

Diabetli hastaların böbrek problemleri üzerinde yıllardan beri çalışılmaktadır. Bugün yeni çalışmaların ışığında Diabetes Mellitus'lu hastalarda görülebilen böbrek değişiklikleri dört grupta incelenmektedir (1).

- 1— Diabetik glomerulopati
- 2— Bakteriüri ve pyelonefrit
- 3— Papiller nekroz
- 4— Gilikojen nefrozu

Diabetin böbrek komplikasyonları daha ayrıntılı olarak şu şekilde de sınıflandırılabilir.

- 1— Enfeksiyonlar : Bakteriüri, pyelonefrit, renal karbonkul
- 2— Toksik : Kontrast madde alımına bağlı nefropati
- 3— Nörojenik : Mesane atonesi (hidronefroz gelişebilir)
- 4— Vasküler : Nefroskleroz, atheroskleroz, atheromatöz embolik hastalıklar
- 5— Dejeneratif (idiopatik) : Diffüz interkapiller glomeruloskleroz, nodüler interkapiller glomeruloskleroz

Glikojen nefrozu (Armani — Ebstein lezyonu) yüz yıldan beri klasik olarak biliniyordu. Diabetli hastalarda görülebilen üriner sistem enfeksiyonları ve papiller nekroz son 10 yıldır tartışılmakta, ancak büyük bir ilerleme kaydedilememiştir. Bu komplikasyonlardan en önemlisi diabetik glomerulopati. Bütün diabetik hastalarda gelişen bu renal patoloji eninde sonunda hastayı üremiye sokarak ölümüne neden olabilir. Bu lezyonu ilk kez 1936'da Kimmelstiel ve Wilson tanımlamış, fakat son 5—10 yıl içinde daha açıklığa kavuşmuştur (1,2).

### DIABETİK GLOMERULOPATİ

Uzun süreli diabetik hastalarda görülen diabetik glomeruloskleroz 1936'da Kimmelstiel ve Wilson tarafından nodüler interkapiller glomeruloskleroz ola-

rak tanımlanmış, 1942'de Fahr diffüz interkapiller glomerulosklerozu, 1959'da Stalder ve arkadaşları ise yeni diabetik hastalarda glomerül filtrasyon hızının (GFR) yükseldiğini göstermişlerdir. 1973'de Mogensen ve Andersen "erken hiperfonksiyon-renal hipertrofi" evresini tesbit etmiş, Knud Lundbeck ise "erken hipertrofi- hiperfonksiyon" durumu ile basal membran kalınlaşması arasında ne gibi bir ilişki olduğunu bilinmediğini ifade etmiştir (1). Ayrıca Kimmelstiel ve Wilson nodüler glomeruloskleroz ile birlikte ödem, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği bulunan özel bir sendromu tarif etmiştir. Lundbeck diabetik nefropatiyi uzun sürmüş diabetin yaygın vasküler komplikasyonun bir parçası olarak kabul edip, glomeruler lezyonların yaygın mikroanjiyopati sonucu oluştuğunu ileri sürmüştür. Diabetik glomerulosklerozun diffüz ve nodüler diye iki tipe ayrılması, hastalığın patolojik bir ifadesi olup kliniğini yansıtmamaktadır. Bu nedenle günümüzde bu glomeruloskleroz tipleri saf olarak bulunmadığından bu deyimler yerine genel olarak "diabetik glomerulopati" deyimini kullanılmaktadır. Seri halinde yapılan böbrek biyopsilerinden anlaşıldığına göre her iki tipe basal membranların kalınlaşmasına yol açan mukopolisakkarid birikiminden kaynaklanmaktadır. Patogenezi belli değildir ama insülinopemi, hipergliközürinin oluşturduğu diabetik zemin ve genetik faktörler suçlanmaktadır (1,3).

Nodüller glomerulosklerozda, glomerül yumağının periferik bölümünde tabakalar halinde yuvarlak nodüller görülür. Bu nodüller, PAS pozitif mukopolisakkaridlerle birlikte lipidleri, hemoglobini ve retikülin liflerini de ihtiva eden 20—120 mikron büyüklüğünde kitleciklerdir. Kapillerin ki menleri önceleri genişler, fakat sonraları nodul tamamı ile hyallnize olunca tıkanır. Prosesin lokalize tabiatına oluşu sebebi ile böbrek bozukluğunu gösteren bulgular uzun zaman ortaya çıkmamaktadır.

Diffüz glomerulosklerozda glomerül yumağının bütün bölümleri aynı derecede olmasa da hastalığa ka-

\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabüim Dalı öğretim Üyesi

\*\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Araştırma görevlisi.

tılmışlardır. Histolojik bakımdan lezyon retikülün liflerini ihtiva etmemesi dışında nodüler şekilden farksızdır. Mezanşial matrixde hafif artış, eksüdatif lezyonlar, kapsüller damarlar tesbit edilebilir.

Diabetik glomerulosklozozun görülme sıklığı diabetin süresi ile yakından ilişkilidir. Diabet yaşı ilerlese ve vakalar yeterli kontrol edilmezse, görülme sıklığı artar. Genel olarak diabet başlangıcından 10—15 yıl geçtikten sonra, iyi kontrol edilmemişlerde daha belirgin olarak intermittent proteinüri (20—100 mg/100 ml.) ortaya çıkar. Zamanla bu proteinüri devamlı bir hal alır ve hipoproteinemi sonucu nefrotik sendrom tablosu yerleşir. İdrarda siro (mumdan yapılmış gibi granülasyonsuz) silindirlere sık rastlanır. Diğer taraftan diffüz glomerüler lezyonlar ilerliyerek böbrek yetersizliğine de sebep olurlar. Bunun başlıca belirtileri azoteminin yükselmesi, idrar yoğunluğunun düşmesi (hipostenüri, son evrede izostenüri), kan basıncında yükselme ve proteinürinin devamıdır. Diğer böbrek hastalıklarından farklı olarak, diffüz glomeruloskloza bağlı proteinüri böbrek yetersizliğinin progresyonu ile azalmaz (hastalar kreatininin klirens azalırken günlük 10—11 gr. protein ekstrete etmeye devam ederler). Böylece diabette bir yönü ile nefrotik sendroma, diğer yönü ile de nefroskloza benzeyen klinik tablolara rastlanır (1, 7, 8,13).

Kan basıncı diabetik hastalarda genellikle normaldir. Bununla birlikte uzun süreli diabetik hastalarda proteinüri derecesi ile paralel olarak hem sistolik hem de diastolik basınç yükselir. Böbrek arterlerinin atherosklozu renovasküler hipertansiyona sebep olabilir. Korlefors diabetiklerde ekzersiz esnasında kan basıncının yükselebileceğini göstermiştir (1, 2).

Glisemiye oranla glikozüri çok kez hafif derecedir (eşik yükselmesi). Bu hadisede glomerul filtrasyon hazinin azalmasının ve artmış tubuler glikoz emiliminin rolü vardır. Hipertansiyon ve üremi sinsi yerleşirse, glikozun renal eşik değeri değiştiğinden insülin duyarlılığında artma olur ki bu da diabetik glomerulopatinin habercisidir. Böbrek yetmezliğinde insülinin yarılanma süresi uzamakta ve üremi, glukagon metabolizmasını, hormon reseptör fonksiyonunu etkilemektedir. Bu nedenle insülin duyarlılığındaki artış muhtemelen multifaktöriyeldir. Hastanın tedavisini idrar şekerine göre ayarlamak yanıltıcı olur. Diyetini düzenlerken hiperglisemi yanında böbrek fonksiyon-Ic'ina da dikkat etmelidir. Ancak her üremik hastada karbonhidrat metabolizması az çok bozulmuştur ve diabetik glikoz tolerans eğrisi elde edilebilir. Böyle bir hastada diabetik glomerulosklozozun gelişmiş olması şart değildir. Diabetin diğer klinik bulgularını araştırmalıdır (1, 5, 8)

Diabet ve üremesi olan hastanın prognozunu böbrek yetersizliği, kalp yetersizliği, serebrovasküler ak-

sidanlar veya myokard infarktüsü tayin eder. Orta dereceli böbrek yetersizliği gelişmiş hastalar genellikle 3—5 yıl kadar yaşarlar (1).

**Tablo 1**

**Üremi ve Diabetli olan Hastaların Ko m plikasyonları (4).**

Kısa Sürede	: İnfeksiyon / sepsis
	— Hipervolemi
	— Hipokalsemi / hiperfosfatemi
	- Hematolojik bozukluklar (anemi gibi
	— Lökositoz
	- Koagülopati ve trombosit fonksiyon bozuklukları
	— Negatif nitrojen balansı
Uzun Sürede	: Retinopati
	— Nöropati
	— Myopati
	- Koroner damar hastalıkları
	— Serebral damar hastalıkları
	— Periferik damar hastalıkları
	— Hipertiroidizm
	— Renal osteodistrofi
	- Psikolojik problemler

**DİABETİK GLOMERÜLOPATİNİN EVRELERİ**

Mogensan ve arkadaşları diabetik nefropatiyi 5 evrede incelemektedirler (Tablo — 2).

- 1 — Erken renal hipertrofi-hiperfonksiyon
- 2 — Klinik bulgu vermeyen diabetik nefropati
- 3 — Klinik bulgu veren diabetik nefropati
- 4 — Ağır klinik bulgu veren diabetik nefropati
- 5 — Son dönem - böbrek yetersizliği

**DİABETES MELLİTUSUN BAŞLANGIÇ YILLARINDA BÖBREK**

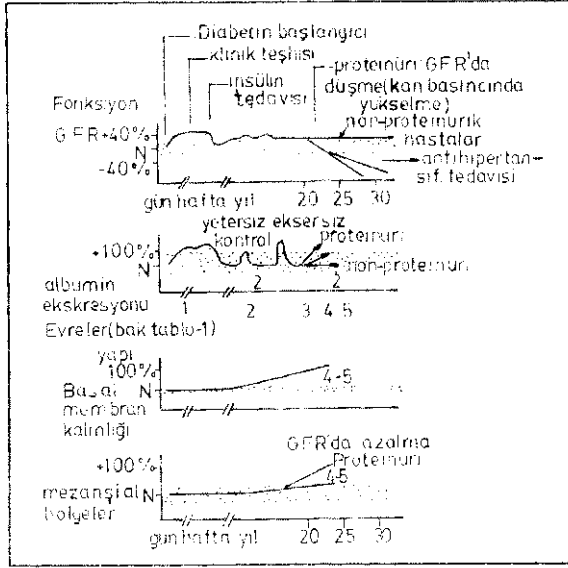
Jüvenil diabetin klinik başlangıcından kısa bir süre sonra karakteristik böbrek değişiklikleri görülebilir. Diyet ve insülin tedavisine başlamadan önce veya bir kaç ay sonrasında fitrasyon sahasında artışla birlikte glomerul büyümesi gelişir. Glomerul filtrasyon hızı (GFR) ve filtrasyon fraksiyonu artar, ama albumin ekstreasyonu değişmez (1). Bu değişiklikler bir kaç yıl sabit devam ederken glomerul basal membran kalınlığında tedrici bir artış gözlenebilir (Bak şekil-1).

Erken renal hipertrofi evresinde radyolojik olarak böbrek büyüklüğünün artması ile böbrek dokusu-

**Tablo 2**  
**Diabetik Nefropatinin Evreleri**

Evre	Gelişim Süreci	Esas özellikleri	GFR	Albumin ekskresyonu	Eksersiz ile Albumin ekskresyonu	Kan Basıncı ve tedavisi	Method	İnsülin tedavisi ile lezyonların durumu
1) Erken renal hipertafi ve hiperfonksiyon	Başlangıçla ilk iki yıl arasında (kontROLSÜZLERDE daha erken)	Böbrek ve glomenilerde büyüme, nefron hipertofi ve hiperplazisi	% 20 - 40 artar	insülin tedavisinden önce artar	Mikroalbuminüri	Normal	Böbrek fonksiyon testleri. Röntgenografik metodlar	Reversibl
2) Klinik bulgu vermeyen diabetik nefropati	Teşhisten 2 yıl sonra progresyon	Basal membran kalınlaşması, mezaşial genişleme	% 20 - 30 artar	tedavi gören çoğu hastalarda normal	Bir kaç yıl sonra artar	Normal	Böbrek biopsisi	Bilinmiyor
3) Klinik bulgu veren D. nefropati	10 - 15 yıl sonra (Hastaların % 30 - 40 mcla)	Basal membran kalınlığı ve mezenşial genişlemede artış	% 20 - 30 artar	Hafif ve intermitent proteinüri 15—300 mg/dk. artış gösterir.	artar	Eksersiz esnasında	Klinik ve lab. bulgularının yakından takibi	Araştırılıyor
4) Ağır klinik bulgu veren nefropati	15 - 20 yü sonra (Hastaların % 30 - 40 ında)	Diffuz ve noduler glomeruloskleroz, arterioller hyalinizasyon	Tedavi edilmeyenlerde İmi/dk/ay düşme	Progresif, devamlı proteinüri	Çalışma yok	artar (ort. 160/105 mm Hg) tedavi edilmeli	Böbrek fonksiyonlarının takibi	Ne duraklama nede reversibl oluyor (progresyon)
5) Son dönem böbrek yetersizliği	20 - 30 yü sonra (terminal dönem)	Glomerulus kaybı (nekroz)	10 ml/dk.	Nefron kaybı nedeni ile azalır	Çalışma yok	Yüksek (tedavi ile 140/85-90 mm Hg da tutulmalı)	Böbrek fonksiyonlarının takibi	İrreversibl

Mongesen C, E (5, 6).



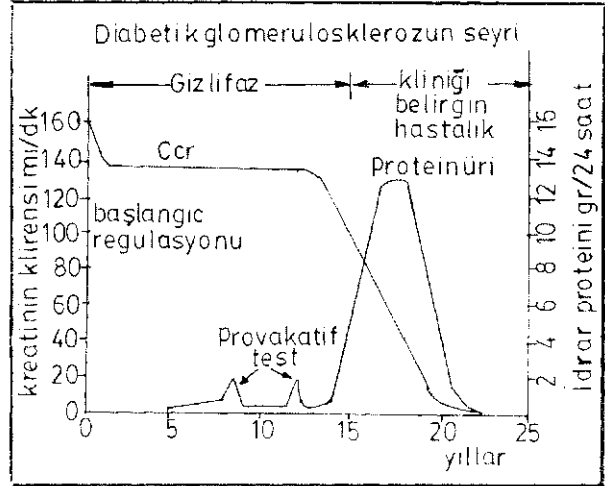
Şekil — 1 Diabetes mellitusta görülen böbrek değişikliklerinin kronolojisi (5,6)

nun genişlediği gösterilebilir. Pyelogramlardaki ölçümlerden böbrek ağırlığı tahmin edilerek, beş yıllık juvenil diabetli olanların böbrek ağırlığının, aynı yaş grubundaki normal kişilerden % 22 daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ostery ve Gundersen yeni teşhis edilmiş juvenil diabetiklerde böbrek biopsi çalışmasını yapmışlar ve glomeruler volümde kontrol vakalarına göre, yaklaşık iki kat artma tesbit etmişlerdir. Bunlarda, hem hücrelerin hem de hücre dışı yapıların arttığı görülmüştür. Yeni sterolojik çalışmalar ile de kapiller lümenin büyüklüğünde artma tesbit edilmiştir (1, 2, 5, 6). Juvenil diabetiklerde gözlenen bu morfolojik değişiklikler üç aylık etkili tedaviden sonra önemli ölçüde düzelmektedir. Başka bir çalışmada bu morfolojik değişiklikler, streptozotosin verilerek diabet meydana getirilen sıçanlarda da gözlenmiş, altı aylık diabet tedavisi ile normale döndüğü tesbit edilmiştir (1, 2, 5, 6).

Juvenil diabetiklerin klinik başlangıç evresinde glomerul basal membran kalınlığı normal olmasına karşın yıllar sonra, bir çok glomerulun tam tıkanması ile sonuçlanan artış gelişmektedir. Kısa süreli diabetli olan çocuk ve genç hastaların GFR'ı, inulin, cyanocobalamin, iotholamate gibi maddelerle ölçüldüğünde aynı yaştaki normal kişilerden % 20—40 fazla olduğu görülmüştür. Renal plazma akımı (RPF) normal veya hafif artmış, tubuler maksimal glikoz reabsorpsiyonu (Tmç) da yaklaşık % 20 artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca GFR artışı ile Tm<sup>ç</sup> arasında korelasyon tesbit edilmiştir. Diabetik ve non-diabetiklerin böbrek fonksiyonlarının (GFR ve RPF) böbrek büyüklüğü ile doğru orantılı olduğu görülmüş.

dikkatli ve etkili bir antidiabetik tedavi ile radyolojik olarak böbrek büyüklüğünün azaldığı GFR'nin düştüğü tesbit edilmiştir. Bu bulgular akut metabolik değişikliklerin böbrek yapılarında büyüme ve fonksiyonlarında artışa sebep olduğunu göstermektedir. (1,7).

Şiddetli diabetik ketoasidoz veya komalı hastalarda da hafif bir proteinüri görülebilir. Erken evrede presipitasyon veya albus gibi metodlarla her zaman tesbit edilmeyen proteinüri, radyoimmunolojik tekniklerle çalışılırsa kontrolsüz hastalarda basal membran kalınlığına paralel olarak 30—100 mikrogram/dk.e kadar (normalde 5—20 mikrogram/dk) arttığı gösterilebilir. Bazı vakalarda ise basal albumin ekskresyonu bir kaç yıl sonra normal kalabilmektedir. Ağır ekzersizler normal kişilerde proteinüri meydana getirebilse de, diabetiklerde orta derecede bir ekzersiz aşırı proteinüri, tubuler reabsorpsiyon mekanizmasının bozukluğunu gösteren hafif bir beta-2 mikroglobulin artışına sebep olmaktadır. Bu esnada filtrasyon basıncı artar ki, bu da kalınlaşmış basal membranın fonksiyonel bozukluğunu gösterir. Bu vakalarda proteinüri, tedricen artarak 10—15 yıl sonra maximum olur. (10—15 gr/lt) ve nefrotik sendrom tablosu yerleşir (Bak. ŞekiHve-2).



Şekil— 2: İnsuline bağımlı diabet

## UZUN SÜRELİ DABETES MELLİTUSLU HASTALARDA BÖBREK

Uzun süreli diabetik hastalarda hafif anjiyopati gelişirse semptom ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Bir çok vakada diabetik glomerulosklerozun klinik tablosu üremi ve ölüme sonuçlanan bir kronik progressif nefropatiden ayırt edilemez. Diabetik böbrek hastalığının son evresinde de retinopati, nöropati,

kalbde mikro- ve makroanjyopati bulguları tesbit edilir. Caird devamlı proteinüri geliştikten sonraki 10 yılda bu hastaların % 30'unun öldüğünü göstermiştir. Deckert ve Paulsen 101 juvenil diabetik hastayı kapsayan çalışmalarında; devamlı proteinüri gelişenlerin % 50'sinin 10 yıl içinde, intermitten proteinüri gelişenlerin ise % 80'inin 15 yıl içinde öldüklerini tesbit etmişlerdir. Bir kaç yıl kontrolsüz diyet ve yetersiz insülin tedavisi sonucu sık sık komaya giren hastalarda devamlı şiddetli proteinüri, hipoproteinemi, hiperkolesterolemi ile karakterize nefrotik sendrom yerleşir. Basal membran kalınlığı ve geçirgenliğindeki artış nedeni ile mikroskopik hematüri görülebilir, serum protein elektroforezinde de globulin miktarında artma tesbit edilir. Bu hastalarda hipertansiyon ve azoteminin bütün komplikasyonları zamanla yerleşerek ölüm kaçınılmaz olur. Yeni ortaya çıkmış yaşlı diabetik hastalarda nadiren bir kaç yıl sonra proteinüri ve ödem gelişir. Bu hastalarda ölüm sebebi daha çok myokard veya serebral infarktüs yahut da konjestif kalb yetersizliğidir ( 1,8).

Diabetik hastalarda arterioskleroz, non-diabetiklerden daha erken yaşda ve daha yaygındır. Pyaliniyasyon, non-diabetiklerde daha ziyade afferent arteriollerde görülmesine karşılık, diabetiklerde hem afferent hem de efferent arteriollerde görülür. Böbrek fonksiyonları bozular ama malign hipertansiyon dönemine kadar büyük bir klinik önem taşımaz. Interlobar damarlarda da diabetik değişiklikler meydana gelir, ışık mikroskobunda bu evrede glomerullerde kompansatuvar hipertrofi görülür. Diabet başlangıcından 10—20 yıl sonra basal membran kalınlaşması ve arterioller lezyonlara bağlı total glomerul kaybı gelişebilir. Elektron mikroskobunda periferel kapillerde basal membran kalınlaşması, mezanşyal bölgelerde artış tesbit edilir. Immunofloresans mikroskopik çalışmalarda, böbrek dokusunda görülen insülin ve anö-insülin antikolar diabetik nefropatinin immüno- lojik bir mekanizma ile geliştiği izlenimini vermektedir (1,8).

Diabetik hastalarda Mogensen'e göre bu evrede, artmış olan GFR ortalama 1 ml/dk/ay azalma gösterir, normal veya hafif artmış olan RPF ise 4 ml/dk/ay düşer. GFR'deki azalma oranı ile diyastolik kan basıncı yükselmesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. GFR'nin tekrarlanan ölçümlerinden diabetik nefropatinin progresyon hızı tesbit edilebilir. Uzun süreli diabetiklerde GFR de  $T_m$  eşit olarak azalmaktadır.

Uzun süreli diabetik hastalarda metabolik, biyokimyasal, hormonal değişiklikler sonucu gelişen yaygın anjiyopati böbrekleri de etkilemektedir.

- Elektron mikroskopik ve oftalmoskopik araştırmalar, yeni başlamış diabette vasküler yapının normal olduğunu göstermektedir.

- Bir çok çalışmada, iyi kontrol edilmemiş diabetiklerde anjiopatinin daha erken geliştiği tesbit edilmiştir.
- Diabetik anjiyopati, sekonder diabette (kronik pankreatit gibi) bir kaç yıl sonra meydana gelmektedir.
- Alloxan ve Streptozotosin tedavisi ile diabet meydana getirilen sıçanlarda, bir kaç ay veya yıl sonra, diabetik anjiopatininkilere benzer lezyonlar gelişmekte; dikkatli insülin tedavisi ile retinopati gelişmesi, basal membran kalınlaşması ve proteinürinin artması önlenmektedir. Ancak Osterby, yaptığı çalışmalarda yeni teşhis edilmiş diabetiklerde ve hatta prediabetiklerde glomerul basal membranın kalınlaştığını iddia etmiştir. Spiro ve arkadaşları da basal membranda iki farklı tip karbonhidrat ünitesini ihtiva eden bir glikoproteini tesbit etmişlerdir. Diabetik ve nondiabetik kişilerin basal membran glikoproteinlerinin kimyasal analizi sonucu, hidroksilisine ve hidroksilisine bağlı disakkarid miktarının, glomerulosklerozun ışık mikroskopik bulgusuna sahip olan uzun süreli diabetiklerin böbrek dokusunda attığını göstermiştir. Aynı otörler, glikoz-galaktoz hidroksilisine sentezinde yer alan glikosil transferaz ve glaktosil transferaz denilen iki tip enzimi elde etmiştir, alloxan'a bağlı diabet gelişmiş sıçanlarda bunların arttığını göstermişlerdir. Bu bozukluklar diabetik erken evresinde insülin tedavisi yapılırsa düzelmektedir (1, 8).

Plasma büyüme hormonu diabetli hastalarda yüksek bulunmuştur. Hipofizin çıkarılmasını müteakip steroid, tiroid ve gonadal hormonlarla substitüsyon tedavisi yapılırsa diabetik retinopatinin gelişmesi inhibe olmakta ve cilt kapiller rezistansı normalleşmektedir. Cücelerde diabetik vasküler hastalıklar hafif seyrederler. Damar duvarı metabolik olarak insüline bağlı değildir ve hiperglisemi basal membran polisakkaritine ait disakkarit ünitesinin sentezini artırabilmektedir. Glikoz büyüme hormonu hipotezine göre hiperglisemi spesifik glikosil transferaz enziminin aktivitesini artırırken, büyüme hormonu peptik zincirinin sentezini ve belki de hidroksilaz aktivitesini arttırmaktadır (1).

#### PROFİLAKSİ VE TEDAVİ

Diabetik böbrek hastalığının profilaksi ve tedavi problemleri, genelde diabetik anjiopatinin problemleridir. Bunları detayları ile bu makalede tartışmak imkânsızdır. Ancak profilaksi ve tedavide; sıkı kontrol edilen diyetin, insülin enjeksiyonlarının, kısa aralıklarla

larla hastayı kontrole çağırmanın rolü büyüktür. Geleşmekte olan tedavi yöntemleri ise şunlardır:

- 1— Pankreas veya adacıklarının transplantasyonu
- 2— Deri altında otomatize cihaz yerleşterek kan şekerinin regülasyonu
- 3— Somatostatin'den geliştirilmiş uzun etkili ve spesifik analoglarla büyüme hormonu ve glukagonun supresyonu
- 4— Biosentetik insan insülinin kullanımı
- 5— Oral insülin tedavisi (insülin granülleri ile)

Jüvenil diabetiklerde progresif nefropati en başta gelen (% 50) ölüm nedenidir. Nefropati klinik olarak proteinüri ile tesbit edilirse, hastanın böbrek ve kardiovasküler durumu yakından takip edilmelidir. Ancak biopsi ile histolojik değişiklikler bulunmuş birçok diabetlide proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu görülmemiştir. Bazı hastalarda görülen yüksek kan basıncı hızlı seyirli nefropatiye eşlik eder. Küçük bir grup diabetli hastada yapılmış bir çalışmada, iki yıldan fazla antihipertansif tedavi verilmesinin GFR'deki düşüşü azalttığı ve böylece üremi başlamasını geciktirdiği gösterilmiştir, üremi gelişmiş bir çok hastada insülin ihtiyacı azalmaktadır. Eğer biguanidler verilirse akümüle olmakta ve laktik asidozda gelişebileceğinden kesinlikle verilmemelidir. Diğer oral antidiabetik ajanlarda biriktiğinden ciddi hipoglisemilere sebep olabilir (9, 13).

Diabetik retinopatj ve nefropati ile Hb A<sub>1c</sub> arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Hb A<sub>1c</sub> tayini ile Diabètes mellitus tanısı desteklenebilir ve tedavisinin başarılı olup olmadığı izlenebilir (3).

Diabetik nefropatinin son evresinde diyaliz ve böbrek transplantasyonu düşünölmelidir. Ancak bir çok vakada gelişmiş olan diabetik kardiyopati bu etkili tedavi yöntemlerinin uygulanmasına veya başarılı olmasına engel olmaktadır. Başarılı bir transplantasyondan sonra vakaların % 75'inde hem periferik nöropati ve hem de görme keskinliğindeki bozulma düzelmekte veya en azından gelişmiş lezyonlarda bir duraklama olmaktadır. Bundan dolayı kreatinin değerinin çok yükselmesini beklemeden transplantasyonu gerçekleştirmek daha uygun görölmektedir. Transplante edilen böbrekten yapılmış biopsiler 2—5 yıl içinde vakaların çoğunda diabète has değişikliklerin oluştuğunu göstermişse de klinik belirtilerin ortaya çıkması 5—10 yıl geciktirebilmektedir. Transplantasyonu için HLA uygun kardeşten alınan böbreğin fonksiyon görme ihtimali 3. yıl sonunda % 70 iken,

HLA uygun olmayan kardeşten alınan böbrek için bu oran % 58, kadavradan transplante edilen böbrek için ise % 55 dir. Diabetiklerin böbrek transplantasyonunda hatırlanması gereken önemli bir nokta, kan şekerindeki her 100 mg/dl lik bir artışın kreatininde 0,5 mg/dl lik yükselmeye sebep oluşudur. Bu yalancı reaksiyonun bilinmesi gereksiz steroid yüklenmesini önler. Kan şekeri kontrol altına alınınca kreatinin seviyesi de normale düşer (3,9).

Böbrek yetersizliği olan diabetiklerde kronik intermitten hemodiyaliz yapılabilirse de hastahane de kronik intermitten periton diyalizi (CIPD) veya kronik ayaktan periton diyalizi (CAPD) yapmak daha uygun görölmektedir. Özellikle insüline bağımlı diabetiklerde olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. J. Rottenburg (1982) EDTA kongresinde sunmuş olduğu bir çalışmada insüline bağımlı 100 diabetik hastaya CAPD uygulanmış, yaşama oranının 1.yıl sonunda % 65 olduğunu tesbit etmiştir. Bu sistemde % 1,5 dextroz konsantrasyonu bulunan plastik torbalardaki diyaliz solüsyonuna 5—10 Ü. kristalize insülin, % 4,25 dextroz konsantrasyonu bulunan torbalara ise 15—20 Ü. kristalize insülin konulmaktadır (2, 4, 10).

Robert ve arkadaşları ise 1982 de insüline bağımlı diabetik nefropatili hastaların tedavisi için subkutan veya intravanöz yol yerine intraperitoneal at sess geliştirdiler. Bu yolla karaciğer iyi hiperinsülinize olup daha uzun süreli öglisemi elde edileceğim iddia etmişlerdir (5 hastada denemişlerdir). Periton yolu ile insülin verilmesi portal yol ile glisemi kontrolü yapmaktadır. Bu durumda hem karaciğer glikoz yapımı ve hem de periferik glikoz ütilizasyonu daha kolay olmaktadır (4).

#### BAKTERİÜRİA VE PİYELONEFRİT

Diabetik hastalarda akut ve kronik idrar yolu enfeksiyonu ve pyelonefritin non-diabetiklerden daha sık görüldüğü yıllar önce bildirilmiştir. Diabetiklerde lökositlerin fagositoz yeteneği bozulmakta, glikozüri bakteriler için uygun bir kültür ortamı oluşturmaktadır. Ayrıca diabetik nefropati veya parezi sonucu mesane fonksiyonu bozularak idrar stazına zemin hazırlamakta ve hele glomeruloskleroz gelişmişse bakteriler daha kolay enfeksiyon meydana getirmektedirler. Pyelonefrit diabetiklerde, non-diabetiklerden iki kat daha fazla ölüme sebep olmakta postmortem çalışmalarda bunu desteklemektedir.

Diabetiklerde idrar yolu enfeksiyonu teşhisi klinik semptomlar ve idrar bulguları, özellikle bakteriüri ile konulmalıdır. Semptomsuz bakteriüri gösteren vakaların % 34 ünde 100.000 / cm<sup>3</sup> den fazla bakteri tesbit edilmiştir. Osterby Hansen yaptığı çalışmalarda, kadınlardaki bakteriüri oranını diabetiklerde % 7,9 aynı yaştaki non-diabetiklerde % 3,7; erkeklerde

ise diabetiklerde % 7,5 aynı yaştaki non-diabetiklerde % 3 olarak bulmuştur. Yaşla bakteriürinin sıklığı arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Vejl Goard ise bakterimi ile diabetik retinopati, koroner damar hastalığı, periferik damar hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ispat etmiştir. Bakteriüresi olan diabetiklerde nöropati insidensi % 14,5 iken, bakteriüresi olmayan diabetiklerde bu oranı % 7,4 olarak bulmuştur.

İdrar yolu enfeksiyonu ve pyelonefritin tedavisi retinopati insidensi nisbeten düşük olan grupta daha etkili olmaktadır. Diabetik hastalarda bakteriürinin önemi, sonradan pyelonefrite dönüşmesi ihtimalindedir. Önceleri kronik pyelonefritin böbreğin bakteriyel enfeksiyonlarına bağlı geliştiği düşünülmüşse de böbrek biyopsi ve otopsi materyellerinden yapılan doku kültür çalışmalarında yaşayan bakteri oranı çok düşük bulunmuştur. Bu durum non-diabetikler içinde geçerli olup çözüm beklemektedir (1, 8, 14).

#### PAPİLLER NEKROZ

Papiller nekroz, özellikle idrar yolunun organik obstruksiyonu olan hastalarda görülen karakteristik klinik bir durumdur. Diabetiklerde daha sık görülen papiller nekroz, aneljezik alışkanlığı, orak hücreli anemi, tüberkülozda, makroglobulinemilerde de görülmektedir. Vakaların hepsinde iskemi papillanın parçalanıp dökülmesine sebep olmaktadır. Papillada gelişmiş nekroz ile sağlam doku arasında ayırıcı bir sınır vardır. Şüpheli vakalarda idrar tülbenkten süzülerek papilla parçaları tesbit edilip, formalin içinde saklanmalı ve kesitler alınarak papilla içindeki tubulusların kolayca tanınabilmesini sağlayan retikülüm boyası ile boyanmalıdır.

Klinik tablosu karakteristikdir; ani başlayan ağır idrar yolu enfeksiyonunun semptomları, papilla parçalarıyla üreterlerin tıkanması sonucu kolik tarzında ağrı ve hızla gelişen kollaps görülür. Pyelografide papillanın bükülmesi ve harabiyeti, papilla tamamen kopmuş ise tipik yüzük şeklinde görünüm (böbrek tüberkülozunu taklit eden değişiklikler) tesbit edilir. Nadir görülen bir durumda, papilla kalsifiye olmuşsa multipl taşlar şeklinde görülür.

Edmondson ve arkadaşları papiller nekroz gelişmiş diabetli hastaların % 50 sinden fazlasında glomeruloskleroz tesbit etmişlerdir. Papiller nekroz, şiddetli üriner sistem enfeksiyonu olan non-diabetiklerde % 2 oranında görülürken, diabetiklerde bu oran % 27 tesbit edilmiştir. Hastalığın patogenezi tam bilinmemektedir. Ama glomerulosklerozun, böbreğin orta çapta-ki damar değişikliklerinin ve idrar yolu enfeksiyonunun şiddeti ile ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Papiller nekroz genellikle öldürücü bir hastalıktır. Eğer varsa idrar yolu enfeksiyonu uygun doz ve sürede etkili antibiyotiklerle tedavi edilmeli, tek taraflı böbrek medulla nekrozu gelişmişse, nefrektomi yapılmalıdır. Bazı vakaların akut devresinde hemodiyaliz veya periton diyalizi faydalı olabilmektedir (1, 14).

#### GLİKOJEN NEFROZU

Kontrolsüz diabetiklerde ve akut ketoasidozdan ölen diabetik hastaların böbrek tubuler hücrelerinde spesifik bir lezyon (Armani Ebstein lezyonu) tesbit edilmiştir. Glikojenle dolu tubuler hücreleri ilk kez 1983 de Ehrlich göstermiş, Kimmelstiel ve Wilson tarafından diabetik glomeruloskleroz keşfedilinceye kadar bu lezyon diabetik böbrekte bilinen tek anatomo-patolojik bozukluk olarak kabul edilmiştir. Curtis ve arkadaşları glikojen nefrozunun kontrol edilmemiş kısa süreli diabetikler ve deneysel diabetiklerde görülen reversibl bir fenomen olduğunu tesbit etmişlerdir. Elektron mikroskopik çalışmalarda, tubuler hücrelerin sitoplazmasında beta partikülleri gibi glikojenin biriktiğini göstermiştir. Bu hücrelerin çekirdeği normaldir ama hücre içi organelleri perifere doğru itilmiştir. Şiddetli ketoasidozla birlikte bulunan renal tubuler hücrelerindeki glikojen ve lipid birikiminin fatal sonuca katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Ancak şurası gerçektir ki, tubuler hücrelerde glikojen birikimi artmış tubuler glikoz reabsorbsiyonunuyansıtır ve glikojen ihtiva eden bu şeffaf iri hücrelere Armani-Ebstein hücreleri denilmektedir. Bu hücrelerin belirgin bir patolojik anlamı yoktur (1,8).

#### KAYNAKLAR

- 1- Hamburger, J., Crosnier, J., Grunfeld, J., Nephrology, Wily Flammarion medicine- Sciences, Paris, 1979, p. 732-742.
- 2- Friedman, E.A., Diabetik Nefropathy: Strategies in prevention and ménagement, Mogensen, C.E., Diabetes and the kidney, Kidney International, official Journal of the international society of nephrology, V.21, N., 781 may. 1983
- 3- Telater, F., Diabet ve dejeneratif komplikasyonlan, Türkiye Klinikleri, Cilt 3,s.1,Mart 1983
- 4—Apostopoulos, A., Jovanna wic Peterson C, Current Concepte in therapy for diabetic patients with renal disease, diabetik nephropathy, V.2, M.1, February, 1983,p.35
- 5- Mongensen, C.E., Diabetes Mellitus and the Kidney, Kidney International, official Journal of the international society of nephrology, V. 21, M.5, may 1982, p. 673-675

- 6- Mogensen, C.E., Hypertansiyon in Diabetes and the stages of Diabetic Nephropathy, Diabetic nephropath, V.1., M.I, November, 1982, p.2
- 7- Rennal, J.R., Kidney Disease in diabetes, Nephrology and Hypertension, University of Miami, School of medicine department of medicine, Review Course, 1981, USA, p. 334-346
- 8- Earley, L.E., and Gottschalk, C.W., Strauss and Welt's Disease of the Kidney 3 th Ed., V., Litte, Brawn and Company Boston 1979, p. 1200-1215
- 9- Glass, N.R., Miller, D.I., B.S. ; Sallinger W.S., and Beizer F.O., Transplantation is the Treatment of Choice for Diabetic Nephropathy, V.2, N.1, February 1983, p. 18-21.
- 10- Jalcobs, C, et al; The first five Thousand Diabetics Treated by dialysis and Transplantation in Europe, Diabetic Nephropathy V.2, N.2, may, 1983, p. 12.15.
- 11— Richord, J.G., Brenner, B.M. ; Glomerulopathies associated with multisystem and heredofamilial diseases, Harrison's principles of internal medicine, 9. th Ed., MC GRAM-HILL KOGAKUSHA, Tokyo, 1980 p. 1325, 1326
- 12- Foster, DIW. -.Diabetes Wellitus, Harrison's principles of internal medicine, 9 th Ed., MC GRAM-HILL KOGAKUSHA, Tokyo 1980, p. 1751.
- 13- Karam, J.H.;Diabetes Mellitus, hypoglycemia and lipoprotein disorders, Current Medical Diagnosis and Treatment , 18. th Ed., los altos, California 94022, 1979, p. 771.
- 14- Gabriel, R., Postgraduate Nephrology, 2 Ed. Butter Worths, 1978, p. 32-33.