sentezlenen amonyak hidrojenle birleşerek amonyumu oluşturur.
- **Sodyum geri Emilimi hem pasif hem de aktif olarak proksimal tübüllerde gerçekleşir (filtre edilen sodyumun 2/3 ü geri emilir).**
- Sodyum transportu aktif olarak Na-K ATP az ile gerçekleşir. Na-K ATP azlar vücutta oksijen konsantrasyonu kontrol eden bölgelerdir. Bu bölgeler hipoksiye de en duyarlı bölgelerdir.
- **Filtre edilen solutların %65-70 i suyun 2/3 si burada geri emilir.**

Proksimal tübül

- Tübül içi onkotik basınçta azalma, anjiotensinojen ve adrenerjik uyarım bu bölgeden sodyum emilimi arttırır. Kalpten salgılanan atrial natriüretik hormon bu etkileri tersine çevirir ve su ve tuz atılımını uyarır.
- Diabette olduğu gibi glomerüler filtrasyonun bozulduğu ve glukoz, amino asitler gibi solutlerin tubule atıldığı durumlarda tübül içi onkotik basınç artışına bağlı osmotik diurez gelişir ve sodyum ve su atılımı artar.
- Proksimal tübüller izoosmotiktir.
- Pek çok ilaç salisilat, barbitürat, penisilinler buradan tübül lümenine sekrete olurlar.

Henle kulpu

- Filtre edilen sıvı proksimal tübülden sonra henle kulbuna akar.
- Henle kulbu böbreğin medullar kısmında lokalize olmuştur.
- **Medullada interstisiyel sıvı osmolaritesi korteks veya plazmadakinden yüksektir.**
- Zıt yönlü akımlar mekanizması önemlidir.
- **Medullanın iç bölgelerine doğru interstisiyel sıvının osmolaritesi 280-300 mosm/L den 1200-1400 mosm/L' e kadar yükselir. Medullanın hipertonsitesinden sorumludur.**
- Filtre edilen Na^+ ve Cl^- ün %25' i henle kulbunda reabsorbe olurken filtre edilen suyun yalnızca %10' nu absorbe olur.

- Henle kulbunun çıkan kalın kolundaki hücreler kübik şekillidir. Çok sayıda mitokondriye sahiptir, bazılar membranları yoğun şekilde kıvrımlar içermektedir. Çıkan kol görelî olarak suya geçirgen değildir, ancak filtre edilen Na^+ ve Cl^- ün %25'i burada reabsorbe olur.
- Henle kulpuna girişte izotonik olan filtrat lumen içinde önce hiperosmolar olur fakat çıkarken hipotoniktir.
- **İnen henlede su geri emilir çıkanda ise Na emilimi (Na-K-2Cl pompası ile) olur. Bu pompa diüretiklere cevap veren özellikle de furosemidden etkilenen kısımdır.**
- Çıkan henle suya ADH varlığında bile geçirgen değildir.
- Çıkan henleden üre geri emilimi de vardır.

- Çıkan kalın kolun son kısmı nefronun glomerüler kısmına ulaşır, afferent ve efferent arteriollerin arasından geçerken onlarla temas haline gelir. Bu noktada hem tübülün hemde afferent arteriyolün hücreleri özelleşir.
- Bu özelleşmiş yapıya **juxtaglomerular apparatus** denir.
- Tübül hücreleri **makula densa** adını alır, afferent arteriyol hücreleri de granüler hücreler olup **juxtaglomerular hücreler** adını alır ve **renin** salgılar.
- JG aparatındaki aff.Arteriol ve distal tubulusleri birbirine bağlayan granülsüz muskuler hücrelere **lacis hücreleri** denir
- Macula densa, glomerüler filtrasyon ve kan akımının düzenlenmesinde rol oynar.
- Renin kan volümündeki, tübül basıncındaki değişmelere cevap olarak ve sempatik stimülasyonla salgılanır.

Distal tübül

- Henle kulpundan sonra distal nefron gelir. Distal nefron, distal kıvrımlı tübül, birleştirici (connecting tub) tübül ve toplayıcı kanala (collecting duct) ayrılır. Distal nefronda tübüler sıvının idrara dönüşümü tamamlanır. Net etki tübüler sıvıyı dile etmek ve osmolariteyi düşürmektir.
- **K⁺ ve H⁺ de distal nefronda sekrete olur.**
- NaCl Emilimi olur (aktif). Distal kısımlarda Na-Cl kotransporter ile emilir. Thiazidler bu kısma etki ederler.
- Kortikosteroidler birleştirici tübüllerdeki Na Emilimi ve K atılımına etki ederler.
- **Mg, Ca ve HCO₃ geri emilir.**
- **H⁺, K⁺ sekresyonu ve NaCl geri Emilimi aldosteron etkisiyle olur.**
- **Aldosteron yoksa : HiperK asidoz gelişir**
- Distal tübüllerin özellikle ilk kısımları suya geçirgen değildir ve ADH ya cevap vermez. Düz ve bklml tübüllerde ADH etkisiyle su Emilimi olur.

- Distal kıvrımlı tübül kısa epitelial hücrelere sahiptir, hücrelerin apikal mikrovillusu olmasına rağmen bir fırça kenar yapılanması yoktur.
- Toplayıcı kanalların epitel hücreleri principal (P) ve intercalated (I) hücreler olmak üzere 2 tiptedir.
- **P hücreleri** sayıca daha çok, daha uzun ve çok organelle sahiptir. Bu hücreler Na^+ reabsorpsiyonu ve ADH ile uyarılan su geri Emilimi ile ilişkilidirler.
- **I hücreleri** daha az sayıdadırlar, distal tübülde de bulunurlar, daha çok mikrovillus, stoplazmik veziküle ve mitokondriye sahiptirler. Bu hücreler asit sekresyonu ve HCO_3^- transportu ile bağlantılıdır.
- Aldosteron her iki hücre tipine de etki eder.

Toplayıcı kanallar

- **Toplayıcı kanallarda aquaporin2 vardır.ADH ye cevap veren tek aquaporindir. İdrarın konsantrasyonunda önemlidir.**
- Tanımlanmış 10 aquaporin vardır.Aquaporin 3,7,8,9 su dışında üre ve gliserola da geçirgendir.
- Aq1: böbrek ve lens
- Aq2,3,4,6: böbrek
- Aq4: hipotalamus, supravent. Nukleus
- Aq7: testis böbrek
- Aq8: böbrek, pankreas, kalp, kc, kolon, beyin
- Aq2 deki mutasyon nefrojenik diabetes mellitusa, aq0 daki mutasyon ise katarakta yol açar. Siroz ve konjestif kalp yetmezliğinde de idrar aq2 düzeylerinin bozulduğu görülmüştür.

- **İdrarın konsantre edilmesi:**
- İdrar dansitesi: 1015-1025
- İdrar osmolalitesi: 600 mosm (normal böbrek 300'a kadar düşürüp 1200'e kadar çıkarabilir)

| Madde | Günlük Filtrasyon | Atılan miktar | %Reabsorbsiyon |
|------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| Su (Litre) | 180 | 0.7-2.2 (1.5) | 98-99 |
| Sodyum (mEq) | 25.000 | 50-200 | 99+ |
| Klor (mEq) | 19.500 | 50-200 | 99+ |
| Bikarbonat (mEq) | 4.500 | 0 | 100 |
| Potasyum (mEq) | 720 | 40-120 | 80-95 |
| Glikoz (gr) | 180 | 0 | 100 |
| Üre (gr) | 56 | 28 | 50 |
| Aminoasit (gr) | 65 | 2 | 98 |

İdrarın Asitleştirilmesi

İdrar pH'sı 4.5-5 (hafif asit)

- Ultrafiltrattaki tüm HCO_3 reabsorbe olur, idrarda hiç HCO_3 bulunmaz.
- Tüp hücrelerinde glutaminden NH_3 oluşur, bu lümeneye sekrete edilir ve H için önemli bir tampon görevi görür.



- Tüp lümenine salgılanan H iyonu zayıf asit anyonları (ör: fosfat) ile birleşerek tamponlanır
- Kreatinin ve ürat tampon görevi görür
- Böbrekler günde 50-100 mEq net asit sekresyonu oluşturur.


- **Fonksiyon olarak interstiyel hücreler böbrekte,**
- **ESM yapımı ve düzenlenmesi, yapısal destek,**
- **Su ve solüt değişimi, solüt konsantrasyon gradientinin oluşturulması,**
- **Kortikal interstisyumun lenfatik drenajı,**
- **Periarteriel konnektif doku (Renin-angiotensin ve immun hücrelerin böbrek içi dağılımı),**
- **Hormon ve parakrin maddelerin yapımını (eritropoetin, adenosin, prostoglandin, antihipertansif hormonlar ve medülla lipid yüklü hücreleri) sağlamaktadır.**



Tübulointersiyel nefritler:

Tübulo-Interstisiyal Nefrit

- Renal tübüler hastalıklarda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler glomerüllerden ziyade tübüler interstisyumdadır.
- Tübüler ve intersiyel alanda enflamatuar bir süreç başlamıştır.
- Akut veya kronik form olabilir.
- Glomerüler tutulum genellikle yoktur veya minimal olabilir.
- Glomerüler tutulum varsa genelde olaya daha sonra katılır.
Glomerüllerde oluşan değişiklik glomerülosklerozdur.
Glomerüloskleroz, glomerüler filtrasyonda azalma, proteinüri ve hipertansiyonla kendini gösterir.

- 
- Tübulointersiyel sistemin hasarına sebep olan nedenler arasında
 - - Toksik
 - - İnfeksiyöz
 - - Immunolojik
 - -Obstruktif
 - - Herediter sebepler mevcuttur.

- ABY nedenlerinin % 10-25'ini
- KBY nedenlerinin % 20-40'ını renal tübüler hastalıklar oluşturmaktadır.
- Renal tübüler hastalıkların önemli bir kısmının önlenabilir veya tedavi edilebilir olması bu hastalıkların tanı ve tedavisinin önemini artırmaktadır
- Tübüler hastalıklarda görülen tübüler fonksiyon bozuklukları nefronun tutulan bölgesine göre de değişiklik gösterir.
 - proksimal tübül,
 - distal tübül,
 - medülla veya
 - papilla)

Akut Tübulo-İnterstisiyal Nefrit (TİN)

- TİN'in nedeni ne olursa olsun enflamasyon ve etken ve sürece göre değişen tübül hasarı vardır:
- İnterstisyumda polimorf nükleuslu hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, tübül epitellerinde dejenerasyon ve hücre nekrozu bulunur.

Akut TIN Etiyoloji

- İlaçlar
 - Penisilinler
 - Sefalosporinler
 - Sülfonamidler
 - Co-trimaksazol
 - Rifampisin
 - Fenitoin
 - Tiazid, furosemid
 - Allopürinol
 - Simetidin
 - Amfoterisin-B
 - NSAİ ilaçlar
- Enfeksiyonlar (Bakteri ve virüsler)
 - (Streptokoklar, pyelonefrit, toksoplazma, difteri, brusella, leptospira,
 - EMN, CMV)
- Hastalık ilişkili
 - (Sarkoidoz, GN'ler, Transplant rejeksiyonu)
- İdiopatik

- **Akut TİN etiolojisinde:**
 - İdiyopatik
 - Enfeksiyon (direkt etki ve aktif etki) ve
 - immünolojik kökenli (ilaç hipersensitivitesi, glomerulonefritler ve rejeksiyon) nedenler sorumlu tutulurken,
- **Kronik TİN etiolojisinde:**
 - idiopatik,
 - toksik (ilaç-analjezik),
 - Enfeksiyon (kronik, yineleyen enfeksiyon, reaktif)
 - Metabolik,
 - İmmunolojik,
 - Herediter,
 - Radyasyona bağlı ve
 - Ürolojik (obstrüksiyon, reflü) nedenler sorumlu olabilmektedir

Kronik Tübulo-Interstisiyal Nefrit

Morfolojik olarak kronik TÜBÜLOİNTERSİYEL nefropatilerde **interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu** mevcuttur.

- **Tübüler atrofi**
- **Tübül lümeni dilatasyonu**
- **Tübül bazal membranı kalınlaşması**
- **İnterstisyel fibrozis gelişir, böbrek küçülür.**

- Çocuklarda genellikle altta bir renal anomali vardır (kistik hastalık, obstrüksiyon, reflü)
- KBY bulguları vardır (hipertansiyon, başağrısı, büyüme geriliği, bulantı, kusma, solukluk, halsizlik)

Kronik tübulointerstisyel nefritin nedenleri

- **İlaçlar** :Analjezikler, NSAID, Cisplatinum, nitrozurea, Siklosporin, lityum
- **Toksik ajanlar**: Kurşun, kadmiyum
- **İmmünolojik hastalıklar**: SLE, allogreft rejeksiyonu, sjögren Sendromu, kryoglobulinemi, IgA nefropatisi
- **Metabolik hastalıklar**: Ürik asit nefropatisi, oksalat nefropatisi, sistinosis, hiperkalsemi
- **Hematolojik ve lenfoproliferatif hastalıklar**: Orak hücreli anemi, multiple myeloma, Plazma hücre diskrazileri, hafif zincir hastalığı

ANALJEZİK NEFROPATİ

- Analjezik nefropatiye en sık neden olan ilaçlar:
- Aspirin
- Fenasetin ve asetaminofen
- Salisilatlar
- Kafein
- Kodeindir.
- **Ortalama 1 kg ilaç alanda tübüler patolojiler ortaya çıkmaya başlar.**
- **Toplam doz 2-3 kg ulaştıktan sonra glomerüler hasar belirginleşir**
- Bilateral obstüksiyon sonucu (papiller nekroza bağlı) kolik renal ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir

İlaca bağlı ATIN

- Coğunlukla Beta laktam antibiyotikleri, özellikle penisilin ve derivesi olan methisilline karşı gelişir.
- Gecikmiş tip immün reaksiyonla oluşur (Tip IV).
- İlaçtan bir hafta kadar sonra ateş ve döküntü başlar.
- Kanda ve **idrarda eozinofiller saptanır. Tanıda önemlidir.** Anemi olabilir.
- İlacın alınmasından sonra 10-20 gün arasında semptomlar ortaya çıkar.
İdrarın konsantrasyon yeteneği azalır.
- Böbrekler sodyumu tutamaz, ayrıca idrarın asidifikasyon işlemi ve potasyum sekresyonu bozulabilir.
- Proteinüri olabilir
- ABY ve tübüler disfonksiyon veya her ikisi görülür.

Renal tübüler hastalıkların klinik ve laboratuvar bulguları

1 .Glomerüler filtrasyon değerindeki azalma ile orantısız tübüler fonksiyon bozuklukları

2.Tübüler anormallikler

- A.İdrarı konsantre etme yeteneğinde azalma (poliüri, noktüri)
- B.Renal tübüler asidoz (hiperkloremik metabolik asidoz)
- C.Fanconi sendromu (fosfatüri, bikarbonatüri, amino asidüri, rikozri, glukozüri)
- D.Sodyum kaybı
- E.Hiperpotasemi

3. Endokrin bozukluklar

- A.Hiporeninematik hipoadosteronizm (hiperpotasemi, metabolik asidoz)
- B.Kalsitriol eksikliği (remik kemik hastalığı)
- C.Eritropoietin eksikliği (anemi)

4. İdrar incelemesi

Normal olabilir fakat genellikle hücresel elemanlar içerir

Proteinüri orta derecededir (günde 3.5 gramdan az) ve düşük molekül ağırlıklı tübüler proteinleri (lizozim, beta-2-mikroglobülin gibi) içerir

5. Diğer: Hipertansiyon, remi

TIN Laboratuvar bulguları

- Serumda en sık görülen bulgu
 - **Na ve K elektrolit bozuklukları**
 - **hiperpotasemi ve asidoz**
 - **Anemi**
 - **özellikle ilaç ile oluşan TIN'de eozinofili ve eozinofilüri,**
 - **Azotemi, serum kreatinin artışı da sık izlenebilen bulgulardır.**
- İdrarda sık görülen bulgular
 - Mikroskopik hematüri,
 - Na kaybı,
 - hipostenüri ve
 - tübüler hasardan kaynaklanan hafif-orta proteinüridir. Proteinürinin %50'ye yakını beta-2 mikroglobulin ve diğer küçük moleküler ağırlıklı proteinürilerden oluşmaktadır.
 - Nadiren nefrotik sendrom da gelişebilmektedir.

- **Renal tübüler hastalıklarda lezyonun nefronda yerleşimine göre tübüler fonksiyon bozuklukları**

- **LEZYONUN YERİ TÜBÜLER FONKSİYON BOZUKLUĞU**

- **KORTEKS**

- **Proksimal tübül**

Amino asit, bikarbonat, glukoz, protein (düşük molekül ağırlıklı), fosfat, ürik asit, sodyum geri emiliminde azalma

- **Distal tübül**

Sodyum geri emiliminde azalma, Potasyum ve hidrojen atılımında azalma

- **MEDÜLLA VE PAPİLLA**

İdrarı konsantre etme yeteneğinde azalma, Sodyum geri emiliminde azalma

Tübüler fonksiyon testleri

Konsantrasyon testleri

İdrar dilüsyon testi

Fraksiyonel sodyum ve potasyum klerensi

Fraksiyonel bikarbonat klerensi

Osmolalite ölçümü

Yetişkin bir insanın 24 saatlik idrar osmolalitesi 300-900 mOsm/kg'dır.

Spot idrarda ise bu değer 50-1200 mOsm/kg'dır.

Osmolaliteyi etkileyen ana osmotik maddeler; NaCl, glukoz ve üre'dir.

$$\text{mOsm/kg} = 1.86 (\text{Na mmol/L}) + \frac{\text{Glukoz}}{18} + \frac{\text{Üre N}}{2.8} + 9$$

Fraksiyonel Na atılımı

Prerenal azotemi ile oligürili akut tübüler nekrozu en iyi ayırt eden testtir.

$$\%F_{Na} = \frac{\text{İdrar}_{Na} \times \text{Plazma}_{kreat}}{\text{Plazma}_{Na} \times \text{İdrar}_{kreat}} \times 100$$

Fraksiyonel bikarbonat atılımı

Proksimal renal tübüler asidozlu hastaların tanısında faydalı olabilir.

$$\%F_{\text{HCO}_3} = \frac{\% \text{Plazma}_{\text{HCO}_3} \times \text{İdrar}_{\text{kreat}}}{\% \text{İdrar}_{\text{HCO}_3} \times \text{Plazma}_{\text{kreat}}} \times 100$$

*Proksimal renal tübüler asidozlu hastalarda proksimal tubullerden HCO₃ geri emilimi azalmıştır

HCO₃ klerensi proksimal tübül fonksiyonu belirteci olarak da kabul edilebilir

Tip I Renal Tübüler Asidoz

- Tip I RTA da idrar asidifikasyonu bozulmuştur.
- H⁺ distal bölgeden atılamaz, idrar alkaliye kayar.
- H⁺ tüp hücrelerinde birikir, tüm vücuda yayılarak asidoz gelişir.
- Fosfatüri, glikozüri, ürikozüri, artmıştır
- **Normal anyon açıklı metabolik asidoz**
- **İdrar pH'ı <5.5**

- Anyon değiştirici mutasyonları
- H pompa mutasyonları
- İmmun hastalıklarda görülebilir

Tip I Renal Tübüler Asidoz

- Distal tubullerden H atılımının azalması H-K⁺ exchanger fonksiyon bozulması nedeniyle hipok⁺ neden olur
- Kalsiyum böbreklerden ve barsaklardan emilemez.
- Alkali idrarda kalsiyum çöker ve böbrek taşlarına ve **nefrokalsinosis**a neden olur.
- Osteomalasi ve osteoporoz görülebilir
- Alkali idrar idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırır
- Tanı amonyum klorür testi

Tip II Renal tübüler asidoz

- Proksimal tübülden bikarbonat emilimi azalmıştır
- İdrarla bol miktarda HCO_3 atılır.
- HCO_3 sodyumla beraber atılır
- Aldosteron salgısı artmıştır: Hipok

Tip II Renal tübüler asidoz

- Fankoni sendromu ile beraber görülebilir
- Pek çok herediter hastalıkta görülür
 - Sistinosis
 - Wilson hastalığı
 - Galaktozemi
 - Tirozinemi
 - Lowe sendromu ...

İlaca bağlı

Valproik asit

Amfoterisin B


Tetrasiklin ...

Tip 4 Renal tübüler asidoz

- Aldosteron yapım azlığı Addison hastalığı
- Aldosterona yetersiz böbrek cevabı
- (psödohipoaldosteronizm)
- Aldosteron :
 - sodyum reabsorpsiyonu
 - hidrojen ve potasyum sekresyonu
- Aldosteron eksikliğinde H^+ ve K^+ birikir. Asidoz ve hiperpotasemi ortaya çıkar.

Nefrojenik Diabetes İnsipidus

- Hipofizden ADH sekresyonu var ancak kollektör tüpler cevapsız
- Herediter formu X'e bağılı resesif veya OR geçiş gösterir
- Edinsel formları
 - Akut ve kronik böbrek yetmezlikleri
 - Nefritler
 - Kistik hastalıklar
 - Toksik nefropatilerde görülebilir
 - Lityum, amfoterisin B

- 
- Bartter sendromu
 - Liddle sendromu
 - Sistinosis
 - Metabolik hastalıklar-galaktazomi, tirozinemi....