

60446

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**HİPOKSİK KOŞULLARDA
BÖBREK FONKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Nermin KARATURAN

**İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı**

Danışman : Doç. Dr. Ayla SÜER

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İstanbul - 1987

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
BÜLGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	43
ÖZET.....	49
SUMMARY.....	51
KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	59

TEŞEKKÜR

Araştırmamı çok yakın bir ilgi ile izleyerek, her türlü yardım, teşvik ve olumlu eleştirileriyle beni yönlendiren değerli hocam, Sayın Doç. Dr. Ayla SÜER'e sükranlarımı arz ederim.

Çalıştığım süre içinde yetişmemde büyük katkıları olan Fizyoloji Anabilim Dalı hocalarıma sevgi ve saygılarımı sunarım.

Deneylelimdeki değerli yardımlarından dolayı Biokimya Anabilim Dalında görevli Dr. Ayşe ÇETİN'e ve çeşitli şekillerde yardımlarından ötürü başta Yük. Kim. Müh. Selmin TOPLAN olmak üzere bütün Anabilim Dalı arkadaşlarıma teşekkür borçluyum.

Deneylelimin hazırlanmasında büyük emeği geçen Başlaborant Nezahat ÖZEN'e, laborant İlhan BEHRAMOĞLU'na, çizimleri için Ressam Necati ÇEKEN'e ve diğer Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

GİRİŞ

Organizmada böbrekler, vücut sıvılarının özellikle ekstrasellüler sıvının miktarının korunmasında (iso volümi) iyon bileşiminin (Isoiyoni), osmotik konsantrasyonun (isotoni) ve pH değerinin (isohidri) sabit tutulmasında önemli rol oynarlar (31). Böbreğin bu fonksiyonları ile organizmada homeostasisin devamı sağlanır. Bu amaçla böbrekler başta ekstrasellüler sıvı olmak üzere bütün vücut sıvılarının kimyasal bileşimini sabit tutmak amacıyla çeşitli maddelerin organizmanın ihtiyacına göre atılımını yapmaktadırlar.

Bunlara ilave olarak böbrekler, arterial kan basıncının ve dolaşan kan hacminin düzenlenmesinde etkili olan renin ve eritrosit yapımını sağlayan eritropoietin hormonlarının yapıldığı organlardır (9, 17, 29, 43).

BÖBREĞİN O₂ GEREKSİNİMİ VE METABOLİZMASI

Böbrekte O₂ kullanımı 55 ml. dak.⁻¹ gr⁻¹, arterio-venöz O₂ farkı % 1,5 ml/dak. (dolaşımda arterio-venöz O₂ farkı % 4-5 ml/dak.) dir. Böbrekte fazla O₂ kullanıldığı halde arterio-venöz O₂ farkının az olması kan akımının yüksek olmasından kaynaklanır. Böbrek kan akımı 1200-1300 ml/dak ve böbrek O₂ kullanımı 20 ml/dak kadardır (12, 23 26).

Böbrekte korteks bölgesi % 84, dış medulla % 15 ve iç medulla bölgeleri % 1 kadar O₂ harcar. Proksimal ve

distal tubulusların kortekste lokalize olması nedeniyle korteks bölgesinin O_2 kullanımı medullaya göre çok fazladır (23).

Böbrek arterinin deneysel olarak daraltılması sonucu kan akımı azaltılırsa ve oto regülasyon bölgesinde akım hızı yükseltilirse (örn: Papaverin enjeksiyonu ile damar çeperindeki kaslar felç edilirse) böbrekte O_2 kullanımı azalar (26). Bu iki olay da glomerular filtrasyon hızını etkiler. Araştırmalarda O_2 kullanımı ile filtrasyon hızı arasında direkt bir bağlantı saptanamamıştır. Esasen glomerular filtrasyon olaylarının hızı kalp çalışmasına bağlıdır (26, 36).

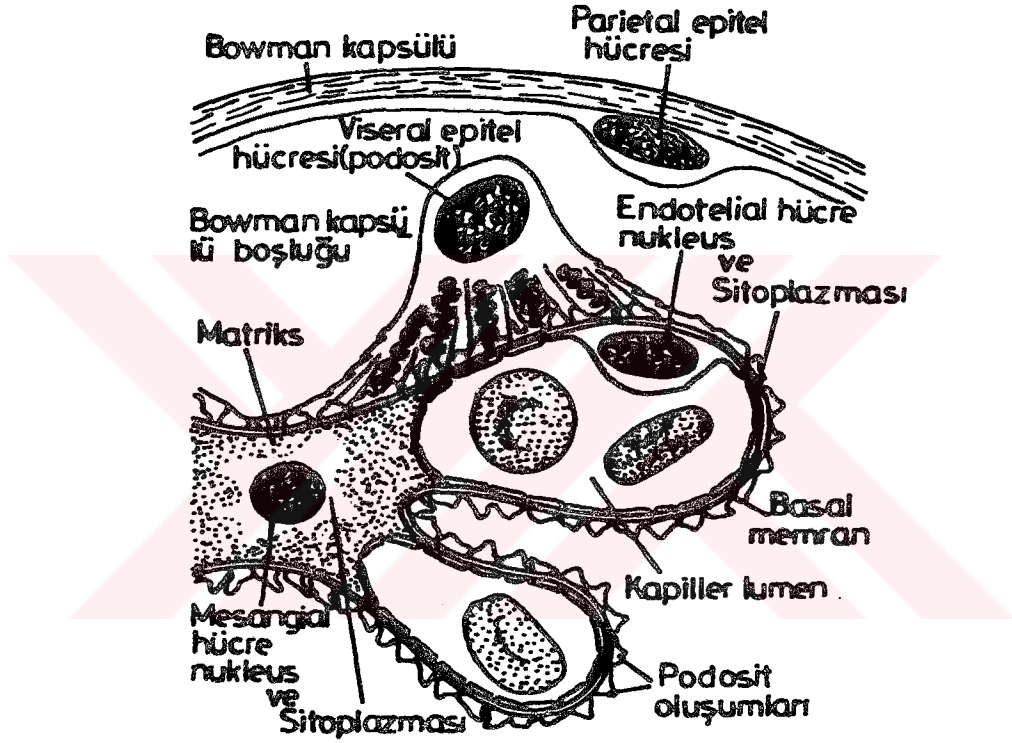
Buna karşın böbreğin O_2 gereksinimi ile sodyum resorpsiyon hızı arasında lineer bir ilişki olduğu bilinmektedir. (20, 23, 39, 40). Tubuluslara filtrasyonla geçen sodyum miktarı filtrasyon hızına (GFR) bağlı olduğundan O_2 ihtiyacı ile filtrasyon hızı arasında da lineer bir ilişki vardır (23).

Medullada O_2 parsiyel basıncı papillalara doğru gittikçe düşer, bu düşüş sadece iç medulla hücrelerinin O_2 kullanımından olmayıp, ayrıca O_2 'nin dış medullaya difüzyonla taşınmasından da ileri gelmektedir. Bu olay medulladaki karşıt akım sisteminin etkisine bağlıdır. Kapiller damarın inen kolundan (aynı şekilde henle kıvrımında olduğu gibi) çıkan koluna doğru O_2 difüzyonu olur ve böylece oksijen konveksiyonla dış bölgeye geçer (26).

Böbrekte korteks ve medulla bölgelerinde hücre metabolizması kantitatif ve kalitatif farklar göstermektedir. Zengin kapiller ağa sahip olan korteks bölgesinde tübül hücrelerin faaliyeti için enerji oksidatif yoldan sağlanır. Serbest yağ asitleri, laktat, piruvat, keton cisimcikleri ve sitrik asit siklusu ara metabolitleri substrat olarak kullanılır. Buna karşılık medulla hücrelerinde enerji ihtiyacı anaerobik glikoliz yoluyla da sağlanmaktadır (26).

GLOMERULAR FİLTRASYON OLAYI

Glomerulustan bowman kapsülüne geçen sıvı proteinler hariç tutulursa plazmayla aynı bileşimdedir. Buna göre bowman kapsülüne geçen madde plazma ultra filtratıdır. Glomerulusla bowman kapsülü arasında 3 tabakalı ultra filtrasyon membranı bulunur 1- Kapiller endotel tabakası. 2- Basal membran, 3- Bowman kapsülü viseral epitel hücreleri (podosit). (Şekil - 1)



Şekil:1- Glomerulus kapillerinin elektron mikroskopunda görünümü. Wardener (39)'den.

Filtratın bileşimi glomerulus membranının por büyüklüğü ile tayin edilir. 15 \AA 'den küçük yarıçaplı moleküller ultrafiltratta plazmayla aynı konsantrasyonda, 15 \AA 'den büyük yarıçaplı moleküllerin ultrafiltrattaki konsantrasyonu plazmadan az olur, $35-40 \text{ \AA}$ yarıçaplı moleküller ise ultrafiltratta hiç bulunmazlar (4).

Bazal membran glukoz aminoglikan'dan yapılmış bir matrikstir, bu nedenle büyük moleküllere seçici görevi vardır.

Son zamanlarda elde edilen kanıtlara göre bazal membran glomerulustan madde geçişinde bunların yükleri önem taşımaktadır. Deneysel durumlarda anyonlar yüksüz moleküllerden ve katyonlardan daha düşük konsantrasyonda filt-rata geçerler. Bu yüke göre seçicilik bazal membranda anyonik grupların varlığını ispatlar, anyonik gruplar anyon-ları membrandan geriye iterler, membrana geçiş hızını azal-tırlar ve böylece filtrat içine geçen anyonların miktarı düşer (4).

Antijen - antikor reaksiyonları veya bazı sistemik enfeksiyonlar bazal membranda kalınlaşma ve podositlerde bozulma meydana getirir ve moleküllerin seçicilik özelli-ği kaybolur.

Starling hipotezine göre; (4)

$$\text{Glomerular filtrasyon hızı} = k (P_c + \Pi_t) - (P_t + \Pi_c)$$

P_c = Glomerular kapiller hidrostatik basınç

P_t = Proksimal tubular hidrostatik basınç

Π_c = Glomerular kapiller onkotik basınç

Π_t = Proksimal tubular onkotik basınç

k = Filtrasyon katsayısı

Filtrasyon katsayısı 1 mm Hg filtrasyon basıncında her iki böbrekten 1 dakikada süzülen filtrat miktarını açıklar. İnsanda her iki böbrek için birleşik etkili filt-rasyon katsayısı (k)= 15 ml/dak/mmHg. dir.

Normal olarak filtratta protein olmadığından tubular onkotik basınç sıfırdır. Tubular hidrostatik basınç ise tubulus lumenine sokulan mikropipetler ile direkt olarak ölçüldüğünde 10 mmHg bulunur. Yüzeysel glomeruluslara sahip olan sıçanlarda yapılan ölçümlere göre glomerular kapiller hidrostatik basınç 45 mmHg ve glomerular plazma onkotik basıncı 27 mmHg olarak bulunmuştur (4). Bu değerler Starling denkleminde yerine konulursa filtrasyona sebep olan net basınç 45 mmHg (45+0), filtrasyona karşı koyan net basınç 37 mmHg (10+27) bulunur.

$$\text{GFR} = k(45-37) = 8k$$

$$k = 15 \text{ ml/dak/mmHg}$$

$$\text{GFR} = 8 \times 15 = 120 \text{ ml/dak}$$

Filtratın bileşimi glomerulus membranının porlarının büyüklüğüne göre tayin edildiğinden filtrasyon hızı efektif filtrasyon basıncı ve filtrasyon katsayısına bağlıdır (4, 15, 26).

Ultrafiltrasyonun olması için net filtrasyon basıncı da denilen efektif filtrasyon basıncının en az 10 mmHg olması gerekir.

E.F.B = Glomerulustaki hidrostatik basınç - (Onkotik basınç + ilk idrar basıncı)

Effektif filtrasyon basıncı bowman kapsülü ve kapillar lümen arasındaki hidrostatik basınç farkına ve glomerular kapillerdeki proteinlerin onkotik basıncına bağlıdır (31).

GLOMERULAR FİLTRASYON HIZININ DÜZENLENMESİ VE KONTROLÜ

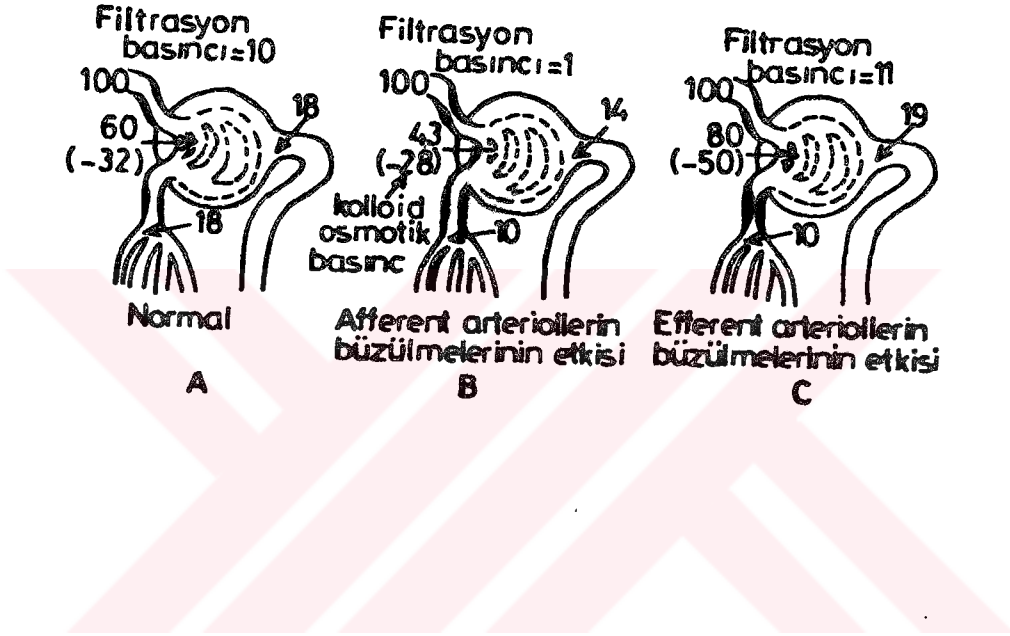
1- Kan Basıncının Etkisi:

90-200 mmHg arasındaki kan basıncı değerlerinde böbrek kan akımı ve glomerular filtrasyon hızı sabittir. Arterial basınç değişikliklerine rağmen kan akımının sabitliği damar direncindeki değişikliklerle sağlanır, bu afferent arteriollerin çapının değişmesi ile meydana getirilir. Kan basıncı 90-200 mmHg arasında olduğu zaman peritubuller kapiller basınç değişmez. Buna bağlı olarak glomerular filtrasyon hızı sabit tutulur. Sistemik arter basıncı değişikliklerinde afferent arterioldeki tonus değiştirilerek glomerular kapiller basıncın değişmesi engellenir (12, 13, 21, 26)

Böbrekteki oto regülasyon olayı böbrek damarlarındaki intrinsik bir mekanizma ile sağlanan miyojenik kaynaklı tonusa bağlıdır (24, 26). Çünkü böbreğe gelen kana papaverin, kloral hidrat veya sodyum siyanit gibi kas gevşetici maddeler verilirse otoregülasyon bozulur. Bu mekanizma 1902'de Bayliss ve daha sonra Folkow tarafından açıklanmıştır. Perfüzyon basıncının artışıyla afferent arteriollerde gerim artar, bu gerim arteriollerin düz kasının konstriksiyonuna neden olur ve damar direnci artar.

Bayliss - Folkow mekanizması arterial perfüzyon basıncının ani değişikliklerine karşı böbrek kan akımı cevabının zaman sürecini açıklar. Perfüzyon basıncının ani artışı ile ilk 4. 5. saniyelerde pasif bir akış artışı olur 15. saniyede normalin altına iner ve tekrar 20. 30. saniyelerde kontrol değerine çıkar. Direncin bu latent ve fazik değişikliği düz kasın kontraktıl özelliklerine uygundur (23).

Afferent arteriolün daralması glomerulusa gelen kan akımını ve glomerulus basıncını azaltır. Bu iki etki ile filtrasyon miktarı azalır. Afferent arteriolün genişlemesi glomerulus basıncını ve buna bağlı olarak glomerulus filtrasyon miktarını artırır (Şekil:2.B). Teofilin ve kafein afferent arteriollerini genişlettiği için, GFR'yi artırır.



Şekil:2 (A) Nefronda,değişik noktalardaki normal basınçlar ve normal filtrasyon basıncı (B) Nefron ve filtrasyon basınçlarına afferent arteriollerin büzölmelerinin etkisi, (C) Efferent arteriollerin büzölmelerinin nefron ve süzölme basınçlarına etkisi. Guyton (15)'dan.

Efferent arteriölün daralması ile glomerulus hidros-tatik basıncı ve glomerular filtrasyon artar. Fakat efferent arteriöl daralması aynı zamanda kan akımını azaltır, bu nedenle efferent arteriöl daralması uzun sürerse plazma uzun süre glomerular kapillerde kalacak ve çok fazla miktarda protein dışında madde süzülecektir. Bu durum plazma kolloid osmotik basıncını arttırır ve yüksek glomerular basınca rağmen paradoksal olarak glomerular filtrasyon hızı azalır (Şekil:2-C).

Afferent ve efferent arteriollerin beraber daralması kapiller hidrostatik basınç ve glomerular filtrasyon hızında minimal değişiklikler meydana getirirken, böbrek kan akımını azaltır. Bu nedenle böbrek kan akımındaki değişiklikler glomerular filtrasyonun düzenlenmesini bozmadan dolaşım homeostasisi içinde düzenlenir (15).

O halde filtrasyon hızının kontrolü diğer damar yataklarındaki gibi hidrostatik basıncın değiştirilmesiyle sağlanır. Örneğin dehidrate olan bir denekte sıvı miktarını korumak için afferent arteriol daraltılarak hidrostatik basınç azaltılır ve net filtrasyon ve akım hızı düşürülerek filtrasyonun kontrolü sağlanırken kronik su yüklemesi durumlarında glomerular filtrasyon hızının arttığı görülür (44).

2- Sinirlerin Etkisi:

Otoregülasyonda böbrek sinirlerinin etkisi yoktur. Çünkü denervasyondan ve intrarenal ganglionların farmakolojik blokajından sonra otoregülasyon devam eder (2, 12, 23).

Böbrek sempatik sinirlerin etkisindedir. Fakat istirahat halinde bu sinirlerin etkisi minimaldir. Transplante edilen böbrekler normal sınırlar içinde böbrek kan akımı ve GFR değerleri gösterdiğine göre böbrek sempatik inervasyonu normalde fazla etkili değildir. Uyarılırsa sempatik sinir uçlarından salgılanan norepinefrin böbrek arteriollerinde kısmi bir kontraksiyona neden olur.

Anestezi ile sempatik uyarı artar ve böbrek dolaşımın da aşırı sinirseltonusa neden olur (38).

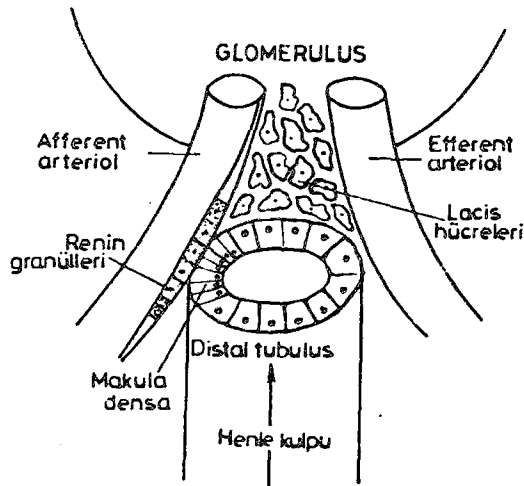
Postür değişiklikleri, ılımlı emosyonel cevaplar ve önemsiz fiziksel aktivite gibi ılımlı sempatik aktivite

durumlarında afferent ve efferent arteriollerde dengeli konstrüksiyon meydana geldiğinden glomerular filtrasyon hızı düşer, fakat bu düşme böbrek kan akımına oranla daha azdır ve filtrasyon fraksiyonu da (GFR/RPF) ona uyarak artar (26). Bu durumda glomerular filtrasyon hızı hemen hemen sabit kaldığından böbrek fonksiyonu değişmeden devam eder, böbrek kan akımındaki azalma ise sistemik kan basıncının korunmasına yardımcı olur.

Sempatik deşarjın yüksek olduğu durumlarda ve hemorajide vazokonstriksiyon ile böbrek kan akımı ve glomerular filtrasyon hızı dengesi sağlanamaz. Bu nedenle hem kan akımı hemde glomerular filtrasyon hızı azalır (4).

3- Kandaki ve İlk İdrardaki Sodyum Konsantrasyonunun Etkisi

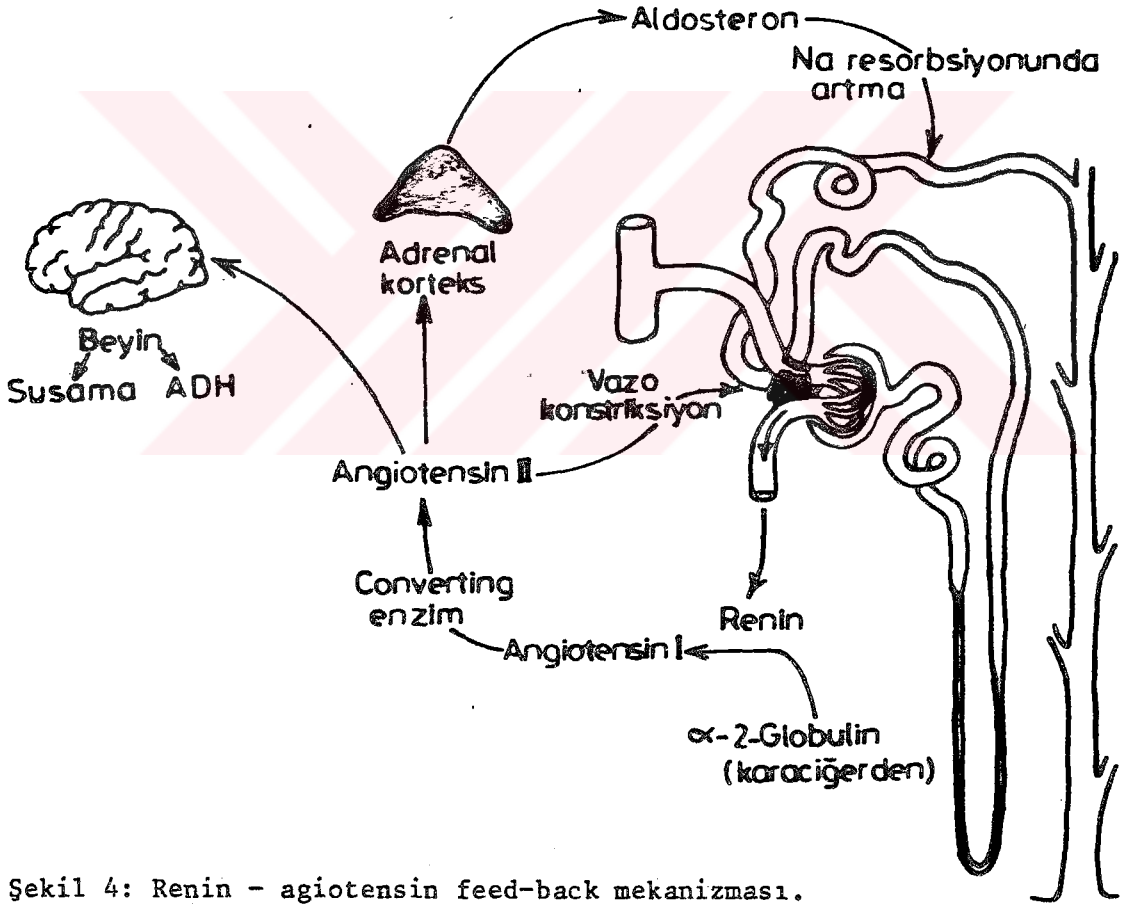
Böbrek kan akımı ve glomerular filtrasyon hızının otoregülasyonunda filtre olan sodyum miktarı da rol oynar. Çünkü distal tubulustan geçen ilk idrardaki sodyum azlığı veya sodyum resorpsiyonunun azalması renin salgısını uyarır. Aynı zamanda afferent arteriollerde kan basıncının azalmasıyla böbrekte jukstaklomerular hücrelerin geriminin azalması ve böbrek sempatik sinirlerinin stimülasyonu ile jukstaklomerular hücrelerdeki β - reseptörlerinin uyarılması renin salgısını başlatır (4).



Şekil: 3- Juksta-glomerular aparatın şeması. Wardener (39)'den

Şekil 3'te görüldüğü gibi renin böbrekte afferent arteriollerin distal tubulus ile değide olduğu özelleşen damar düz kas hücreleri olan jukstaklomerular hücrelerden salgılanır. Bu hücreler distal tubulusun özelleşen hücreleri ile de (Macula densa) temas halindedir. Bu yapılara tüm olarak böbrekte Jukstaklomerular aparat denir.

Proteolitik özellikte olan renin plazmada bulunan ve karaciğer tarafından kana verildiği kabul edilen α -2-globulin ile bir decapeptit olan angiotensin I'i meydana getirir. Akciğer dokusundan serbestleyen converting enzim ve klor iyonu varlığında angiotensin I'den oktapeptit yapıda olan angiotensin II oluşur.



Şekil 4: Renin - angiotensin feed-back mekanizması.

Eckert ve Randall (11)'dan modifiye edilmiştir.

Macula densada ilk tubular sıvının sodyum konsantrasyonu, tubular akım hızına bağlıdır. Macula densadaki düşük sodyum konsantrasyonu renin salgısını ve angiotensin oluşumunu uyarır. Bir nefronda glomerular filtrasyon hızı yükseltilirse idrar akımı artışı ile sodyum yeterince emilemediğinden macula densa da sodyum konsantrasyonu düşer ve angiotensin II oluşumu uyarılır. Bu durum arteriolar daralma, filtrasyonda azalma ve filtrasyon ile tubular resorbsiyon arasındaki ilişkinin dengeli olması ile sonuçlanır.

Şekil 4-te görüldüğü gibi angiotensin II adrenal korteksten aldosteron salınmasını uyarır ve böylece distal tubulusta sodyum resorbsiyonu artar, sistemik bir vazokonstriksiyon oluşur. Ayrıca angiotensin II sinir uçlarından nörotransmitter salgısını arttırırken, posterior hipofizden ADH salgısını uyarır, susama duyusuna ve su alınımına neden olur (4, 11). Diğer taraftan angiotensin II fizyolojik dozlarda (10^{-12} - 10^{-10} M) direkt olarak proksimal tubulusta sodyum ve su resorbsiyonunu stimule etmektedir (19, 27). Bu etkilerin her biri ekstrasellüler sıvı hacmini çoğaltmaya ve kan basıncını yükseltmeye yöneliktir. Amaç böbreğe gelen kan akımını arttırmaktır.

Angiotensin II'nin vazokonstriktör etkisinin efferent arteriol üzerinde olduğunu düşünenler olmasına rağmen (17, 18), bugün daha çok afferent arteriol üzerinde etkili olduğu görüşü (36) hakimdir.

TUBULAR TRANSPORT OLAYLARI

Primer idrardan son idrar oluşumunu tubular transport olayları sağlar. İnsanda günlük glomerular filtrat hacmi 170-180 lt.kadardır. Tubullerdeki resorbsiyon ve sekresyon olayları ile bu filtratın bileşimi ve hacmi değişir. Bu nedenle idrarın hacim ve bileşimi plazma filtratından farklıdır. Filtrata geçen glukoz tamamen resorbe olurken, glomerullerden hergün tubuller içine geçen 170 lt.suyun 168.5 lt.si geri emilir. Filtre olan sodyum, kalsiyum ve klorun sadece % 1.2 kadarı idrarla atılır (26).

Proksimal ve Distal Tubullerde İyon Transportu:

Filtre olan sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum klor ve bikarbonat iyonlarının sadece az bir kısmı son idrarla çıkarılmakta, geri kalanı ise resorbe olmaktadır.

Resorbsiyonun çoğu proksimal tubuluslarda olur. Bu maddelerin glomerular filtrattaki konsantrasyonları plazmadakine benzer değerdedir ve bunların resorbsiyonunu suyun geri emilimi izler.

Proksimal tubulusta $(TF/P)_{Na^+} > 1$ 'dir. Buna göre sodyum filtrattaki konsantrasyonuna eşit miktarda su ile beraber resorbe olur. Proksimal tubulde filtrat hacminin $2/3$ 'si resorbe olduğu için sodyumunda $2/3$ 'si resorbe olmaktadır. Potasyum resorbsiyonu miktarı aynı değildir $(TF/P)_{K^+} < 1$ 'in altındadır. Bu nedenle potasyumun proksimal tubulusta resorbsiyonu daha az tercihlidir. Proksimal tubulusta resorbsiyonu bikarbonatın resorbsiyonunun tercihine bağlıdır (26).

Distal tubulus ve toplayıcı tubuluslarda sodyum ve klorun (TF/P) değeri 1'in altındadır. Distal tubulusun başlangıcında $(TF/P)_{K^+} < 1$ 'den düşüktür. Fakat devamlı geçişi sırasında 1'in üzerine çıkar ve potasyum fazlalığında

bu değer 10'un üzerine çıkabilir. Bu artış distal tubulus-
ta potasyum sekresyonuna bağlıdır. Böylece potasyum distal
tubulusta hem resorbe edilir, hemde miktarı fazla ise sek-
resyonla atılır (3). Kalsiyum transportu sodyum transportu-
na çok benzer fakat distal tubulusta bu iki iyonun trans-
port hızı paralel olarak değişmez.

Sodyum Resorbsiyonu:

Glomerullardan her gün yaklaşık 18 mol sodyum filtre edilir,
bunun 13-14 mol kadarı proksimal tubulde resorbe olur. Re-
sorbsiyon aktif bir olaydır ve enerji kullanımı gerektirir
(20, 23). Çünkü elektrokimyasal gradyana karşı meydana gelir.

Tubulus lümeni interstisiyel sıvıya göre 4 mV nega-
tiftir. Bu transsellüler potansiyel farkı katyonların her
hangi bir pasif hareketinin sadece lümene karşı meydana gel-
diği düşündürür.

Böbreğin oksijen tüketimi direkt olarak sodyum re-
sorbsiyonuna bağlıdır (20, 23, 26). Sodyumun aktif resorb-
siyonu bir seri pasif transport olaylarına neden olur. Re-
sorbe olan sodyum iyonu elektriksel dengeyi korumak amacıy-
la ya bir anyona eşlik eder ya da tubulus lümeni içine ta-
şınan katyonla yer değiştirir. Sodyum resorbsiyonu ayrıca
osmotik dengeyi korumak için suyun resorbsiyonunu gerek-
tirir.

Sodyum resorbsiyonunun primer bir olay olduğu deney-
sel olarak gösterilmiştir. Köpeklere şeker, alkol ve manni-
toln önemli miktarları intravenöz olarak verilir. Manni-
tol filtre edilmesine karşın resorbe edilmez tubular sıvı-
da suyun resorbsiyonunu sınırlayan büyük bir osmotik etki
meydana getirir. Böylelikle fazla idrar oluşur. Osmotik
diürez meydana gelir. Oluşan idrar hacmi glomerular filt-
ratın % 67'si kadar olabilir. Bu durumda sodyum atılımı

artar. Fakat bu miktar sodyumun filtre olan miktarının % 25 ini aşmaz. Böylece sodyum resorbsiyonu öncelikle suyun resorbsiyonu ile karşılaştırılır.

Tubuldeki sabit bir anyonu bir diğeriyle değiştirmenin sodyum resorbsiyonunu etkilemediği hatta osmotik gradyana ters yönde bile sodyum resorbsiyonunun devam edebileceği gösterilebilir (23).

Bu durumda iki sodyum pompası olduğu düşünülür:

1- Aktif olarak böbrek interstisyumu içine sodyumun atıldığı elektrojenik pompa; Burada klor sodyumla birlikte pasif olarak hareket eder. Bu pompa ethacrynic asit ile veya tubular sıvıdaki klor yerine tubul hücresine girebilen bir anyonu geçirerek inhibe edilir.

2- İnterstisiyel sıvıdan hücre içine geçen potasyumun çıkışı da hücreden sodyumu dışarı atan Na-K pompasına bağlıdır. Bu mekanizma ouabain ile inhibe edilir (28). ve ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu azalır ise daha az etki gösterir. Na-K pompası daha çok distal tubulusta bulunur. Proksimal tubulusta sodyum ve hidrojen iyonları arasında buna benzer bir değişim meydana gelir. Şiddetli asidozda bu mekanizma % 20-30 oranında sodyum resorbsiyonuna sebep olabilir.

Proksimal tubulustaki sodyum resorbsiyonunun peritubular kapiller akımda meydana gelen hidrostatik ve kolloid osmatik basınç değişimleri ile modifiye edildiği düşünülmektedir. Hidrostatik basınçta artma veya kolloid osmotik basıncında düşme resorbsiyonu inhibe eder, aksi durumlar resorbsiyonu arttırabilir. Ayrıca paratiroid hormon ve cAMP proksimal tubulusta sodyum transportunu inhibe etmektedir (10).

Henle kulpunun başlangıcında ve inici kolda su serbestçe pasif olarak resorbe olur. Henle kulpunun çıkan kolu suya karşı impermeabl'dır. Bu nedenle çıkan kolu terkeden sıvı plazmaya bağıntılı olarak her zaman hipotoniktir (4, 26). Henle kulpunun kalın çıkan kolunda sodyum resorpsiyonu aktiftir. Tubulus epiteli burada proksimal tubulustan daha büyük transepitelyal konsantrasyon gradyanlarına sahiptir. (Sodyumdaki fark 200 mMl^{-1}) (23). Henle kulpunun kalın çıkan kolunda sodyum resorpsiyonu klor varlığında stimule olmaktadır ve klor resorpsiyonu da sodyum gradyanlarında stimule edilmektedir. Buna karşılık bu bölgede sodyum klor ko-transportu üzerine potasyumun direkt bir etkisi yoktur (1, 5). Henle kulpunun çıkan kolunun ince kısmında tuz hareketinin mekanizması açık değildir.

Sodyum resorpsiyonunun pasif olarak konsantrasyon gradyanının düşük olduğu yöne doğru yapıldığı zannedilmektedir. Henle kulpundaki sodyum resorpsiyon hızı proksimal tubulustan henle kulpu içine geçen tuz miktarıyla direkt olarak değişir. Genelde yükün % 50'si resorbe olur.

Distal tubulusta sodyum ve su geri emilimi birbirinden ayırır ve birbirinden farklı kontrol mekanizmalarıyla idare edilir. Distal tubulusun başlangıcında tubular sıvı plazmaya bağlı olarak hipotoniktir. Fakat tubul boyunca su resorbe olur. Suyun resorpsiyonu antidiüretik hormonun (vazopressin) dolaşımdaki miktarına bağlıdır (4, 26). Sodyum yüksek konsantrasyon gradyanlarına rağmen kuvvetli bir pompayla tubulus epitelinden aktif olarak resorbe olur. Distal tubulus sonunda transtubular sodyum konsantrasyon gradyanı 130 mMl^{-1} kadardır.

Distal tubulde esas transport mekanizması sodyum ve potasyum iyonlarının tubulus hücresinin bazal membranında yer değiştirmesidir (23, 28).

Distal tubulusda sodyum resorbsiyonu üzerine böbrek üstü bezi kortikoid hormonları özellikle aldosteron etkilidir (4, 8, 31).

Potasyum Geri Emilim ve Sekresyonu:

Potasyum proksimal tubulus epiteli ve henle kulpunun bütün bölümlerinden hemen hemen tamamıyla sodyum taşınmasına paralel olarak geçer. Bu bölgelerde potasyum geri emilimi aktiftir, transport maksimum (T_m) sınırlı değildir. Glomerulus filtratındaki potasyumun % 65'i proksimal tubuluslardan, % 25'i henle kulpundan geri emilir. Böylece distal tubulusa ulaşan sıvıda potasyum miktarı dakikada glomerulus filtratındaki % 10'undan azdır (15, 26).

Sodyum distal tubulus epitel hücrelerinin stoplazmasından peritubular sıvıya nakledilirken potasyum da aynı zamanda epitel hücresi içine geçer. Daha sonra potasyumun epitel hücresinde yoğunluğu yüksek olduğundan hücreden tubul lümenine diffüze olduğu görülür. Potasyumun böylece sekresyonla distal tubulus içine geçişi plazma potasyum yoğunluğunun kontrolü bakımından oldukça önemlidir. Günde henle kulpundan distal tubuluslara giren toplam potasyum miktarı yaklaşık olarak 70 mEq. dır. Oysa biz her gün bu miktarda potasyumu düzenli olarak alırız, hatta bazan alınan miktar günde bir kaç yüz miliekiyalan gramı bile bulur. Filtratla distal tubuluslara geçen 70 mEq. potasyumun tümü idrarla çıkarılsa bile bu miktar yine de potasyumun vücuttan atılması gereken miktarını karşılamaz, bu nedenle ayrıca potasyum fazlasının sekresyon olayıyla vücuttan atılması gerekir (3, 28, 41). Aksi halde potasyum zehirlenmesi görülür. Gerçekten de plazmada potasyumun normal yoğunluğu olan 4-5 mEq/l değerinden 8 mEq/l 'ye çıkması kalpte ritm bozukluklarına sebep olur. 8 mEq/l 'den daha yüksek potasyum yoğunluğu ise kalpte fibrilasyonla sonuçlanır.

Potasyumun distal ve toplayıcı tubuluslardan sekresyonu yanında, epitel hücrelerinin luminal membranlarından hücre içine doğru sürekli aktif emilimide vardır. Eğer sodyum transportu inhibe edilirse tubul içindeki elektriksel negatiflik kaybolur. Bu durum potasyumun tubulus lümeninden peritubular sıvıya doğru hareketine neden olur. Böylece potasyum sekresyondan daha fazla resorbsiyona uğrar.

Potasyumun distal ve toplayıcı tubuluslardan resorbsiyonu potasyum sekresyonu olayı ile büyük ölçüde örtülür ve önemini kaybeder. Bununla beraber aldosteron yokluğunda olduğu gibi potasyum sekresyonu hemen hemen sıfıra inerse resorbsiyon olayı üstün duruma geçer. Buna göre diyebilirizki aldosteron varlığında potasyum sekresyonu, yokluğunda ise resorbsiyonu meydana gelir (26).

Aldosteronun esas etkisi sodyumun tubular resorbsiyonunu ve aynı zamanda potasyumun ve hidrojen iyonlarının tubular sekresyonunu artırıcı yöndedir. Aldosteron enjeksiyonundan 20-30 dakika sonra enzimleri aktifleştirerek etkisini gösterir. Aldosteron, hücre dışı sıvılarda potasyum yoğunluğunun kontrolünde sodyum yoğunluğunun kontrolüne oranla çok daha fazla etkilidir.

Normal koşullarda potasyum sekresyonu, vücut sıvılarındaki aldosteron yoğunluğu ile yeterli derecede tayin edilirse de, anormal koşullarda potasyum sekresyonunda önemli diğer bir faktör de distal ve toplayıcı tubuluslara gelen sodyum miktarıdır. Bu şekilde potasyum iyonları ile değişime uğrayacak olan sodyum iyonları miktarı belirlenir. Eğer glomerular filtrat miktarı çok düşük ise ve dolayısıyla az miktarlarda sodyum distal tubulus ve toplayıcı tubuluslara gönderiliyorsa veya herhangi bir nedenle değişim için yeterli sodyum yoksa, potasyum sekresyonu azalır (26). Toplayıcı tubuller de potasyum sekresyonu Na-K-ATP az'a dayandığı için bu bölgede ouabain potasyum sekresyonunu inhibe eder (41).

HİPOKSİK HİPOKSİ VE ETKİLERİ

Deniz düzeyinden yüksek bölgelere çıkıldıkça 760 mmHg olan barometrik basıncın düşmesi nedeniyle solunan havadaki oksijenin parsiyel basıncı düşer. Örneğin 5400 m. yükseklikte barometrik basınç 380 mmHg'a düşmektedir (12).

Bu nedenle yükseklerde, kişide arterial PO_2 azalmakta ve hipoksik hipoksi semptomları görülmektedir. Bu semptomlar genellikle; dispnö, taşikardi, başağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, bulantı, görmede bulanıklık, mental gerilik ve düşünme yeteneğinin azalması şeklindedir. Bu semptom modern terminolojide yükseklik hastalığı olarak tanımlanır (35). Yüksekliğe vardıktan 8-24 saat sonra ortaya çıkar ve 4-8 gün sürer.

Böbrek dokusunda oksijen kullanımının diğer dokulara göre fazla olması (12, 23, 26) nedeniyle ve hipoksinin başlangıcında (6 - 10 saat) böbrek fonksiyonlarının azaldığı (30) gözönüne alınarak kronik hipoksik hipokside tavşanlarda glomerular filtrasyon hızı ve sodyum, potasyum transportu gibi aktif olayların değişip değişmediğini araştırmak amacıyla bu çalışma yapıldı.

Tavşanlarda önce kontrol kan parametreleri ve böbrek fonksiyonları saptandı, sonra düşük basınç kamerasında hipoksik hipoksiye maruz bırakıldı ve tekrar kan parametreleri ve böbrek fonksiyonları incelendi sonuçlar kontrol değerlerle karşılaştırıldı.

GEREC VE YÖNTEM

Araştırmamızda, ortalama 2 kg ağırlığında erkek tavşanlar kullanıldı. Tavşanlar deney öncesi ve deney süresince standart pelet tipi laboratuvar yemi ve su ile beslendiler. Deney grupları ve her bir gruptaki hayvan sayısı aşağıdaki gibidir.

- 1- Kontrol grup: 9 tavşan
- 2- Kronik hipoksik hipoksiye maruz bırakılan grup: 9 tavşan.

Deney Hayvanlarında Kronik Hipoksik Hipoksi Oluşturulması:

Tavşanlar düşük basınç kamarasında, günde 22 saat olmak üzere ortalama 410 mmHg basınç altında bulunduruldu, ve toplam 1 hafta süreyle aralıklı olarak kronik hipoksik hipoksi uygulandı (37).

Kontrol ve hipoksik gruptaki tavşanların kulak venalarından likeminli kan örnekleri alındı. 3500 devirde 10 dakika santrifüje edilerek plazması ayrıldı.

Böbrek fonksiyonlarını incelemek amacıyla plazmada kreatinin miktarı, sodyum, potasyum konsantrasyonu ve ayrıca 24 saatte toplanan idrarda aynı değerler ve idrar hacmi saptandı.

Hipoksik hipoksinin etkisini kanıtlamak amacıyla direkt olarak kulak venasından alınan kan örneklerinde, % hematokrit, hemoglobin (100 ml/g), eritrosit ($1 \times 10^6 / \text{mm}^3$) ve % retikülosit değerleri ölçüldü.

ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİ SAPTAMA YÖNTEMLERİ

Eritrosit Sayımı:

Kontrol ve hipoksik gruplarda bulunan tavşanlardan alınan kan, hayem eriyiği ile sulandırıldı. Neubauer hemo sitometresinde çift olarak sayıldı ve ortalaması alındı.

Retikülosit Sayımı: (34).

0.5 mg cresyl blue. 100 ml saf alkol (% 99.9)'de eritildi. Böylece % 0.5'lik cresyl blue çözeltisi hazırlandı. Alkole temizlenmiş lam üzerine ince bir tabaka halinde sürülen boya kuruduktan sonra, temiz kuru bir lamele konan çok küçük bir kan damlası boyalı bu lamın üzerine kapatıldı ve lamelin etrafına kanın kurumaması için vazelin sürüldü. Lamel üzerine bir damla sedir yağı damlatıldıktan sonra 1000 eritrosite rastlayan retikülositler sayıldı. Sayılan eritrosit sayısı retikülosit sayısına oranlanarak yüzde retikülosit değeri hesaplandı.

Hemoglobin tayini:

5 ml. % 0.4'lük amonyak çözeltisine 0.02 ml kan örneği konarak hemolize edildi ve Hemotest aletinde hemoglobin değeri ölçüldü ve sonuç 100 ml/g çinsinden hesaplandı.

Hematokrit Tayini:

Hawskley mikrohematokrit tüpleri kullanıldı. Kan heparinlenmiş tübe çekildikten sonra bir ucu cam macunıyla kapatıldı. 10.000 devirde 3 dakika santrifüje edildikten sonra eritrosit sütununun yüzdesi bulundu.

Kreatinin Tayini: (30)

1 ml plazma veya 1/50 oranında sulandırılan idrar üzerine 1.5 ml destile su, 0.50 ml % 10 Na_2WO_4 1 ml $\frac{2}{3}$ H_2SO_4 ilave edildikten sonra iyice karıştırıldı. 5 dakika bekledikten sonra, 10 dakika santrifüje edilerek üzerindeki berrak sıvıdan (folin -wu filtratı) 1.5 ml alındı.

	Örnek	Standart	Blank
Kullanılan Standart	-	1.5 ml	-
Berrak filtrat	1.5 ml	-	-
Destile su	-	-	1.5 ml
Sature pikrik asit	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
% 3 NaOH	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml

Hazırlanan örnek, standart ve blank tüpleri iyice karıştırıldı. 20 dakika oda temperaturünde bekletildikten sonra Beckmann Spektrofotometresinde 520 nm dalga boyunda blank'a karşı absorbanans değeri olarak okundu. Örnek/standartx6 formülünden idrar ve plazmadaki kreatinin miktarları % mg cinsinden hesaplandı.

Kullanılan Çözeltiler:

1- $\frac{2}{3}$ N H_2SO_4 : % 98'lik H_2SO_4 'den 1.82 ml alınıp destile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

2- % 10'luk Na_2WO_4 : (Sodyum Wolframmat)

3- Satüre pikrik asit solüsyonu: 1.3 gr kuru pikrik asit alınıp, üzerine bir miktar su konulduktan sonra darası tartılıp süzüldü. Destile su ile 100 ml'ye

tamamlandı. Koyu renkli bir şişede saklandı.

4- % 3'lük NaOH: 30 gr NaOH tartılıp, az miktarda suda çözüldükten sonra destile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

5- Stok Standart: 150 mg pure kreatinin 1 ml d.HCl ile eritildi, az miktarda destile su ile çözüldükten sonra destile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

6- Kullanılan Standart: Stok standarttan 0.1 cc alındı, destile su ile 10 ml'ye tamamlandı.

İdrar Hacmi (ml/24 sa.):

24 saatlik idrar toplamak amacıyla deney hayvanının idrar kesesi steril sondayla boşaltılarak sıfırlandı ve özel bir kafese alındı, 24 saatlik idrarı toplandı. Bu sürenin sonunda tekrar idrar kesesi boşaltıldı ve bu miktar toplanan idrara ilave edilerek 24 saatlik idrar hacmi ölçüldü.

Glomerular Filtrasyon Hızı (GFR):

İdrar ve plazmadaki kreatinin değerleri ve idrar dakika hacminden aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{GFR} = \frac{\text{İdrar kreatininini}}{\text{Plazma kreatininini}} \times \text{idrar dakika hacmi}$$

İdrar ve Plazmada Sodyum Potasyum Tayini:

Böbrek tubulus fonksiyonlarını araştırmak amacıyla idrar, ve plazmadaki sodyum, potasyum konsantrasyonu tayinleri EEL Model Flame fotometrede yapıldı.

Potasyum tayini: Bu amaçla önce 1 ml. plazma veya idrar 1/50 oranında sulandırıldı.

Potasyum tayininde kullanılan standartın hazırlanması: 0.03814 gr. saf potasyum klorür dikkatle tartıldı, 100 ml'lik bir balonjojede destile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu çözeltiden 1 ml. alındı. 50 ml'ye tamamlanarak hazırlanan standart bir godeye konuldu. Bu standart çözeltiy-le Flame fotometrede etalon 24'e ayarlandı. Ayarlamadan sonra hazırlanan örnekler Flame fotometrede okundu. Okunan değer aşağıdaki formülde yerine konuldu.

$$\frac{\text{Okunan değer} \times 20}{24} = \% \text{ mg potasyum}$$

mEq/ l potasyum hesabı için (42)

$$\frac{\% \text{ mg potasyum} \times 10}{39}, \text{ formülü kullanıldı.}$$

Sodyum tayini: 0.5 ml plazma veya idrar 250 ml'lik balonjojede destile su ile dilüe edildi ve örnek hazırlandı.

Sodyum tayininde kullanılan standartın hazırlanması:

0.8775 g saf sodyum klorür tartıldı. Destile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu ana çözeltiden 0.5 ml alındı. Destile su ile 250 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan standart çözelti godeye konularak flame fotometrede etalon 43'e ayarlandı. Hazırlanan örnekler etalon 43'e ayarlanan flame fotometrede okunarak değerler aşağıdaki formülde yerine konuldu.

Okunan değer X 345

$$\frac{\text{Okunan değer X 345}}{43} = \% \text{ mg sodyum}$$

mEq/l sodyum hesabı için (42)

% mg sodyum X 10

$$\frac{\% \text{ mg sodyum X 10}}{23} \text{ formülü kullanıldı.}$$

Bulguların Değerlendirilmesi:

Kontrol ve hipoksik hipoksi uygulanan tavşanlarda tüm parametreler arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığını saptamak amacıyla "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi" uygulandı (32).

BULGULAR

Kronik Hipoksik Hipoksi Etkisiyle Kan Parametrele- rinde Meydana Gelen Değişiklikler:

Kontrol grup olarak ayrılan tavşanlarda, hipoksi oluşumundan önce kan parametreleri araştırıldı ve ortalama değerleri; hematokrit % 40,77, hemoglobin 9.14 g/100 ml, eritrosit $4.44 \times 10^6 / \text{mm}^3$, retikülosit % 1,32 olarak bulundu (Tablo 1)

Kronik hipoksik hipoksi uygulanan tavşanlarda; hematokrit değerinin % 44,6'ya çıktığını ($P < 0.001$), hemoglobin konsantrasyonunun 9.86 g/100 ml olduğunu ($P < 0.05$) gözledik. Eritrosit sayısının $5.103 \times 10^6 / \text{mm}^3$ 'e yükseldiğini ve bu artışın çok anlamlı olduğunu ($P < 0.001$), retikülosit sayısının ise kronik hipoksik hipoksiden sonra % 1,72'ye çıktığını, istatistiksel olarak çok anlamlı bir artışın olduğunu saptadık ($P < 0.001$) (Tablo 1).

Tablo-1: Hipoksi öncesi ve hipoksik hipoksi uygulamasından sonra tavşanlarda eritrositer parametrelerin ortalama (M), Standart sapma (SD) Standart Hata (SE) degerleri

Kan Parametreleri	Hipoksi öncesi (n=9) M	Hipoksi sonrası (n=9) M	SD	SE	t	p
Hematokrit (%)	40.77	44.60	2.61	0.87	4.57	<0.001
Hgb (g/100ml)	9.14	9.86	0.80	0.26	2.76	<0.05
Eritrosit (1×10^6)/mm ³	4.44	5.103	0.54	0.18	3.62	<0.001
Retikülosit (%)	1.32	1.72	0.21	0.07	5.71	<0.001

Glomerular Filtrasyon Hızı (GFR):

Böbrek fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan kriterlerden biri olan glomerular filtrasyon hızını kreatinin klerensi ile saptadık.

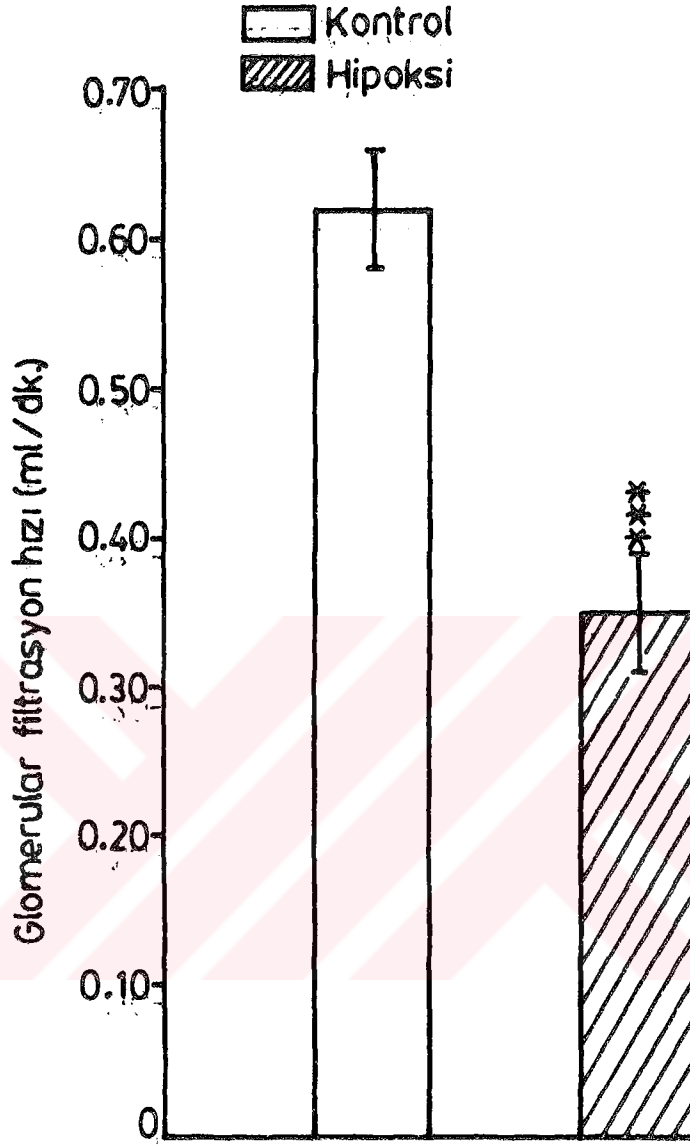
Kontrol grup olarak kabul edilen hipoksi öncesinde tavşanlarda glomerular filtrasyon hızı değerleri 0.016 ml/dk - 0,136 ml/dk arasında idi. Aritmetik ortalamayı 0.062 ml/dk olarak bulduk. Kronik hipoksik hipoksi oluşu - mundan sonra glomerular filtrasyon hızı değerleri 0.004 ml/dk - 0.099 ml/dk arasında değişti. Aritmetik ortalamayı 0.035 ml/dk olarak hesapladık (Tablo 2).

Glomerular filtrasyon hızı değerlerinde kontrol gruba göre hipoksik grupta % 43.5 oranında bir azalma gözledik (Tablo 2).

Kontrol ve hipoksik hipoksiye maruz bırakılan tavşanlarda glomerular filtrasyon hızı değerleri istatistiksel olarak çok anlamlı bir farklılık göstermiştir ($t = 6,06$, $P < 0.001$) (Şekil 5).

Tablo 2 : Kontrol ve hipoksik hipoksi oluşturulduktan sonra tavşanlarda, glomerular filtrasyon hızı (GFR) değerleri ve bu değerlerin ortalama, standart sapma (SD) ve standart hata (SE) değerleri.

OLGU NO	GFR (ml/dak)	
	Kontrol grup	Hipoksik Grup
1	0.117	0.098
2	0.136	0.099
3	0.073	0.032
4	0.073	0.026
5	0.057	0.041
6	0.016	0.004
7	0.024	0.006
8	0.022	0.004
9	0.044	0.009
Ort.	0.062	0.035
SD	0.013	
SE	0.004	
2 grup arasındaki % fark	43.5	
t	6.06	
P	< 0.001	



Şekil: 5- Belirtilen deney gruplarında, Glomerular filtrasyon hızı değişimleri.

Dikey çizgiler standart hata (SE)'yi; * işareti kontrol gruba göre değişimin anlamlılık derecesini ifade etmektedir. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

İdrar Hacmi (ml/24 sa.):

Bulgulara göre, hipoksiden önce tavşanlarda idrar hacmi 75-245 ml. arasında idi. Aritmetik ortalamayı 124 ml olarak saptadık. Kronik hipoksik hipoksi oluşturduktan sonra tavşanlarda idrar hacmi değerleri 70-155 ml arasında değişti, aritmetik ortalamayı ise 101 ml olarak bulduk (Tablo 3).

İdrar hacmi hipoksiden sonra % 19 oranında azalmaktadır (Tablo 3). Kontrol ve hipoksik gruplar arasında idrar hacmi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir ($t= 2,51$, $P<0.05$), (Şekil - 6)

Plazma Sodyum Konsantrasyonu:

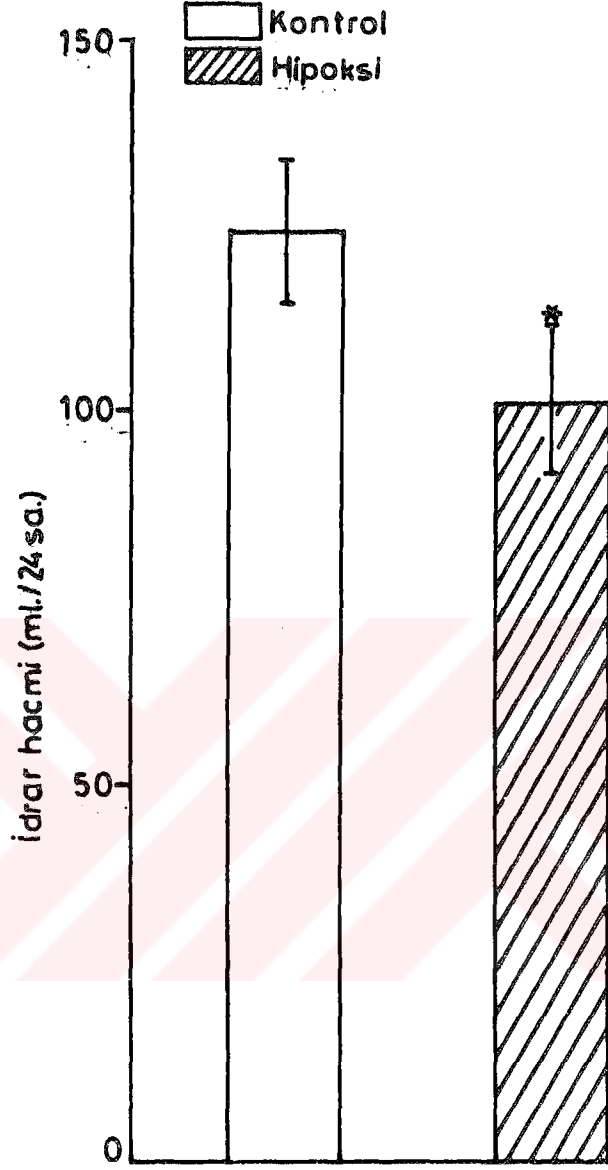
Böbrek tubulus fonksiyonlarını incelemek amacıyla böbrekte aktif transport mekanizmalarıyla gerçekleştirilen sodyum, potasyum resorpsiyonu ve potasyum sekresyonu olaylarını incelemek için plazma ve idrar sodyum, potasyum konsantrasyonlarını saptadık.

Olgularımızın kontrol değerlerinde plazma sodyum konsantrasyonu 139.5 - 223 mEq/l arasında idi, aritmetik ortalamayı 172,6 mEq/l olarak bulduk. Hipoksik gruptaki tavşanlarda plazma sodyum konsantrasyonunu 120,6 - 200 mEq/l arasında, aritmetik ortalamayı ise 156.1 mEq/l olarak saptadık (Tablo 4).

Hipoksik grup değerleri ortalamasının kontrol gruba göre % 10 oranında azaldığını görmekteyiz (Tablo4). Bulgularımızda kontrol ve hipoksik hipoksiye maruz bırakılan tavşanlarda plazma sodyum konsantrasyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulamadık ($t= 1,92$) (Şekil 7).

Tablo 3 : Kontrol ve hipoksik hipoksi oluşturulduktan sonra tavşanlarda, idrar hacmi değerleri ve bu değerlerin ortalama, standart sapma (SD) ve standart hata (SE) değerleri.

OLGU NO	İdrar Hacmi (ml/24 sa)	
	Kontrol Grup	Hipoksik Grup
1	97.5	95
2	245	155
3	75	73
4	145	115
5	140	135
6	95	70
7	100	90
8	98	80
9	120	97
Ort.	124	101
SD	27.20	
SE	9.06	
2 grup arasındaki % fark	19	
t	2.51	
P	< 0.05	



Şekil: 6- Belirtilen deney gruplarında idrar hacmi değişimleri. Dikey çizgiler standart hata (SE)'yi; *İşareti kontrol gruba göre değişimin anlamlılık derecesini ifade etmektedir.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

İdrar Sodyum Konsantrasyonu:

Kontrol grupta idrar sodyum konsantrasyonunun 17.44 - 167 mEq/l arasında değiştiğini ve bulgularımızın aritmetik ortalamasını 92.69 mEq/l olarak bulduk.

Kronik hipoksik hipoksi uygulamasından sonra tavşanlarda idrar sodyum konsantrasyonunu 27.90-188,37 mEq/l arasında ve aritmetik ortalamayı ise 116,79 mEq/l olarak saptadık (Tablo 5).

İdrar sodyum konsantrasyonu değerlerinde kontrol gruba göre hipoksik grupta % 26 oranında bir artma görmekteyiz (Tablo 5).

Hipoksi ncesi ve hipoksi sonrası olgular arasında idrar sodyum konsantrasyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göremedik ($t= 1.77$) (şekil 8).

Plazma Potasyum Konsantrasyonu:

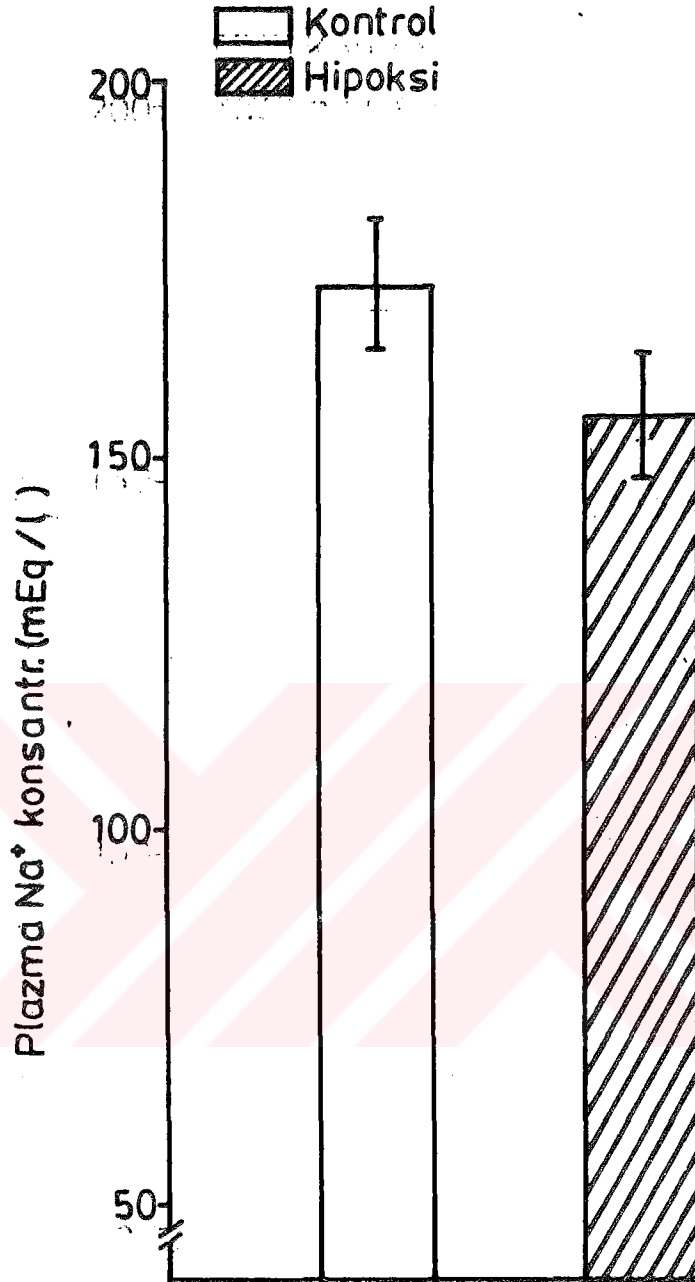
Kontrol grup tavşanlarda plazma potasyum konsantrasyonu değerlerini 4.27-13.85 mEq/l arasında aritmetik ortalamayı 6.01 mEq/l olarak bulduk. Kronik hipoksiye maruz bırakıldıktan sonra tavşanlarda plazma potasyum konsantrasyonu 3.69-5.34 mEq/l arasında idi, aritmetik ortalamayı ise 4.47 mEq/l olarak saptadık (Tablo 6).

Kontrol ve hipoksik grup değerlerin ortalamaları arasında % 32 oranında bulunan farklılık,hipoksiden sonra plazmada potasyum konsantrasyonunun azalması yönündedir (Tablo 6).

İstatistiksel olarak hipoksi öncesi ve hipoksi sonrası değerler incelendiğinde plazma potasyum konsantrasyonu anlamlı olarak azalmaktadır. ($t= 2.43$, $p<0.05$)(şekil-9).

Tablo 4 : Kontrol ve hipoksik hipoksi oluşturulduktan sonra tavşanlarda, Plazma Na⁺ konsantrasyonu değerleri ve bu değerlerin ortalama, standart sapma (SD) ve standart hata (SE) değerleri.

OLGU NO	Plazma Na ⁺ Konsantrasyonu (mEq/l)	
	Kontrol Grup	Hipoksik Grup
1	167.4	167.4
2	153.4	129.06
3	146.5	139.5
4	223	200
5	213.9	191.8
6	146.5	160.4
7	174	143
8	139.5	153.48
9	189.4	120.6
Ort.	172.6	156.1
SD	25.7	
SE	8.56	
2 grup arasındaki % fark	9.5	
t	1.92	
P		

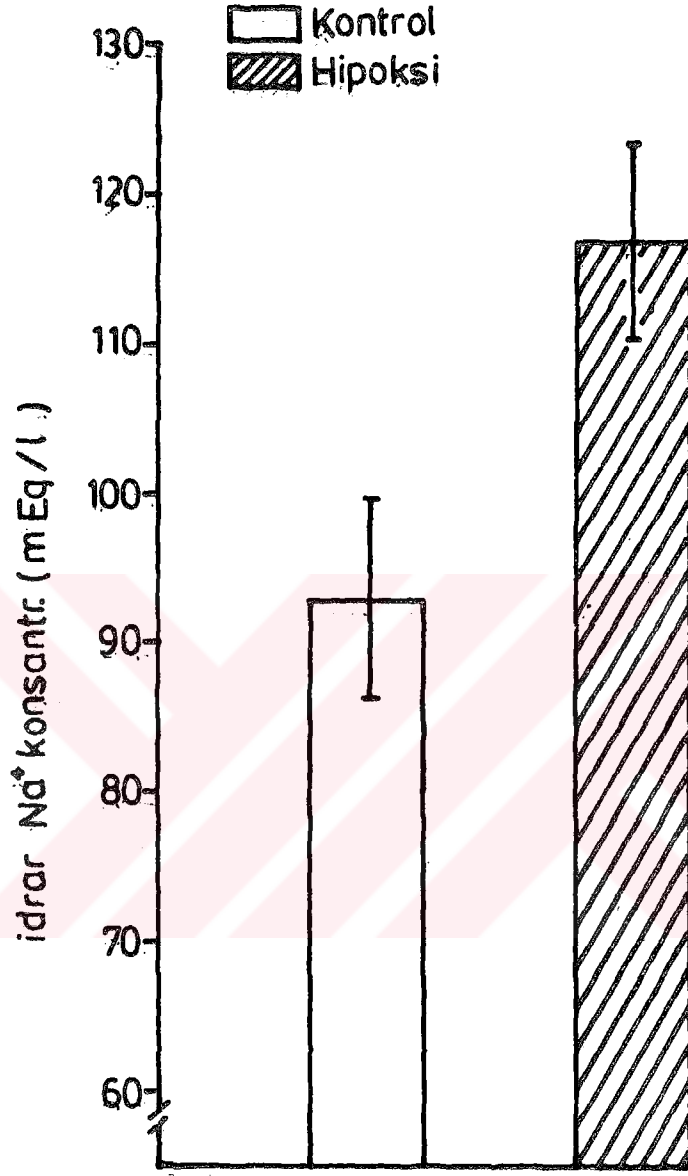


Şekil: 7- Belirtilen deney gruplarında, plazma Na⁺ konsantrasyonu değişimleri.

Dikey çizgiler standart hata (SE)'yi göstermektedir.

Tablo 5 : Kontrol ve hipoksik hipoksi oluşturulduktan sonra tavşanlarda, idrar Na^+ konsantrasyonu değerleri ve bu değerlerin ortalama, standart sapma (SD) ve standart hata (SE) değerleri.

OLGU NO	İdrar Na^+ Konsantrasyonu (mEq/l)	
	Kontrol Grup	Hipoksik Grup
1	90.69	48.83
2	17.44	27.90
3	20.93	62.79
4	87.2	108.5
5	139.5	118.6
6	167	181.9
7	118.6	153
8	97.67	188.37
9	95.20	161.3
ort.	92.69	116.79
SD	40.73	
SE	13.57	
2 grup arasındaki % fark	26	
t	1.77	
P		

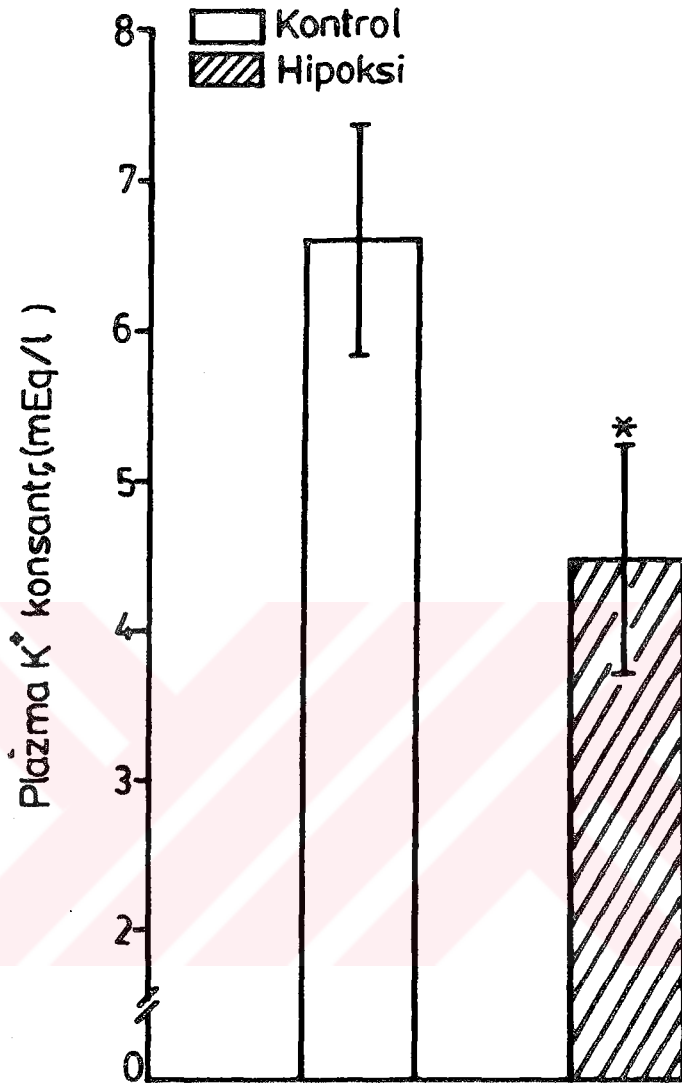


Şekil: 8- Belirtilen deney gruplarında, idrar Na⁺ konsantrasyonu değişimleri.

Dikey çizgiler standart hata (SE)'yi göstermektedir.

Tablo 6 : Kontrol ve hipoksik hipoksi oluşturulduktan sonra tavşanlarda, plazma K⁺ konsantrasyonu değerleri ve bu değerlerin ortalama, standart sapma (SD) ve standart hata (SE) değerleri.

OLGU NO	Plazma K ⁺ konsantrasyonu (mEq/l)	
	Kontrol Grup	Hipoksik Grup
1	5.98	5.34
2	5.12	3.73
3	4.91	3.84
4	8.11	5.09
5	13.85	5.34
6	4.27	4.48
7	5.6	3.84
8	4.95	4.91
9	6.75	3.69
Ort.	6.01	4.47
SD	2.64	
SE	0.88	
2 grup arasındaki % fark	32	
t	2.43	
P	<0.05	



Sekil: 9- Belirtilen deney gruplarında, plazma K⁺ konsantrasyonu değişimleri.

Dikey çizgiler standart hata (SE)'yi; *işareti, kontrol gruba göre değişmenin anlamlılık derecesini ifade etmektedir.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

İdrar Potasyum Konsantrasyonu:

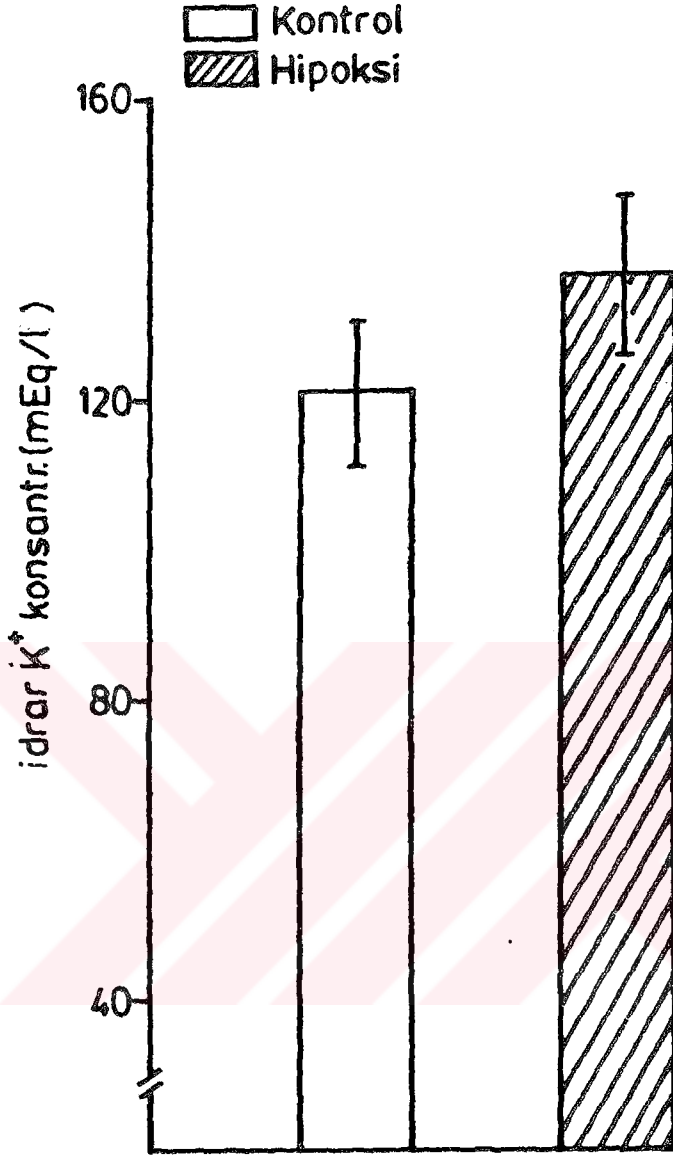
Kontrol grup tavşanlarda idrar potasyum konsantrasyonu değerlerini ölçtüğümüzde 32.05 -151,7 mEq/l arasında değiştiğini gözledik. Aritmetik ortalamayı ise 121.3 mEq/l olarak saptadık. Hipoksik grupta idrar potasyum konsantrasyonu 77.99 - 205 mEq/l arasındadır. Aritmetik ortalamayı ise 136,5 mEq/l olarak bulduk (Tablo 7)

Kontrol ve hipoksik hipoksiye tabi tutulan tavşanlardaki idrar potasyum konsantrasyonları arasında % 10.41 oranında bir farklılık saptandı, bu fark artma yönündeydi. (Tablo 7).

İstatistiksel olarak kontrol ve hipoksik gruplardaki değerler arasında anlamlı bir farklılık saptayamadık ($t= 1.45$) (Şekil - 10).

Tablo 7 : Kontrol ve hipoksik hipoksi oluşturulduktan sonra tavşanlarda, idrar K⁺ konsantrasyonu değerleri ve bu değerlerin ortalama, standart sapma (SD) ve standart hata (SE) değerleri.

OLGU NO	İdrar K ⁺ konsantrasyonu (mEq/l)	
	Kontrol Grup	Hipoksik Grup
1	144	98.29
2	32.05	77.99
3	96.15	97.22
4	98	102
5	141	173
6	192	205
7	143.16	136
8	151.7	198.77
9	93.7	140.6
Ort.	121.3	136.5
SD	31.23	
SE	10.41	
2 grup arasındaki % fark	12.5	
t	1.45	
P		



Şekil: 10- Belirtilen deney gruplarında, idrar K⁺ konsantrasyonu değişimleri.

Dikey çizgiler standart hata (SE)'yi göstermektedir.

TARTIŞMA

Tavşanlar, günde 22 saat olmak üzere toplam bir hafta süreyle düşük basınç kamarasında tutularak kronik hipoksik hipoksi meydana getirilmiştir. Kronik hipoksik hipoksi oluşumundan önce ve sonra yapılan ölçümlerde eritrosit, retikülosit, hematokrit ve hemoglobin değerlerinde anlamlı artışlar saptanmıştır (Tablo 1). Bilindiği gibi hipoksik koşullarda eritropoez olayı hızlanmaktadır. Kan parametrelerinde saptadığımız bu artışlar, kronik hipoksik hipoksi etkisiyle eritropoietin yapımının artmasına bağlı olarak kemik iliğinin stimule olması ve eritropoez mekanizmasının hızlanmasını göstermektedir. Diğer araştırmacıların bulgularıyla uygunluk gösteren kan parametrelerinde gözlediğimiz değişiklikler uygulanan hipoksik hipoksinin etkili olduğunu kanıtlar (9, 33).

Böbrek fonksiyonlarının yeterli olabilmesi için oksijene gereksinim vardır. Böbrek oksijen kullanımı dakikada 20 ml. kadardır. Bu organa gelen oksijenin % 84 kadarı proksimal ve distal tubulusların bulunduğu korteks bölgesinde harcanmaktadır. Proksimal ve distal tubuluslarda sodyum, potasyum resorpsiyonu ve potasyum sekresyonu gibi aktif olayların yapılabilmesi için yeterli miktarda oksijene gereksinim duyulmaktadır. Böbrekte sodyum resorpsiyonu ve oksijen tüketimi arasında lineer bir ilişki olduğu bilinmektedir (20, 23, 39, 40.).

Sodyumun glomerulustan tubuluslara geçmesi ultra-filtrasyon yoluyla olduğuna göre oksijen tüketimi ile glomerular filtrasyon hızı arasında da lineer bir ilişki vardır (23).

Çalışmamızda deneysel olarak düşük basınca maruz bıraktığımız tavşanlarda kreatinin klirensi yöntemini kullanarak glomerular filtrasyon hızını (GFR) tayin ettik (6, 30). Chantler ve arkadaşları boy/plazma kreatinin oranını (7), Notghi ve meslektaşları radyo aktif işaretli iothalamat ve DTPA klirenslerini (25), Jobin ve arkadaşları da radyoaktif inülin klirensini (22) glomerular filtrasyon hızı ölçümlerinde kullanmışlardır.

Elde ettiğimiz bulgulara göre kronik hipoksik hipokside glomerular filtrasyon hızı (GFR) ve idrar hacminde azalma, sodyum, potasyum atımında artma saptadık (Tablo. 2, 3, 4, 5, 6, 7). Bu bulgulara göre burada böbrek fonksiyonlarında bir yavaşlama söz konusudur. Kontrol grupta ortalama glomerular filtrasyon hızı değeri 0.062 ml/dak iken hipoksik grupta bu değeri 0.035 ml/dak olarak saptadık (Tablo 2). Bu durumda kontrol ve hipoksik grup arasında glomerular filtrasyon hızında % 43.5 oranında anlamlı azalma görülmektedir. İdrar hacmini ölçtüğümüzde kontrol grupta bu değeri ortalama 124 ml, hipoksik grupta ortalama 101 ml. olarak bulduk (Tablo 3). İdrar hacmi hipoksik grupta % 19 oranında azalmaktadır.

Bu sonuçlara göre hipoksik koşullarda böbrek arterinde oluşan vazokonstriksiyon nedeniyle böbreğe gelen kan akımının azaldığı ve buna bağlı olarak da glomerular filtrasyon hızında düşme olduğu düşünülebilir.

Nitekim kronik hipoksik hipoksi etkisiyle özellikle hipoksinin 6-23 saatlik fazlarında sempatik stimülasyonun artması nedeniyle ve arteria renalisin daraltılmasında glomerular filtrasyon hızı ve idrar hacminde azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır (30, 40).

Başka bir araştırmacı grubu renal iskemik tavşan plazması enjekte ettikleri sıçanlarda plazma hacminde artma saptamışlar ve bunun nedeni olarak enjekte edilen plazmada bulunan eritropoez ile ilgili olmayan başka faktörleri göstermişlerdir (9).

Thurau, hipoksinin akut böbrek yetmezliğine neden olan primer olaylardan biri olduğunu ileri sürmektedir (36). Sekonder olay olarak afferent arteriolde vazokonstriksiyon ve buna bağlı olarak da böbrek kan akımı ve glomerular filtrasyon hızının azaldığını, sodyum resorpsiyonunun düştüğünü bildirmektedir. Tubul fonksiyonunun bozukluklarına bağlı bu olaylar reversibldir (36).

Diğer taraftan Hall ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmanın sonuçlarına göre kronik sodyum yüklemesi ve DOCA enjeksiyonlarıyla renini azaltılmış köpeklerde glomerular filtrasyon hızının böbrek arter basıncındaki düşme sonucu azaldığı görülmüş halbuki normal dietle beslenen köpeklerde bu durum görülmemiştir (16). Renin azalması böbrekte otoregülasyon olayını bozmaktadır.

Yaptığımız çalışmada hipoksinin glomerular filtrasyon hızını anlamlı olarak azalttığı görülmektedir (Şekil 5). Fakat glomerular filtrasyon hızındaki bu azalma sempatik tonusun artmasına bağlı olarak meydana gelebildiği gibi renin-angiotensin aldosteron sisteminde bir değişiklik nedeni ile de olabilir. Bu nedenle ayrıca idrar ve plazma sodyum, potasyum konsantrasyonlarını da inceleme gereğini duyduk.

Nitekim Cokce ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hipoksi etkisiyle dolaşımda dopamin seviyeleri artmakta dopamin, angiotensin II aracılığıyla meydana getirilen aldosteron salgısını azaltmaktadır (8).

Plazmadaki sodyum konsantrasyonuna baktığımızda kontrol grupta ortalama değer 172.6 mEq/l , hipoksik grupta ise 156.1 mEq/l seviyesinde, her iki grup arasında % 9.5 arasında bir azalma görülmektedir. Buna karşılık idrar sodyum konsantrasyonu kontrol grupta ortalama olarak 92.69 mEq/l hipoksik grupta ortalama 116.79 mEq/l olarak bulunmakta ve hipoksik grupta idrar sodyum konsantrasyonu kontrol gruba göre % 26 oranında artmaktadır.

Bizim bulgularımıza göre plazma sodyum düzeyi kontrole göre düşük, idrardaki sodyum düzeyi ise yüksek bulunmuştur. O halde hipoksi etkisiyle proksimal tübüluslarda sodyum aktif transportu yavaşlarken Cokce ve arkadaşlarının bulgularına göre (8) aldosteron miktarı da azaldığından distal tübüluslardan sodyum geri emilimi yapılamamaktadır. Ancak sonuçlarımızda idrar sodyum miktarı kontrole göre her ne kadar yüksek ise de anlamlı değildir. Bu sonucu glomerular filtrasyon hızının da azalmasına atfedebiliriz. Çünkü bir çok araştırmacıya (20,23, 40) göre oksijen tüketimi ile sodyum resorpsiyonu arasında lineer bir ilişki vardır. Renal arter klampajı yoluyla böbrek kan akımının değiştirildiği deneylerde intrarenal PO_2 değerleri ölçülerek tübüluslardaki aktif sodyum resorpsiyonununun % 50 azaldığı gözlenmiştir (40).

Ayrıca $HgCl_2$ enjekte edilen sıçanlarda direkt intrarenal PO_2 ölçümleri (30 dakikada PO_2 nin 18mmHg'ya düşmesi) ile glomerular filtrasyon hızı ve sodyum resorpsiyonu karşılaştırıldığı zaman, bu iki değerde % 50 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (40).

O halde gerek bizim bulgularımız ve gerekse bazı araştırmacıların bildirdiği sonuçlara göre hipokside böbrek fonksiyonları azalmaktadır. Böbrekte glomerular filtrasyon ile resorbsiyon arasında fizyolojik bir uyum vardır (36). Resorbsiyon azalırsa buna uygun şekilde filtrasyonun da azalması gerekir. Örneğin böbreğin reabsorbtif hacim olan 140 l yerine günde 70 l sıvı resorbe edilir. Bu sonuçla organizma fazla sıvı kaybedecektir. Resorbsiyon hayati bir olaydır ve tubul hücrelerinin enerjisarfetmesiyle olmaktadır, filtrasyon ise kalbin pompalama gücüne bağlı mekanik bir olaydır. Bu iki olay arasındaki uyumu sağlayan mekanizma ise böbreğin kendi yapısında bulunan jukstglomerular aparat tarafından sağlanır. Giriş bölümünde yapısından söz edilen bu organda tubular elementlerle afferent ve efferent arteriol arasında yakın bir komşuluk olduğu gözlenmektedir. Bu yapıda afferent arteriole komşu olan distal tubulusun başlangıç hücreleri macula densa adını alarak tubul lümeninden geçen ve filtre olmuş sodyum miktarına göre bu bölgede lokal olarak renin ve dolayısıyla anjiotensin yapımı ve bunun sonucu afferent arteriolun daralması kontrol edilmektedir. Bu yoldan glomerulusa gelen kan akımı ve glomerular filtrasyon hızı uygun şekilde düzenlenmektedir. Eğer distal tubulustan geçen sıvıda sodyum konsantrasyonu arttırılırsa renin aktivitesinin de arttığı, afferent arteriolde vazokonstriksiyon nedeni ile glomerular filtrat hacminin azaldığı görülmektedir (36). O halde bizim bulgularımızda saptadığımız hipoksi etkisiyle resorbsiyonun azalması sonucu idrarda sodyum artması belki de artan renin aktivitesi aracılığı ile afferent arteriolun daralmasına ve glomerular filtrasyon hızının azalmasına neden olmaktadır. Bulgularımız bu sonucu destekleyici yöndedir. Bu durumda resorbsiyon olayı ile filtrasyon olayı arasında sıkı bir bağıntı vardır. Bu bağıntı macula densanın uyarılması ile sağlanmaktadır.

Hipoksiye maruz bıraktığımız tavşanlarda plazma potasyum konsantrasyonun ortalama 4.47 mEq/l, kontrol grupta ise 6.61 mEq/l olarak bulduk (14) (Tablo 6).

Görülüyor ki kontrol gruba göre hipoksik grupta plazma potasyum konsantrasyonu % 32 oranında anlamlı olarak azalmaktadır. Buna karşılık idrar potasyum konsantrasyonu kontrol grupta ortalama 121.3 mEq/l , hipoksik grupta bu değer ortalama 136,5 mEq/l olarak bulunmuştur (Tablo 6). Kontrol gruba göre hipoksik grupta idrar potasyum konsantrasyonu % 12,5 oranında artmaktadır. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir.

Potasyum iyonu hem resorbe hem de sekrete olabilen bir iyon olması nedeniyle her iki olayın da hipokside başlamış olması beklenir. Ancak plazmada kontrole göre potasyum düzeyinde anlamlı bir azalma görülmesi ultrafiltre olan potasyumun resorbsiyonunun hipoksi nedeniyle engellendiğini gösterir. Ancak fazla potasyum alımının da aldosteron etkisi ile potasyumun sekrete edildiği bilinmektedir (41). Kaldı ki aldosteronun etki mekanizması Na^+/K^+ oranının düşmesi halinde daha çok sodyum resorbsiyonunu arttırıcı yöndedir. Kısa ca aldosteron özellikle potasyum sekresyonuna göre sodyum resorbsiyonuna daha fazla etkindir (26).

Sonuç olarak araştırmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre hipokside böbrek fonksiyonları azalmaktadır. Gerek glomerular filtrasyon miktarı gerekse sodyum, potasyum resorbsiyonu ve fazla belirgin olmamakla beraber potasyum sekresyonunun azalması böbreğin bu aktif olaylarla ilgili fonksiyonlarını oksijen yetersizliği nedeniyle geçici olarak yerine getiremediğini düşündürmektedir. Ancak belki de bir haftadan uzun süren hipoksi uygulamasında eritrosit sayısının çok fazla artması (33) ve hipoksiye adaptasyon ile böbreğe gelen kan akımının ve oksijenin sağlanması sonucu bu fonksiyonlar yeniden düzenlenebilmektedir.

Ayrıca glomerular filtrasyon hızı ile resorbsiyon mekanizmaları arasında jusktaglomerular aparat tarafından sağlanan sıkı bağıntı da bulgularımız ile yeniden belirtmiştir.

ÖZET

Böbreğin normal fonksiyon yapabilmesi için yeterli miktarda kan ve oksijene gereksinimi olduğu gözönüne alınarak, kronik hipoksik hipoksi de böbrek fonksiyonlarını incelemek amacı ile bu çalışma yapıldı. Bu amaçla kontrol ve hipoksiye maruz bırakılan tavşanlarda glomerular filtrasyon hızı (GFR) ve sodyum, potasyum resorpsiyonu incelendi.

Kronik hipoksik hipoksi oluşturmak için tavşanlar günde 22 saat olmak üzere toplam bir hafta süreyle 410 mmHg basınca uyan düşük basınç kamarasında tutuldu. Bu sürenin sonunda kontrol ve hipoksik hipoksi uygulanan tavşanlardan kan ve idrar örnekleri alındı. Bu örneklerde glomerular filtrasyon hızı (GFR) idrar hacmi, plazma ve idrar sodyum, potasyum konsantrasyonları ölçüldü. Ayrıca eritrosit, retikülosit, hemoglobin ve hematokrit gibi kan parametreleri de tayin edilerek hipoksik hipoksinin etkisi saptandı.

Bulgularımıza göre, hipoksik grupta glomerular filtrasyon hızı (GFR) ve idrar hacmi anlamlı olarak azaldı. Hipoksik grubun plazmadaki sodyum ve potasyum konsantrasyonu kontrollere oranla düşük bulundu. Buna karşılık, idrarda her iki elektrolitin de kontrol değerlere göre yüksek olduğu görüldü. Eritrosit retikülosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin de hipoksik grupta kontrol gruba göre arttığı saptandı.

Bu sonuçlar bize bir haftalık hipoksi etkisiyle böbrek fonksiyonlarında reversibl bir azalmanın olduğunu göstermektedir. Bu deneyde hipoksi etkisi ile geçici olarak da olsa bir böbrek yetersizliğinin oluştuğu ve glomerular filtrasyon hızı (GFR)'nin azalmasına paralel olarak resorbsiyon olaylarının da azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca burada sodyum resorbsiyonu ve potasyum sekresyonu gibi aktif mekanizmaların yavaşladığı ve bu sonuçların oksijen azlığı yanında aldosteron hormonunun az salgılanması ile meydana geldiği kanısındayız.



SUMMARY


Attempts have been made to investigate the renal functions in chronic hypoxic hypoxia, taking into consideration that in order for the kidney to perform its normal function, it needs adequate amount of blood and oxygen. For this purpose, glomerular filtration rate and sodium, potassium resorption have been examined in controls and in those rabbits which were exposed to hypoxia.

To produce chronic hypoxic hypoxia, rabbits were retained in low pressure chamber which corresponded to 410 mmHg for 22 hours per day, totally for a period of one week. At the termination of this period blood and urine samples were obtained from control rabbits and from those which were exposed to hypoxic hypoxia. In these samples glomerular filtration rate (GFR), urine volume, plasma and urinary, sodium and potassium concentrations were measured. In addition, blood parameters such as erythrocyte, reticulocyte, hemoglobin and hematocrit were determined, thus detecting the effect of hypoxic hypoxia.

According to our findings, glomerular filtration rate (GFR) and urine volume were significantly decreased. Sodium and potassium concentration of the hypoxic group in plasma were found to be lower than those in the controls. On the other hand, both electrolytes were observed to be higher in the urine than the control values. It was also

determined that erythrocyte, reticulocyte, hemoglobin and hematocrit values increased in the hypoxic group compared to those in the control group.

These results suggest that there appears to be a reversible decrease in there renal functions due to the hypoxic effect of one week. In this experiment it was observed that a renal insufficiency, though temporary, is produced and that resorption processes seem to decrease in association with the decrease in glomerular filtration rate (GFR). Furthermore, we believe that such active mechanisms as sodium resorption and potassium secretion are decelerated and that these results are produced by oxygen deficiency as well as inadequate secretion of aldosteron hormone.



KAYNAKLAR

1. Alvo, M., Calamla, J., Eveloff, J.: Lack of potassium effect on Na-Cl cotransport in medullary thick ascending limb. Am. J. Physiol. 249: 34-39, 1985.
2. Bencsath, P., Szenasi, G., Takacs, L.: Water and electrolyte transport in Henle's loop and distal tubule after renal sympathectomy in the rat. Am. J. Physiol. 249: 308-314, 1985.
3. Benyajati, S., Yokoto, S.D., Dantzler, W.H.: Renal function in sea snakes. II. Sodium, potassium and magnesium excretion Am. J. Physiol. 249: 237-245, 1985.
4. Berne, R.M., Levy, M.N.: Physiology. The C.V. Mosby Company St. Louis Toronto, 1983.
5. Brown, C.D.A., Murer, H.: Characterization of a Na:K:2Cl cotransport system in the apical membrane of a renal epithelial cell line. J. Membr. Biol. 87 (2): 131-139, 1985.
6. Brown, R.C.: Creatinine clearance in osteomalacia. Lancet. 4: 2867, 1984.
7. Chantler, C. and Haycock, B.G.: Estimation of glomerular filtration rate from height/ plasma creatinine ratio. Archives of Disease in childhood. 58: 754-756, 1983.

8. Cokce, G.L., Ramirez, G.: Effect of hypoxemia on the renin-angiotensin-aldosterone system in humans. *J. Appl. Physiol* 58 (3): 724-730, 1985.
9. Çavuşoğlu, H., Kayserilioğlu, A. and Terzioğlu, M.: The effect of general hypoxic hypoxia and renal ischemia on erythropoietin production. *Archives internationales de Physiologie et de Biochimie*. 77: 260-274, 1969.
10. Dolson, G.M., Hise, M.K., Weinman, E.J.: Relationship among parathyroid hormone, cAMP, and calcium on proximal tubule sodium transport. *Am. J. Physiol*. 249: 409-416, 1985.
11. Eckert, R., Randall, D.: *Animal Physiology Mechanisms and Adaptations*. W.H. Freeman and Company. New York. 1983.
12. Ganong, W.F.: *Review of Medical Physiology*. Librarie Du Liban, Middle East Edition. Lebanon, 1981.
13. Göthberg, G., Folkow, B.: "Structural autoregulation" of blood flow and GFR in the two renal vascular beds from two kidney, one-clip renal hypertensive rats, as compared with kidneys from uni-nephrectomized and intact normotensive rats. *Acta Physiol. Scand*. 118: 141-148, 1983.
14. Gross, D.R.: *Animal Models in Cardiovascular Research*. Martinus Nighoff Publishers. Boston Dordrecht, Lancaster, 1985.
15. Guyton, A.C.: *Fizyoloji (Çeviri: Aykut Kazancıgil) Cilt II*. 5. Baskı, Güven Kitabevi, Ankara, 1978.
16. Hall, J.E., Guyton, A.C., Cowley, A.W.: Dissociation of renal blood flow and filtration rate autoregulation by renin depletion. *Am. J. Physiol*. 232(3): 215-221, 1977.

17. Hall, J.E., Coleman, T.G., Guyton, A.C., Kastner, P.R., Granger, J.P.: Control of glomerular filtration rate by circulating angiotensin II. *Am. J. Physiol.* 241: 190-197, 1981.
18. Hall, J.E., Guyton, A.C., Jackson, T.E., Coleman, T.G., Lohmeier, T.E. and Trippodo, N.C.: Control of glomerular filtration rate by renin angiotensin system. *Am. J. Physiol.* 233 (5): 366-372, 1977.
19. Harris, P.J., Navar, G.: Tubular transport responses to angiotensin. *Am. J. Physiol.* 248: 621-630, 1985.
20. Herminghuysen, D., Welbourne, C.J., Welbourne, T.C.: Renal sodium reabsorption, Oxygen consumption, and γ -glutamyl-transferase excretion in the post ischemic rat kidney. *Am. J. Physiol.* 248: 804-809, 1985.
21. Hope, A., Clausen, G., Rosivall, L.: Total and local renal blood flow and filtration in the rat during reduced renal arterial blood pressure. *Acta Physiol Scand.* 113: 455-463, 1981.
22. Jobin, J. and Bonjour, J.P.: Measurement of glomerular filtration rate in conscious unrestrained rats with inulin infused by implanted osmotic pumps. *Am. J. Physiol.* 248: 734-738, 1985.
23. Keele, C.A., Neil, E. and Joels, N.: Somson Wright's Applied Physiology. Oxford University Press. New York, Toronto, 1982.
24. Lush, D.J. and Fray, J.C.S.: Steady -state autoregulation of renal blood flow: a myogenic model. *Am. J. Physiol.* 17: 89-99, 1984.

25. Notghi, A., Merrick, M.V., Ferrington, C., Anderton, J.L.: A comparison of simplified and standard methods for the measurement of glomerular filtration rate and renal tubular function. The British Journal of Radiology. 59: 35-39, 1985.
26. Schmidt, R.F. und Thews G.: Physiologie Les Menschen Springer. Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1980.
27. Schuster, V. L. Kokko, J.P., Jacobson, H.R.: Angiotensin II directly stimulates sodium transport in rabbit proximal convoluted tubules. J. Clin. Invest. 73 (2): 507-515, 1984.
28. Stokes, John B.: Patterns of K^+ permeation following inhibition of Na^+ transport in rabbit cortical collecting tubule. Am. J. Physiol. 250: 120-126, 1986.
29. Süer, A.: İzole böbreğin hipoksik kan ile perfüzyonundan elde edilen tam plazma ve plazma ekstrelerindeki eritropoietinin Assay hayvanlarında tesbiti. İ.Ü.C.T.F. Doktora Tezi. İstanbul, 1972.
30. Süer, A.: Deneysel olarak böbrek yetersizliği oluşturulan tavşanda kronik hipoksinin plazma eritropoietik aktiviteye etkisi. Doçentlik tezi: İstanbul, 1977.
31. Süer, A.: Böbrek Fizyolojisi Ders Notları. İ.Ü.C.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı. İstanbul, 1985.
32. Sümbüloğlu, K.: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Çağ Matbaası. Ankara, 1978.
33. Şahin, G.: Tavşanda kronik hipoksik hipoksi ile oluşturulan polisitemide 2, 3- DPG düzeyi ve akut hipoksik durumda periferik kimoreseptörlerin duyarlılığının incelenmesi. Doktora Tezi. İstanbul, 1984.

34. Terzioğlu, M., akar. L., Yiğit, G.: Fizyoloji Pratik Kitabı. İ.Ü.C.T.F. Yayınları Rek. No. 3058 Dek. No 116. İstanbul, 1982.
35. Terzioğlu, M.: evre Fizyolojisi Ders Notları. İ.Ü.C.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı. İstanbul. 1986.
36. Thureau, K.: Akut Böbrek Yetersizliği. Konferans. İ.Ü.C.T.F. Yeni Kurul Salonu. İstanbul, 24.10.1986.
37. Toplan, U.S.: Sıçanlarda Fibrinolitik aktivitenin hipoksik koşullarda değişimi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 1985.
38. Vadstrup, S., Boysen, J.: The glomerular filtration rate in unrestrained rabbits determined by means of an implanted telemetrical device. Acta Physiol. Scand. 117: 177-182,1983.
39. Wardener, H.E.: The Kidney an Outline of Normal and Abnormal Function. Churchill Liwingstone"Edinburg Melbourne and New York, 1985.
40. Westenfelde, C., Wood, G. and Baronowski, R.L.: Dissociation of intracortical oxygen tension (PO_2) and absolute Na reabsorption (TNA) in $HgCl_2$ induced acute renal failure (ARF). Kidney Intern. 25: 240, 1984.
41. Wingo, Charles, S.: Effect of ouabain on K secretion in cortical collecting tubules from adrenalectomized rabbits. Am. J. Physiol 247: 588- 595, 1984.
42. Yenson, M.: İnsan Biokimyası. Çeliker Matbaacılık. İstanbul, 1981.
43. Yiğit, G. Hipoksik böbrekten salgılanan eritropoietinin eritropoez ve osmotik frajilite üzerindeki etkisi. Doktora Tezi. İstanbul, 1972.

44. Yokoto, S.D, Benyajati, S., Dantzler, W.H.: Renal function in sea snakes. I. Glomerular filtration rate and water handling. *Am. J. Physiol.* 249: 228-236, 1985.



ÖZGEÇMİŞ

1960 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğrenimimi Hobyarlı Ahmet Paşa İlkokul'unda (1971) Orta öğrenimimi Davutpaşa Lisesi'nde (1977) tamamladım. 1978 yılında İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne kaydoldum. 1982 yılında Biolog olarak mezun oldum. 1983 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Biolog olarak göreve başladım. 1986 yılında Öğretim Üyesi yardımcısı oldum. Halen bu görevime devam etmekteyim.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BÖLGE BAŞKANLIĞI