

İç Hastalıkları

Balkan Nefropatisi

*Durak YETKİN**
*Nevzat DALGIÇ***

GİRİŞ

1957'de bilinmeyen etyolojisi ciddi interstisyel böbrek iltihaplanmasının endemik olarak ortaya çıkışı, Romanya, Bulgaristan, ve Yugoslavya'nın üç komşu bölgesinde birbirinden habersiz olarak gözlenmiştir. Hastalığın en azından 1920 yılından beri mevcut olduğuna inanılmaktadır (1).

Endemik bölge; 40 km. genişlik ve takriben 200 km. uzunluğunda bir bölge ile sınırlanmış olup, Yugoslavya, Romanya ve Bulgaristan'ın Tuna nehri havzasına komşu bölgelerini ve Karpat dağlarının iki tarafını içine alır (1, 2, 3, 4).

Hastalık yalnız ırmak kenarı ovalık arazi boyunca vadilerde yerleşmiş küçük köylerde yaşayan ve ziraatle uğraşan insanlarda görülür. Buraya yakın şehirler veya komşu dağ etekleri veya dağlarda görülmez (1,2,5).

Yapılan çeşitli araştırmalar; köylülerin % 30 - 45'inin bu hastalığa yakalandığını, endemik bölgede yaşayan nüfusun yaklaşık 1/3'de belirgin bir proteinürinin mevcut olduğunu ve bu bölgelerdeki insanların ortalama % 5—10'da belirgin bir azotemi halinin saptandığını ortaya koymuştur (1). Aynı ailenin muhtelif fertleri ekseriye bu hastalığa yakalanırlar. Proteinüri ekseriye gençlerde ve genç yetişkinlerde görülür. Fakat azotemiye 30 — 40 yaşın altındaki hastalarda nadiren rastlanır (5, 6).

Erkek ve kadınlarda hastalığa yakalanma şansı hemen hemen eşittir (5). Bazı istatistiklere göre de kadınlarda erkeklere nazaran 1/2 oranında daha fazla görülmektedir. Hastalık 30 - 40 yaşlarında ortaya çıkar ve çoğu kez hastalığın ortaya çıkış sıklığına ait peak 30 yaşından sonradır (5, 6, 7). Dikkat çeken bir özellik; hastalığın bulunduğu bölgeden taşınan halkta sonradan hastalığın gelişmemesidir. Bununla beraber, bu ülkelerden Türkiye'ye göç eden Türkler'de de bu tür nefropatiyi andıran böbrek has-

talıklarına rastlanılmaktadır (1, 5, 7). Oysa hastalığın yaygın olduğu bölgeye taşınanlarda genellikle 10 yıllık bir zaman periyodundan sonra sıklıkla böbrek hastalığı gelişmektedir (1, 5, 7).

Yaz aylarının sonları ve sonbahar olmak üzere hasat mevsiminde endemik bölgelerden, en az iki sene kaldıktan sonra taşınan kimselerde de bu nefropatinin sık olarak görülebileceği de belgelerle ispatlanmıştır. Bu bakımdan çeşitli çevresel faktörler üzerinde daha fazla araştırmalar gerekmekte olup gerçekten bu çalışmalar da eelişme safhasındadır (5, 7).

KLİNİK BULGULAR

Balkan nefropatisinde, kronik bir tübülo - interstisyel nefropati yani kronik interstisyel böbrek iltihabı vardır. Klinik tabloda ekseriye ödem veya hematim anamnezi bulunmaz sinsi bir başlangıçla karakterizedir. Ciddi böbrek diskfonksiyonunun gelişmesine kadar olan zaman zarfında hastalığa ait hiçbir belirti veya semptom olmamasına rağmen bazı nadir özellikler tarif edilmiştir. Bazı gözlemciler, özellikle avuç içleri ve ayak tabanlarında olmak üzere derinin özel, soluk bakır sarısı bir renk aldığına dikkati çekmiş ve hastaların % 30 - 40'da genito-üriner sisteme ait malign tümörlerin varlığını saptamışlardır. Endemik bölgelerde kalmış ailelerde bazı vakalarda ikinci jenerasyonda bile hastalığa yakalanan şahısları tesbit etmişlerdir.

Vakaların küçük bir kısmında hipertansiyon tesbit edilmesine rağmen, kan basıncı genellikle normal sınırlardadır (1, 5, 8). Hastalığın başlangıcında kardiyovasküler ve retina değişiklikleri yoktur. Bu hastalıkta böbrek yetmezliği progresif olup yavaş olarak, 5—10 yıllık bir zaman içinde fatal sona doğru ilerler.

PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gerek perkütan böbrek biyopsisi ile ve gerekse

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim Üyesi

** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

otopsi incelemesi sırasında çıkarılan böbreklerden biyopsi ile alınan örneklerin incelenmesinde; primer lezyonun glomerüllerden ziyade tubuluşlarda ve interstisyumda olduğu görülmektedir. Mevcut böbrek lezyonları fokal tübül atrofisi, interstisyel ödeme ve mononükleer hücre infiltrasyonundan diffüz interstisyel fibrozise kadar ilerler. Bir çok tubuluslar atrofiye uğramıştır. Geriye kalan tubuluslar ise hiperplastik olup, mitotik manzara gösterirler. Mezenşiyal ve endotelial proliferasyon ile bazal membranda kalınlaşma vardır.

Glomerüler, hastalığın seyrinde ancak geç devrelerde belirgin olarak interstisyel lezyonun bir sonucu şeklinde dejenerasyon oldukları görülür (1, 5). Otopside ekseriyetle belirgin papiller nekroz ve nekroz, Kr. interstisyel nefrite ait histolojik değişikliklerle birlikte, böbreklerin büzülmesi genellikle hastalığın ilerlemiş devrelerinde görülen ve ortalama olarak ağırlıkları 40 - 50 gr. kadar olup üremi ile paralel olmayacak derecede küçüktür (1,7). En ciddi atrofi korteksin dış kısmında olup daha derin kısımları pek olaya katılmamıştır.

Tübül hasarının, hastalığın önemli bir özelliği olduğu hususundaki gözlem ile karşılıklı bir ilişki halinde olan böbrek konsantrasyon yeteneğinin azalmış olması erken ortaya çıkar. Hiperkloremik asidoz, tübül hasarının glomerüler hasarla orantısız olduğu hususunda bir başka delildir (1,5).

İdrarda 1 gr. geçmeyen bir proteinüri, sedimentte 1 - 2 lökosit ve eritrosit ile bazen silindirler görülür. Proteinüri düşük molekül ağırlıklı tübül proteinüri karakterindedir. Böbrek konsantrasyon yeteneğindeki defektler ve renal tübül asidozun varlığı mutad ve hastada ağır anemi mevcuttur (5, 7, 8).

Nadir görülen bu hastalığın sebebi hâlâ bilinmemektedir. Bu sırrı çözmek için devam etmekte olan etkin çalışmalar sonucu muhtelif faktörler ileri sürülmüştür. Fakat kesin bir sonuç elde edilememiştir.

Çevre faktörleri, domuzla olan temas, hastalığın etyolojisinde önemli bir faktör olarak ileri sürülmüştür. Çünkü, Yugoslavya'daki müslümanlarda daha az görülmektedir.

Danilevic tarafından yapılan çalışmada, bu bölgelerde yetişen buğdayın ununda fazla miktarda kurşun bulunmuş, fakat diğer araştırmacılar kurşunu suçlamamışlardır.

Başta Gaon olmak üzere bazı araştırmacılar, sadece kuyu suyu kullanan ailelerde bu hastalığı saptamış Bulic ise genetik etkilerin rolü üzerinde durmuştur. Bu bölgedeki çiftçilerin çok az proteinli gıdalar almalarının üzerinde durulmuş ve bu konuda diyetin

etkisine de dikkat çekilmiştir. Barnes ise hastalığın çıkışında toksik mantarların ve aflatoksin'in rolünü ileri sürmüştür. Bu bölge topraklarında ve içme sularında herhangi bir radyoaktif işaret veya metallere ait yoğun araştırmalarda toksik seviyelerde bulunduğu görülmemiştir.

Muhtemel bir steptokok, leptospira ve viral orijin varlığı da gösterilememiştir.

Morfolojik olarak temel bozukluğun pyelonefrit olduğu ve burada esas rolün bilinen idrar yolu enfeksiyonlarının bir sonucu olduğu ileri sürülmüşse de ispatlanamamıştır (1,5).

Balkan nefropatisi bulunan hastalardan alınan böbrek biyopsisi örneklerinin incelenmesinde, böbrek hücrelerinin sitoplazmalarında corona virusuna benzer partiküllerin varlığı bildirilmiş, fakat hastalığın etyolojisinde oynadığı rol tam olarak açıklanamamıştır (2).

Floresan mikroskopla yapılan araştırmalarda böbrek dokusunda Ig G ve C3'ün saptanması hastalığın immün komplekslerle ortaya çıktığını telkin etmektedir (1, 3, 7).

Heptinstall isimli yazar bu hastalıkta böbreklerdeki histopatolojik değişikliklerin bazısına ait mükemmel fotoğrafları yayınlamıştır. Bu hastalıkta kronik interstisyel böbrek iltihabı, papilla nekrozu ve üriner traktus karsinomasının birlikte bulunuşu analjezik nefropatisinde saptanan bulgulara benzemektedir. Dolayısıyla, hastalarda analjezik etkisine benzer etkisi olan bir nefrotoksin alınması mümkündür. Bu yönden hastalığın analjezik nefropatisine

benzerliği düşünülecek olursa, anlam itibarıyla, kronik böbrek hastalığının en mutad şekillerinden birini anlamamızda önemli bir desteğe kavuşmuş olunacaktır. Nitekim, renal toksinlerin farelerde interstisyel böbrek iltihabı meydana getirdiğinin bilinmesi ve bunların böbrek tümörlerinin meydana gelmesinde önemli etkilerinin olması da ilginçtir.

Balkan nefropatisine yakalanan böbrek pelvisi ve üreterin yukarı bölümlerinde papiller transisyonel kanserin teşekkülü gibi üriner sistem tümörlerine ait yüksek insidans bu endemik nefropatinin bulunduğu hastalarda geç komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

Böbrek pelvisinde papiller adenokarsinoma bulunan bulguların serumunda beta-2 mikroglobulin artmış seviyelerine ait bulgu ve sağlam kişilerde bu proteinin idrarda artmış konsantrasyonlarının saptanması, neoplastik ve interstisyel iltihabı doku reaksiyonları arasında bir ilişkinin varlığını destekler.

Nitekim beta-2 mikroglobülin liberasyonunun neoplastik hücre transformasyonunun bir delili olduğu ve bu proteinin multiple myeloma ve myeloid lösemi gibi diğer neoplastik hastalarda da benzer tubulus hasarı meydana getirebileceği hipotezi vardır (1, 5, 9).

Hasta tubuluslardan kaynağını alan idrardaki

beta-2 mikroglobülin tesbiti erken tanı için yardımcıdır.

Hastalığın kesin tedavisi yapılamamaktadır. Transplantasyondan sonra da aynı hastalık gelişmektedir. Yapılacak şey semptomatik tedavidir (1, 3, 5).

KAYNAKLAR

1. Kassier, J.P. : Balkan Nephropathy, Early, L.E., Gottschalk, C.W. : Straus and Welt's Disease of the Kidney., Third ed. Little Brown Com., Boston, 1979, P: 829.
2. Forland, M. : Nephrology. A review of Medical Nephrology., Medical Exam. Pub. Com. New York, 1977. p : 234.
3. Brenner, B.M. "Balkan Nephritis" : Isselbacher, K.S., Adams, R.D. (ED) : Harrison's Principales of internal Medicine., seventh edition, McGraw-Hill Book Com., New York, 1979, p: 1338.
4. Hall, P.W., Dammin, G.J., Grigs, R.C., and et al : investigation of chronic endemic nephropathy in Yugoslavia., Am. J. Med., 39 : 210, 1965.
5. Schwartz, W.B. "Balkan Nephritis" : Beeson, P.B., McDermott, W. (ED): Cocil-loeb Textbook of Medicine, Foorteenth Ed., W.B. Saunders Com., London, 1975. p:1154.