

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA KADMIYUMUN BÖBREKTEKİ HASARINA
KARŞI KARNİTİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN
IŞIK MİKROSKOPİK DÜZEYDE İNCELENMESİ**

Meral YALÇIN

**HİSTOLOJİ – EMBRİYOLOJİ (TIP)
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç.Dr. Murat YAĞMURCA**

Tez No : 2009-016

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA KADMIYUMUN BÖBREKTEKİ HASARINA
KARŞI KARNİTİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN IŞIK
MİKROSKOPİK DÜZEYDE İNCELENMESİ**

Meral YALÇIN

**HİSTOLOJİ – EMBRİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç.Dr. Murat YAĞMURCA**

**Bu tez Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
07.TIP.08 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2009-016

2009 – AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Histoloji-Embriyoloji (Tıp) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11.06.2009

Doç.Dr. Ahmet SONGUR
ÜYE

Doç.Dr. Kağan ÜÇOK
ÜYE

Doç.Dr. Murat YAĞMURCA
ÜYE

Histoloji – Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi
Meral YALÇIN'ın “Ratlarda Kadmiyumun Böbrekteki Hasarına Karşı Karnitinin
Koruyucu Etkisinin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi” başlıklı tezi
11/06/2009 günü saat 10:00'da Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav
Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Yavuz DEMİR
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimim sırasında yetişmemde büyük emeği olan ve tez çalışmamın sonuçlanmasında değerli fikir ve önerileriyle çalışmama katkıda bulunan yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli Tez Danışman Hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr. Murat YAĞMURCA'ya, öneri ve eleştirileriyle her zaman desteğini yanımda hissettiğim değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Murat TOSUN'a, yüksek lisans eğitimimin her aşamasında karşılaştığım güçlüklerin aşılması konusunda yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Ahmet SONGUR'a, tezin hazırlık süresince yakın ilgisi ve değerleri görüşleri ile çalışmamın sonuçlanmasında ve yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam Doç.Dr. Kağan ÜÇOK'a saygı ve içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında, her konuda varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim aileme sevgi ve saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER ve KISALTMALAR	VI
RESİMLER-ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Anatomisi	3
2.1.1. Böbreğin Yerleşimi	3
2.1.2. Böbreği Dıştan Saran Oluşumlar	3
2.1.3. Böbreklerin Damarları ve Sinirleri	4
2.2. Böbrek Embriyolojisi	5
2.2.1. Pronefroz	6
2.2.2. Mezonefroz	7
2.2.3. Metanefroz	9
2.3. Böbrek Histolojisi	12
2.3.1. Nefron	13
2.3.2. Böbreklerin İç Yapısı	19
2.4. Böbrek Fizyolojisi	20
2.4.1. Böbreğin Fonksiyonları	21
2.4.2. Böbreklerin Fonksiyonel Birimi Olan Nefron	22
2.4.3. Glomerüler Filtrasyon, Tübüler Geri Emilim ve Tübüler Sekresyon	23
2.4.4. Aktif Taşınma	25
2.4.5. Eritrosit Yapımının Düzenlenmesi	26
2.4.6. 1,25 Dihidroksi Vitamin D3 Yapımı	26

2.4.7. Pasif Difüzyonla Klorür, Üre ve Diğer Maddelerin Geri Emilimi	27
2.4.8. Glikoz Sentezi	27
2.5. Kadmiyum	28
2.5.1. Kadmiyumun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	28
2.5.2. Kadmiyum Kaynakları	28
2.5.3. Çevresel Kadmiyum Seviyeleri ve Kadmiyuma Maruziyet	29
2.5.4. Kadmiyumun Vücutta İzlediği Yol ve Hedef Organlar Üzerine Etkisi	30
2.6. Karnitin	31
3. MATERYAL ve METOD	33
3.1. Histolojik Yöntemler	33
3.2. Dokuları Histolojik İncelemeye Hazırlama	35
3.3. İstatistiksel Yöntemler	37
4. BULGULAR	38
4.1. Işık Mikroskopik Bulgular	40
5. TARTIŞMA	45
6. KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADH	: Antidiüretik hormon (Vazopressin)
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
CdMT	: Kadmiyum metallotionein kompleksi
Cl	: Klor
Cu	: Bakır
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GSH	: Glutasyon
GFR	: Glomerular Filtration Rate=Glomerüler Filtrasyon Hızı
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HCO ₃ ⁻	: Bikarbonat
Hg	: Cıva
IARCH	: Uluslararası kanser araştırma ajansı (International Agency for Research on Cancer)
JG	: Jukstaglomerüler
K ⁺	: Potasyum iyonu
Kf	: Kapiller filtrasyon sabitesi
MTX	: Metotreksat
Mg ⁺²	: Magnezyum iyonu
Na ⁺	: Sodyum iyonu
Na ⁺ / K ⁺ -ATP'az	: Sodyum Pompası
NaCl	: Sodyum klorür
NO	: Nitrik Oksit
O ²⁻	: Süperoksit
OH ⁻	: Hidroksil
PO ⁻³	: Fosfat iyonu

PVC	: Poli vinil klorid
ROS	: Serbest oksijen radikalleri
RO ⁻	: Peroksil
ROO ⁻	: Alkol
Zn	: Çinko

RESİMLER-ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa No**

Resim 1. Kontrol Grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm	39
Resim 2. Kadmiyum Grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm	40
Resim 3. Kadmiyum Grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm	41
Resim 4. Kadmiyum+Karnitin Grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm	42
Resim 5. Karnitin Grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm	43
Şekil 1: Gelişimin değişik dönemlerinde embriyonun nefrik tübül oluşumunu gösteren şematik transvers kesitleri	7
Şekil 2: İntermediate mezodermin pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerinin ilişkisini gösteren çizim	8
Şekil 3: 5 haftalık bir embriyoda, mezonefrik sistemin bir ekskretuar tübülünden gelişen ürogenital sırtın alt torasik bölgesinden alınmış transvers kesit	9
Şekil 4: Gonad ve mezonefrozların ilişkisi	10
Şekil 5: 5. hafta sonunda sonbarsak ve kloak arasındaki ilişki	11
Şekil 6: Böbrek dışındaki geçitler ve böbreğin damarsal destekleri	13
Şekil 7: Nefronun yapısal bileşenleri	14
Şekil 8: Renal Korpüskül ve yardımcı yapılar	19
Şekil 9: Gruplarla böbrekteki doku hasarlarının karşılaştırılması	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo: 1. Deneysel Çalışma Grupları	34
Tablo: 2. Doku Takibi Metodu	35
Tablo: 3. Hematoksilen-Eozin Boya Prosedürü	36
Tablo: 4. Skorlama Tablosu	37
Tablo: 5. Gruplara ait Histolojik Değişiklikleri Gösteren Tablo	38

ÖZET**RATLARDA KADMİYUMUN BÖBREKTEKİ HASARINA KARŞI
KARNİTİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN IŞIK MİKROSKOPİK
DÜZEYDE İNCELENMESİ**

Kadmiyum böbrek ve karaciğerde toksik etkilere neden olduğu bilinen çevresel bir kirleticidir. Karnitin uzun zincirli yağ asitleri için gerekli olan ve suda eriyebilen bir moleküldür. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine geçişinde kullanılır. Bu çalışmada kadmiyum uygulanması ile böbrekte meydana gelen histolojik değişiklikler ve kadmiyum ile birlikte uygulanan L-karnitin'in etkilerinin ışık mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla erkek Wistar Albino ratlar: Kontrol, kadmiyum, kadmiyum+karnitin ve karnitin gruplarına ayrıldı.

İlaçların uygulanmasına takiben sakrifiye edilen ratlardan alınan böbrekler %10'luk nötral tamponlanmış formalinle tespit edildi. Yapılan ışık mikroskopik incelemede sadece kadmiyum uygulanan ratların böbreklerinde proksimal tübül hücrelerinde nekroz, tübüler vakuolizasyon, vasküler konjesyon, glomerüler hasar ve interstisyel infiltrasyon izlendi. Karnitin uygulanmasının kadmiyumun yol açtığı böbrek hasarını azalttığı gözlemlendi.

Bu çalışma ile, kadmiyum ile meydana gelen böbrek hasarında karnitinin koruyucu rolü olabileceği sonucuna varıldı.

SUMMARY

LIGHT MICROSCOPIC INVESTIGATION OF PROTECTIVE EFFECT OF CARNITINE AGAINST KIDNEY INJURY INDUCED BY CADMIUM IN RATS

Cadmium is an environmental pollutant known to cause toxic effects on the kidneys and liver. Carnitine is a water-soluble molecule essential for the long-chain fatty acids. It is utilized for the transport of long-chain fatty acids into the mitochondrial matrix. The aim of the present study was to determine by light microscopy the cadmium and histological changes occurring in the kidney after administration of cadmium and effects of L-carnitine administered together with cadmium. To this end, male Wistar Albino rats were divided into four groups : Control , cadmium, cadmium+carnitine, and carnitine. After the administration of the drugs, the rats were sacrificed and their kidneys were removed and fixed in 10% neutral-buffered formalin. Our light microscopy revealed necrosis, tubular vacuolisation, vascular congestion, glomerular damage and interstitial infiltration only in proximal tubules of the rats treated with cadmium. It was also observed that application of carnitine mitigated the kidney injury triggered by cadmium.

Through this study, we concluded that carnitine could undertake a protective role against the kidney injury caused by cadmium.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrekler kandan metabolizma artıklarını süzme (filtrasyon) yoluyla uzaklaştırarak vücudun elektrolit ve su dengesini sağlamakla görevli, sağlı sollu olarak karın boşluğunun arkasında yerleşmiş üriner sistemin en önemli organlarıdır. Böbrekler süzme ve boşaltım ile vücut sıvılarının ve elektrolitlerinin yoğunluğunu dengeler. Geri emilim ile kan homeostazisini korumak için küçük molekülleri (amino asitler, glukoz, peptidler), iyonları (Na, Cl, Ca, PO^{-3}) ve suyu reabsorbe eder (1, 2, 3).

Böbrek aynı zamanda endokrin bir organdır. Kemik iliğinde kırmızı kan hücresi üretimini uyaran eritropoietini üretir Böbrekler renin hormonu üreterek kan basıncını düzenlerler. Renin anjiyotensinojenin aktif bileşen anjiyotensin II'ye dönüşümünü başlatır (1,2).

En önemli endüstriyel ve çevresel kirleticilerden biri olan ve canlılar üzerindeki çeşitli toksik etkileri bilinen kadmiyum esansiyel olmayan ağır metallere biridir (4).

Oldukça toksik ağır bir metal olan kadmiyumun çevresel miktarında son birkaç yıl içinde önemli artış olduğu bildirilmektedir (5).

Özellikle karaciğer ve böbrek dokularında biriken kadmiyum, hücrelerde apoptozisi indüklemekte ve aynı zamanda nekroza yol açmaktadır. Birçok endüstri sahasından çevreye salınan kadmiyum sindirim kanalı ile alındıktan sonra böbreklerde birikip renal hasara yol açmaktadır (6). Nefropati, kronik kadmiyum toksikasyonunun insanda meydana getirdiği rahatsızlıklardan en bilinenidir (5). Kadmiyumun oluşturduğu nefropati; proteinüri, aminoasidüri ve glikozüri gibi klinik semptomlar göstermektedir. Kadmiyum böbreklerde özellikle proksimal tübül hücrelerinde toksik etki göstermektedir (6). Kanda kadmiyum miktarının artışı glomerüler filtrasyonda azalmaya yol açmaktadır (7).

Serbest radikal seviyeleri bütün hücrelerin büyüme ve gelişimi için önemlidir. Serbest radikal türleri hücrelerin bütün hücre komponentlerini (lipidler, proteinler, karbonhidratlar, nükleik asitler) etkiler. Serbest radikallerin en önemli

etkilerinden biri, az doymuş yağ asitlerinin oksidasyonudur. Özellikle hidroksil (OH^-), peroksil (RO^-) ve alkol (ROO^-) radikalleri az doymuş yağ asitlerinin oksidasyonunda önemli rol oynar. Serbest radikal saldırısının bir sonucu olarak lipidler okside olur ve o andan itibaren membranlar zarar görür (8).

Kadmiyumla oluşturulmuş böbrekteki proksimal tübül hasarının erken süreçlerinde oksidatif stresin de etkisi olduğuna inanılmaktadır (9).

Kadmiyumun; eritrositlerin, karaciğer, böbrek, beyin ve testis gibi dokuların membranlarında farklı yollarla lipid peroksidasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (8).

Lipid peroksidasyonu uzun süreden beri kadmiyum toksisitesi için primer mekanizma olarak düşünülmektedir. Bu yüzden kadmiyumun oluşturduğu oksidatif strese karşı koruyucu ve tedavi amacıyla antioksidan etkili ajanların verilmesi gerektiğine inanılmaktadır (10).

Karnitin vücutta proteinler içindeki lizinden sentez edilir. Bu olay için C vitamini, niasin, piridoksin, demir ve S-adenozilmetionine gerek vardır. En önemli fonksiyonu hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonu için gerekli olmasıdır. Bu olay için yağ asitlerinin karnitin açıl transferazlar aracılığı ile açilkarnitin türevi haline geçmesi ve bu şekilde mitokondrilere translokasyonları gerekir (11).

Karnitinin diğer bir fonksiyonu organik asitlerin böbrekten itrahını kolaylaştırmaktır (11).

Bu çalışmada, sıçan böbreğinde kadmiyum ile renal hasar oluşturularak, bu hasar üzerine karnitinin koruyucu etkisinin ışık mikroskopik düzeyde araştırılması ve karnitinin oksidatif hasarın indikatörü olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

Bu çalışma ile elde edilecek bulguların, karnitinin hasar üzerindeki etkinliğini ortaya koyarak, klinik çalışmalara ışık tutabileceği düşüncesindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler, filtrasyon, rezorpsiyon ve ekskresyon fonksiyonları ile günde kendilerine gelen 1700 L kandan 1 – 1,5 L idrar oluşturduklarından ‘idrar üreten organ’ anlamında organa *üropoetica* olarak adlandırılır (12).

2.1.1. Böbreğin yerleşimi

Karın boşluğunun arka üst tarafında retroperitoneal yerleşmiştir. Ortalama ağırlıkları erkeklerde 150 gram, kadınlarda 135 gramdır. Uzunluğu 11cm, genişliği 5,5–6 cm önden arkaya kalınlığı ise 3-3,5 cm kadardır (13, 3). Böbrekler şekil bakımından fasulyeye benzer. Öne ve dışa bakan yüzüne *facies anterior*, arkaya ve içe bakan yüzüne *facies posterior*, iç kenarına *margo medialis*, dış kenarına ise *margo lateralis* adı verilir (14). Sağ böbreğin üst ucu T₁₂ vertebra seviyesinde, sol böbreğin üst ucu ise T₁₁ vertebra seviyesindedir. Alt uçları L₃ vertebra seviyesinde olup *krista iliaca*’dan yaklaşık 2,5 cm yukarıdadır (13). Sağ böbrek sol böbreğe nazaran üst tarafında karaciğer olduğu için 1,5-2 cm kadar daha aşağıdadır (3, 13). Sağ böbreğin ön yüzü; suprarenal bez, karaciğerin sağ lobu, kolon ascendens, fleksura coli dekstra, duodenumun ikinci parçası (*pars descendens*) ve jejunum kıvrımları ile komşudur (11). Sol böbreğin ön yüzü; suprarenal bez, dalak, mide, pankreas gövdesi, splenik damarlar, fleksura coli sinistra, kolon descendens’in başlangıcı ve jejunum kıvrımları ile komşuluk yapar (13). Mide, dalak ve ince bağırsak kıvrımlarıyla olan komşuluğu periton aracılığıyla. Diğer oluşumlar *fascia renalis* yapışık durumdadır (14).

Böbreklerin üst-iç yüzleri *glandula suprarenalis*le komşudur. Böbreklerin arka yüzleri *diaphragma*, *m. psoas major*, *m. quadratus lumborum*, *m. transversus abdominis*, v.a.n. *subcostalis*, *n. iliohypogastricus* ve *n. ilioinguinalis*’le komşudur (13).

2.1.2. Böbreği Dıştan Saran Oluşumlar

Böbreği içten dışa doğru saran tabakalar kapsula fibrosa, kapsula adiposa ve *fascia renalis*’tir (14).

Fibröz kapsül: Her iki böbreğin ön-arka yüzlerini, hilum da dahil olmak üzere tamamen örter (3). Bu tabaka hilum renale'ye geldiğinde iki yaprağa ayrılır. Dıştaki yaprak hilum renale'de bulunan oluşumların üzerini örterek onların adventisya tabakalarının yapısına katılır. İçteki yaprak ise hilum renale'den içeriye girip sinus renalis'in iç yüzünü örter ve kalikslerin duvarları ile devam eder. Kapsula fibrosa böbrek dokusundan kolaylıkla sıyrılabilir (14).

Adipoz kapsül: Fibröz kapsülün dış tarafında bulunan yağ tabakasıdır (3). Yağ dokusu hilum renale'den geçerek sinus renalis'e girer ve burada bulunan oluşumların arasını doldurur (14).

Renal fasya: Adipoz kapsülün dış tarafındadır. Renal fasya ve adipoz kapsül böbreği adrenal bezle beraber sarmıştır (3).

Böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlar böbreklerin damarları ve renal fasya'dır (14).

2.1.3. Böbreklerin Damarları ve Sinirleri

Böbrekler, L₁-L₂ vertebralar arası diskus seviyesinde, aorta abdominalis'ten ayrılan birçok dallanmadan sonra vas afferens olarak glomerül içine giren a.renalisler tarafından beslenir (3, 13).

Aortanın dalı olan renal arterdeki arteriyel kan, hilumda böbreğe ulaşır ve interlobar arterlere geçer. İnterlobar arterler kanı kortikomedüller sınırdaki arkuat arterler aracılığıyla glomerüle dağıtır. Kan daha sonra medulla ışınları arasından korteks parankimasına ışımsal olarak yayılan interlobüler arterlere iletilir. Kan ilk olarak, böbrek cisimciklerini kanlandıran afferent arteriyollere geçer. Böbrek cisimciğindeki kapiller ağ bir afferent ve bir efferent arteriyol içerdiği için özeldir. Afferent arteriyol, glomerül denilen 20-40 kıvrımlı pencereci kapillerler kümesine dallanır. Filtrat efferent arteriyol aracılığıyla glomerülü terk eder; bir miktar su ve eriyik geri alınmak üzere kortikal renal tübüllerin çevresindeki yaygın peritübüler kapiller ağa girer (15).

Glomerülden vas efferens olarak çıkan damarlar renal vende toplanarak sonunda v.cava inferior'a açılırlar.

Sonuç olarak böbreğin damarlanması:

Aorta abdominalis → a.renalis → a.segmentalis → a.interlobaris → a.arcuata → a.interlobularis → vas afferens → vas efferens → v.interlobularis → v.interlobaris → v.renalis şeklindedir (3).

Böbreğin lenf damarları üç adet plexus oluşturur. Bunların ilk ikisi böbreğin içinde olup biri tubulus renalis'in etrafında, diğeri ise fibroz kapsülün altında yer alır. Üçüncüsü ise adipoz kapsülde bulunur. Böbreğin içindeki plexuslardan gelen lenf damarları v.renalis'i takip ederek 4 veya 5 trunkus oluşturur. Bu lenf damarları hilum renale'den çıkarken kapsül altındaki toplayıcı damarlar ile birleşir ve nodi aortici laterales'e açılır. Adipoz kapsüldeki plexus ise direkt olarak nodi aortici laterales'e drene olur (14).

Böbreğin sinirleri plexus renalis aracılığıyla gelir (14). Parasempatikleri n.vagus'tan, sempatikleri n. splanchnicus minor ve n. splanchnicus minimus aracılığıyla Th₁₀-Th₁₂ ve L₁ segmentlerden gelir (3).

2.2. Böbrek Embriyolojisi

Ara mezoderm, embriyonun dorsal beden duvarı boyunca uzar. Dördüncü hafta başında embriyonun enine kıvrıldığı dönemde ara mezoderm ventrale kayar ve servikal bölgedeki ara mezoderm, somitle olan ilişkisini kaybeder (16, 17). İlkel aortanın her iki yanında uzanan mezoderm kabartısı ürogenital kabartı olarak adlandırılır (16). Bu kabartı üriner ve genital sistemleri meydana getirecektir. Üriner sistemi meydana getiren ürogenital kabartı parçasına nefrojenik kordon, genital sistemi oluşturan parçasına ise gonadal ya da genital kabartı adı verilir (17). Nefrojenik kordonun servikal ve yukarı torasik bölgeleri nefrotom olarak bilinen segmental hücre topluluklarını oluşturur (16, 17). (Şekil 1)

Yani bu yörede ara mezoderm segmentlidir. Nefrojenik kordonun, aşağı torasik, lumbar ve sakral yöreleri ise segmentsizdir. Sırasıyla segmentli yörede pronefroz, segmentsiz yörelerde ise mezonefroz ve metanefroz gelişir (16).

İnsan embriyosunda üç tip böbrek sistemi gelişmektedir.

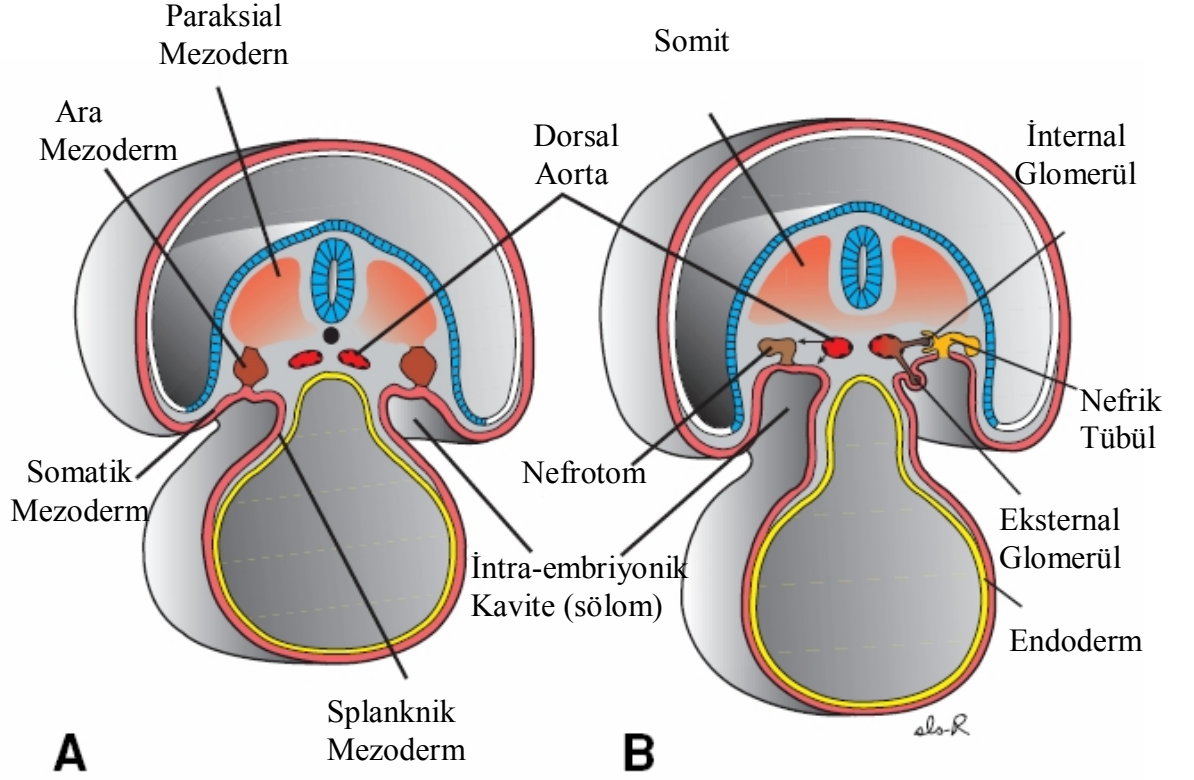
- Pronefroz
- Mezonefroz
- Metanefroz

İlk olarak oluşan böbrek sistemi olan pronefrozlar fonksiyonel bir özelliğe sahip değildir. İkinci oluşan böbrek sistemi mezonefrozlar daha iyi gelişmiş haldedir, kısa bir süre fonksiyon görür. Üçüncü olarak oluşan böbrek sistemi metanefrozlar kalıcı, esas böbrekleri oluşturan sistemdir (18).

2.2.1. Pronefroz

İnsan embriyosunda dördüncü hafta başlarında nefrojenik kordonun segmentli yöresinde 7-10 adet içi dolu, nefrotom denilen hücre grupları biçiminde dikkati çeker. (Şekil 1, Şekil 2) Sonra nefrotomlar lümen kazanarak pronefroz tübüllerini oluştururlar. Bu tübüller medial olarak intraembriyonik söloma açılırken, lateral sonları birbiri ardınca birleşerek kaudal yönde uzanırlar ve embriyonun her iki yanında uzunluğuna birer kanal oluştururlar. Pronefroz kanalları denilen bu yapılar kolaka'ya açılırlar (16).

İlk oluşan kranial pronefroz tübülleri, sonuncular oluşmadan gerilerler. Dördüncü haftanın sonunda, pronefroz tübüller sisteminin tüm belirtileri kaybolur. Pronefroz kanallarının büyük bir kısmı bundan sonra gelişecek üriner sistemler tarafından kullanılır (16).



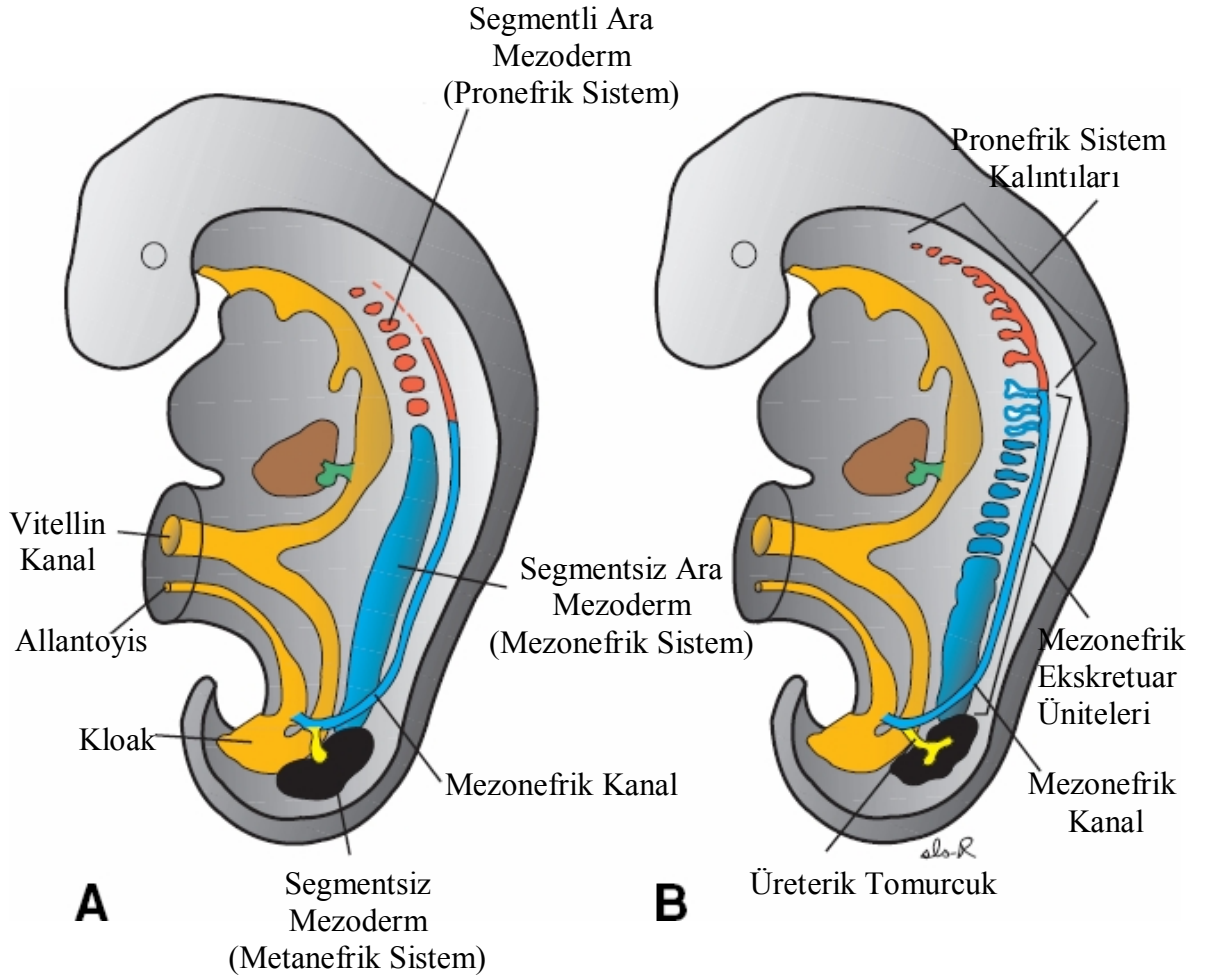
Şekil 1: Gelişimin değişik dönemlerinde embriyonun nefrik tübül oluşumunu gösteren şematik transvers kesitleri. **A.** 21. gün, **B.** 25.gün (54 no'lu kaynaktan alınmıştır).

2.2.2. Mezonefroz

Dördüncü haftanın sonuna doğru rudimenter yapılar olan pronefrozların kaudalinde mezonefroza ait ilk boşaltım tübüleri ortaya çıkar (16, 18). Bu tübüller boyca hızla uzarlar, S şeklinde bir halka halini alırlar ve medial uzantılarının ucunda bir glomerulus elde ederler. Burada tübüller Bowman kapsülünü oluştururlar. Kapsül ve glomerül birlikte renal korpuskülü meydana getirirler. Tübülüs lateralden, mezonefrik veya wolffian kanal olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanala girer (16). (Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4)

İkinci ayın ortasında, mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Bu sırada gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığından, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital kabarıklık adı verilir (16).

Kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar ara böbrekler olarak embriyoda fonksiyon görürler. Mezonefrik böbrekler, glomerüller ve mezonefrik tübüllerden oluşmuşlardır. Mezonefrik tübüller, pronefrik duktustan köken alan mezonefrik duktusa açılırlar. Mezonefrik duktus da kloaka'ya açılır. Mezonefrozlar birinci trimesterin sonuna doğru dejenere olurlar; ancak mezonefrik tübüller erkeklerde testisin efferent duktuslarına ve mezonefrik duktusa dönüşürler. Mezonefrik duktus yetişkin erkek bireylerde önemli yapılara dönüşmektedir (18).



Şekil 2: A. İntermediate mezodermin pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerinin ilişkisini gösteren çizim. B. 5 haftalık embriyoda pronefrik ve mezonefrik sistemlerin boşaltım tübüllerinin şematik çizimi. (54 no'lu kaynaktan alınmıştır).

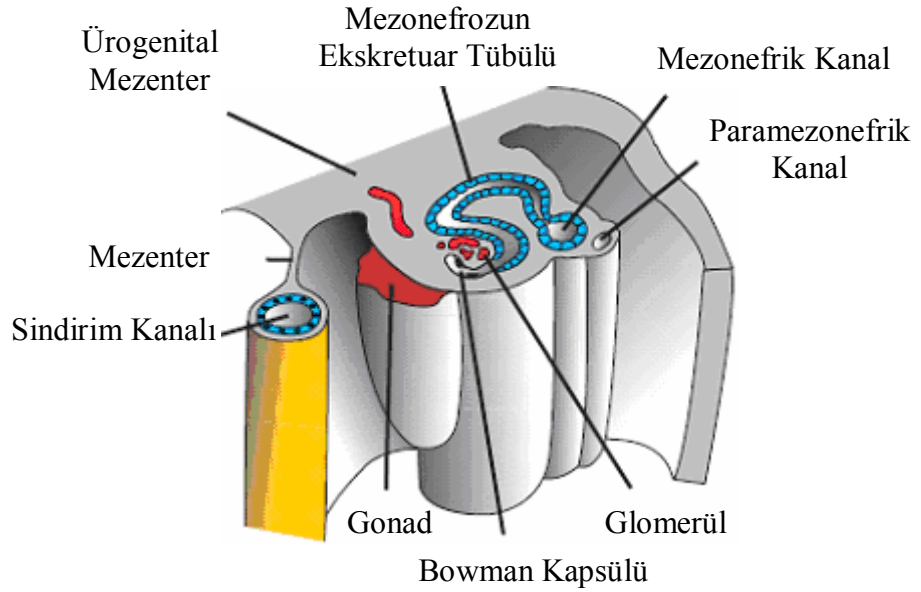
2.2.3. Metanefroz

Kalıcı böbrekler beşinci haftanın başında gelişimine başlarlar ve yaklaşık dört hafta sonra fonksiyonel hale gelirler. Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptirler:

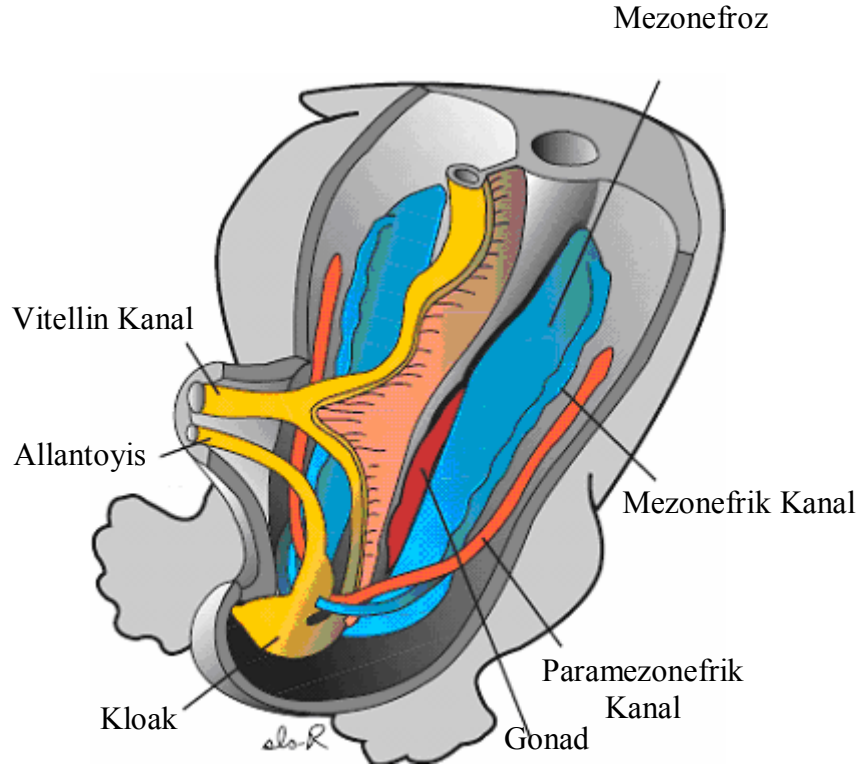
- Metanefrik divertikül (üreterik tomurcuk)
- İntermediyer mezodermin metanefrik kitlesi (metanefrojenik blastem)

Metanefrozun her iki primordial bölümü de mezodermal kökenlidir. (Şekil 5)

Metanefrik divertikül mezonefrik duktusun kloaka'ya giriş yerine yakın, dışa doğru yapmış olduğu bir divertiküldür. Metanefrik mezoderm ise nefrojenik kordonun kaudal kısmından köken almaktadır (18).



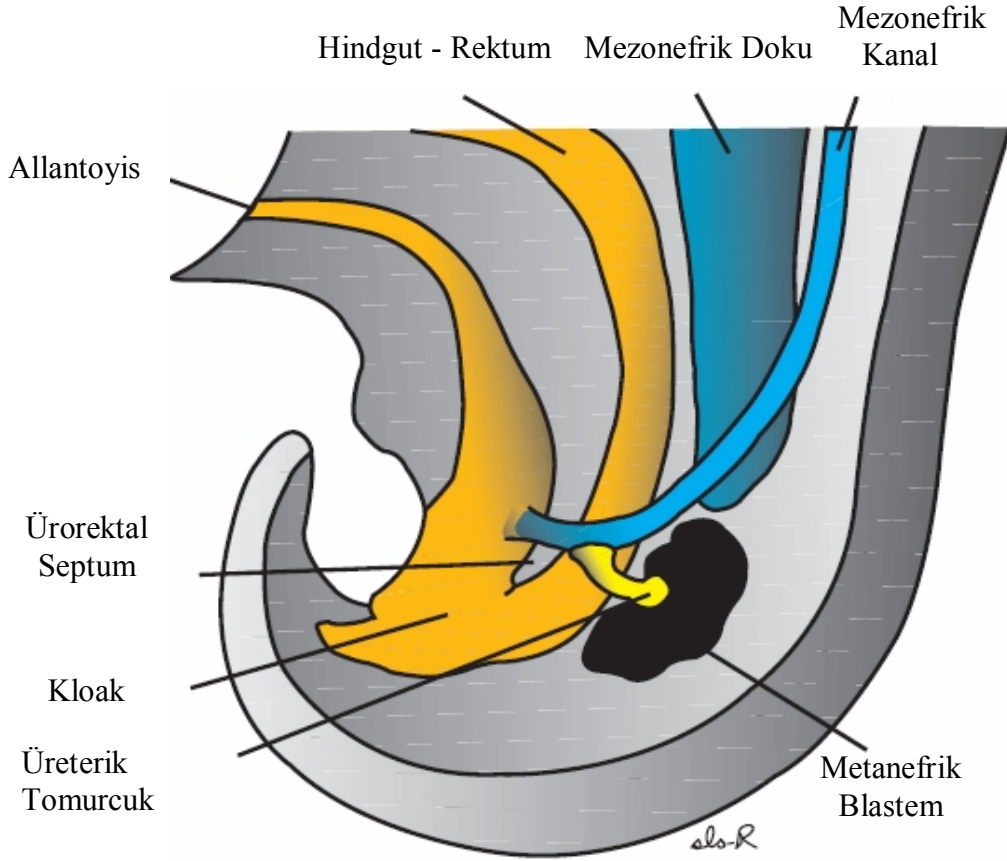
Şekil 3: . 5 haftalık bir embriyoda, mezonefrik sistemin bir ekskretuar tübülünden gelişen ürogenital sırtın alt torasik bölgesinden alınmış transvers kesit (Bowman kapsülünün ve gonadal çıkıntının görüntüsüne dikkat ediniz). Mezonefrozar ve gonad posteriyor abdominal duvara geniş bir ürogenital mezenter ile bağlıdır. (54 no'lu kaynaktan alınmıştır).



Şekil 4: Gonad ve mezonefrozların ilişkisi (Mezonefrozların boyutlarına dikkat ediniz). Mezonefrik kanal (Wolf Kanalı) mezonefrozların lateral kenarı boyunca uzanır. (54 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Metanefrik divertikül, üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı duktusların primordiumudur. Metanefrik mezoderme doğru uzayarak içerisine penetre olur. Genişleyen uç kısmı, üzerindeki intermediyer mezodermin metanefrik kitlesinin oluşumunu uyarır (18).

Düz toplayıcı tübüller dallanarak toplayıcı tübüllerin bütün tiplerini meydana getirirler. İlk dört toplayıcı tübül jenerasyonları birleşerek majör kaliksleri oluştururlar. İkinci oluşan dört jenerasyon birleşir minör kaliksleri oluşturur. Geri kalan tübül nesilleri de toplayıcı tübüllerini oluşturur. Her bir toplayıcı tübülün ark oluşturulan son kısmı metanefrik mezoderm içerisindeki mezenşimal hücre kümelerini uyararak küçük metanefrik veziküllerin oluşumuna neden olurlar. Bu veziküller uzarlar ve metanefrik tübüllerini oluştururlar. Böbrek tübüllerini bu şekilde geliştirirken, onların proksimal uçlarında glomerüller gelişir (18).



Şekil 5: 5. hafta sonunda sonbarsak ve kloak arasındaki ilişki. Üreter tomurcuğu metanefrik mezodermin (blastem) içine girer (54 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Renal cisimcik (glomerül + Bowman kapsülü) ve onun proksimal kıvrıntılı tübülü, Henle kulpu ve distal kıvrıntılı tübül hep beraber nefronu oluşturmaktadır. Her bir distal kıvrıntılı tübül ark oluşturan bir toplayıcı tübül ile bağlantı kurar ve sonuçta tübüller birleşirler (18).

Gebeliğin 10.-18. haftaları arasında glomerüllerin sayıları yavaş yavaş artar ve 32. haftada en yüksek değere ulaşırlar (18).

Ürinifer bir tübül (Nefron + Toplayıcı tübül), embriyolojik olarak iki farklı kökene sahiptir (18).

Nefron; metanefrik mezodermden,

Toplayıcı tübüller; metanefrik divertikül'den köken almaktadır.

Doku kültürü çalışmaları metanefrik divertikülün dallanmasının, metanefrik mezodermin induksiyonuna bağlı olduğunu, nefronların gelişiminin ise toplayıcı tübüllerin uyarısını gerektirdiğini göstermiştir (18).

Gebeliğin sonunda gelişmiş her bir böbrekte 800.000 ile 1.000.000 adet nefron bulunmaktadır. Doğumdan sonra böbreklerde özellikle interstisyel doku artışı ve proksimal kıvrıntılı tübüllerin uzaması sonucu hacim oldukça artar. Doğum zamanında prematür infantlar hariç nefron oluşumunun tamamlandığına inanılmaktadır. Böbreklerin fonksiyonel olgunlaşması doğumdan sonra gerçekleşmektedir. Glomerüler filtrasyon, fetal yaşamın 9. haftasında başlar ve doğumdan sonra filtrasyon oranında artış görülmektedir (18).

Metanefroz birinci trimesterin sonunda fonksiyonel hale gelir. İdrar amnion boşluğuna geçer ve amnion sıvısıyla karışır. Bu karışım fetüs tarafından yutulur ve bebeğin sindirim sistemine girer. Burada emilerek kan dolaşımına geçer ve tekrar böbrekler tarafından amnion sıvısına atılır. Fetal yaşam süresince yıkım ürünlerinin atılımından, bu görev plasenta tarafından üstlenilmiş olduğundan, böbrekler sorumlu değildir (17).

2.3. Böbrek Histolojisi

Böbreklerin yaşam için çok önemli olan, metabolizmada kullanılmayan ürünlerin atılması, yabancı maddelerin organizmadan uzaklaştırılması, vücut sıvısının düzenlenmesi ve asit-baz dengesinin kontrolü ile tuzların kontrolü gibi fonksiyonları vardır. İnsan böbreğinde idrar oluşmasındaki fizyolojik olaylar çok küçük böbrek ünitelerinde, nefronlarda gerçekleştirilir (19).

Böbrek, renin enzimini üreterek kan basıncını düzenler. Renin, anjiyotensinojenin aktif bileşen anjiyotensin II'ye dönüşümünü başlatır (1).

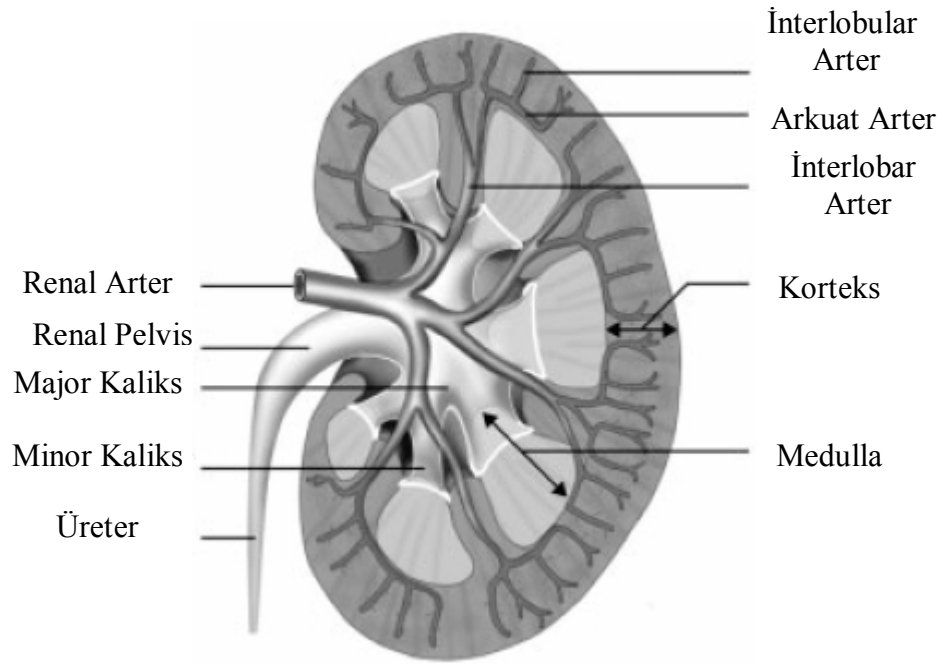
Böbrek aynı zamanda endokrin bir organdır. Kemik iliğinde, kırmızı kan hücre üretiminin bir uyararı olan eritropoietin'i üretir. Aynı zamanda kalsiyum metabolizmasının kontrolü ile ilgili bir vitamin D türevidir olan 1,25-hidroksikolekalsiferol'ü de aktive eder (1).

Her bir böbreğin iç bükey yapılı iç kenarında sinirlerin girdiği, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı ve üretranın çıktığı yer olan hilumu ile dışbükey dış kenarı vardır (2).

Böbrekler ince bir kapsülle sarıdır. Kapsül kollagen demetler ve az elastik lifler içerir (25). Her böbrek dışta korteks ve içte medullaya sahiptir.

İnsanda böbrek medullası, tabanları korteks medulla sınırında yerleşik olan, 10-18 adet, medulla piramitleri olarak adlandırılan koni biçimli kütlelere ayrılır (1, 2). Bir medulla piramiti, onu kaplayan korteks bölgesi ile birlikte bir böbrek lobunu oluşturur (1, 2).

Her bir medulla piramitinin tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri olan meduller ışınlar çıkar (1, 2).



Şekil 6: Böbrek dışındaki geçitler ve böbreğin damarsal destekleri (53 no'lu kaynaktan alınmıştır)

2.3.1. Nefron

Böbrek parankimasının fonksiyonel ve histolojik ünitesi olup, sayısı her bir böbrekte bir milyon kadardır. Her nefron proksimalden distale doğru, genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik (böbrek cisimciği), proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpunun ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülden ve toplayıcı tübül ve kanallardan oluşmaktadır (2, 13, 20). (Şekil 7)

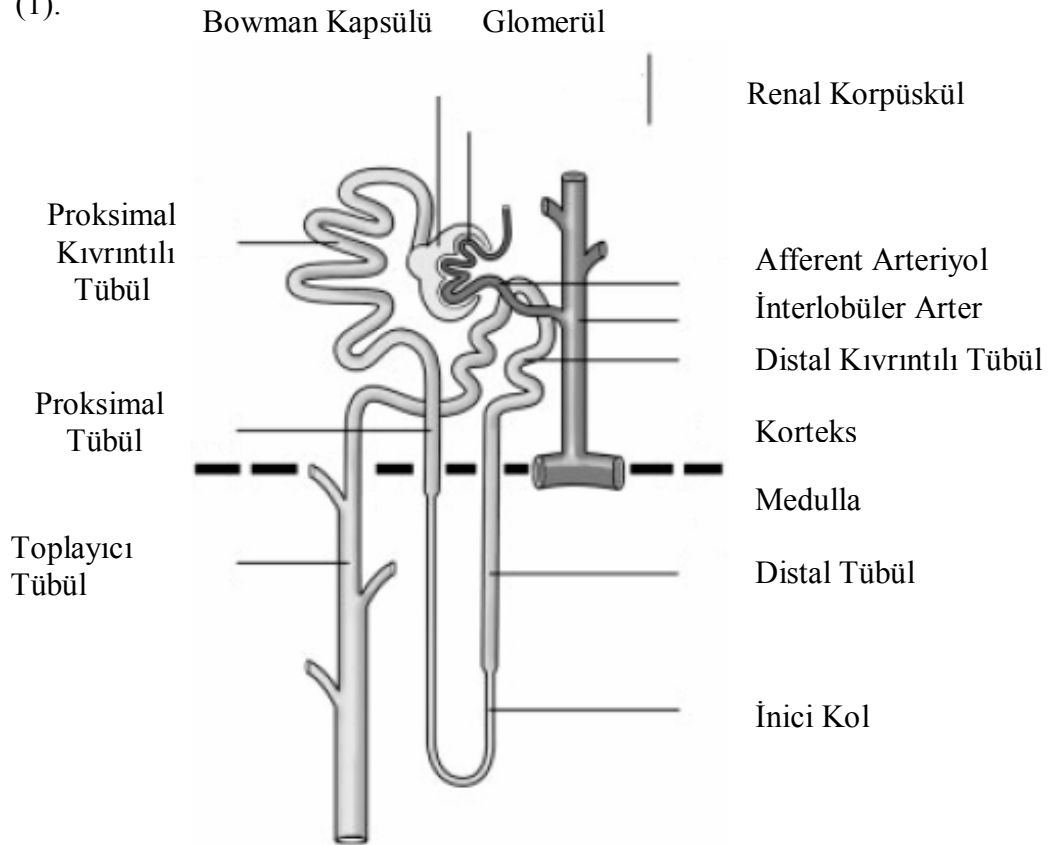
Nefron iki bileşenden oluşur:

- 1- Böbrek Cisimciği (300 µm çapında)
- 2- Uzun bir böbrek tübülü (5-7 mm uzunluğunda)

Her böbrek, gevşek bağ dokusu, kan damarları, lenfatikler ve sinirleri içeren bir stroma ile çevrelenmiş 1-3 milyon kadar ürinifer tübüle sahiptir. Her idrar taşıyıcı tübül nefron ve toplayıcı kanal olmak üzere embriyolojik olarak farklı iki kısımdan oluşur (1).

Toplayıcı tübül, kortikal bölüm ile dış medullar ve iç medullar toplayıcı tübüller olmak üzere üç bölüme sahiptir. Henle kulpunun kalın inen ve kalın çıkan kolları sırasıyla proksimal ve distal kıvrıntılı tübüleri, Henle kulpunun ince koluna bağlar (1).

Böbrek cisimciklerinin dağılımına bağlı olarak, nefronlar, kortikal veya jukstamedullar olabilirler. Kortikal nefronlardan gelişen böbrek tübüleri, medullaya girmeyen kısa bir Henle kulpuna sahiptir. Jukstamedullar nefronların böbrek tübüleri, medulla derinliklerine uzanan uzun bir Henle kulpuna sahiptir (1).



Şekil 7: Nefronun yapısal bileşenleri (53 no'lu kaynaktan alınmıştır)

2.3.1.a. Böbrek Cisimcikleri ve Kanın Süzülmesi

Her renal cisimciğin çapı yaklaşık 200 μm 'dir ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki

tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmıştır. Kapsülün iç tabakası (visseral tabaka) glomerülün kapillerlerini içine alır. Dış tabaka renal cisimciğin en dıştaki sınırını oluşturur ve Bowman kapsülünün pariyetal tabakası adını alır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve viseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır. Her böbrek cisimciğinde getirici afferent arteriyollerin girdiği ve götürücü efferent arteriyollerin çıktığı bir damar kutbu ve proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı bir idrar kutbu bulunur (2).

(Şekil 8)

Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur. İdrar kutbunda epitel, proksimal tübül için tipik olan tek katlı prizmatik ya da tek katlı kübik epitele değişir (2, 20).

Embriyonik gelişim sırasında pariyetal tabakanın epiteli nispeten değişmeksizin kalırken içteki visseral tabaka büyük ölçüde değişir. Visseral tabaka kapiller yumağını oluşturan tüm kapiller boyunca uzanır ve dış yüzlerini örten bir kat yapar. Visseral tabakadaki hücrelerin gövdelerinden birkaç primer uzantı şekillenir ve bu hücrelere podosit adı verilir (2, 20). (Şekil 8)

Her bir primer uzantı pedisel denen, glomerülün kapillerlerini saran çok sayıda sekonder uzantı oluşturur. Sekonder uzantılar 25 nm'lik sabit bir mesafede, bazal lamina ile doğrudan temas halindedir. Ancak podositlerin hücre gövdeleri ve primer uzantıları bazal laminaya değmez (2).

Pediseller birbirleriyle aralarında 25 nm'lik aralıklar olacak şekilde kapillere kenetlenirler; bu aralıklar süzülme ya da filtrasyon yarıklarını oluşturur (2, 20).

2.3.1.b. Proksimal Kıvrımlı Tübül

Kortekste bulunur. Böbrek cisimciğinin idrar kutbunda, Bowman kapsülünün pariyetal yaprağının tek katlı yassı epiteli proksimal tübüllerin kübik ya da alçak prizmatik epiteli ile devam eder. Epitel hücreleri geri emilim için uygun yapısal özelliklere sahiptir: Hücrelerin apikal yüzeyinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1µm uzunluğunda çok sayıda mikrovillus bulunur. Yoğun hücre zarı kıvrımları ve interdijitasyonları içeren bir bazolateral bölge; iyonların

Mg^{+2} 'a bağımlı Na^+ , K^+ aktive olmuş pompa ile aktif transportu için adenozintrifosfatı (ATP) sağlayan hücre zarı kıvrımları arasına yerleşik olan uzun mitokondriler; endositoz ve küçük proteinlerin aminoasitlere yıkımı için gerekli olan apikal tübuloveziküller ve lizozomlar bulunur (1, 2, 20).

Canlı hayvanlarda proksimal kıvrımlı tübüllerin lümeni geniştir ve bunlar tübüller dışındaki kapillerler tarafından sarılmış durumdadır. Alışılmış histolojik örneklerde ise fırçamsı kenar genellikle düzensizleşmiş, tübüllerin lümeni büyük oranda küçülmüş ve daralmıştır (2).

Proksimal kıvrımlı tübüllerin hücreleri çok sayıdaki uzamış mitokondrisi nedeniyle asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücrelerin apikal sitoplazmasında mikrovillusların tabanları arasında çok sayıda kanalcık bulunur. Bu kanalcıklar proksimal tübül hücrelerinin makromolekülleri emme yeteneğinde etkin rol oynarlar. Apikal zarların içe doğru yaptığı girintiler pinositoz veziküllerini oluşturur ve bu veziküller içinde glomerül süzgecinden geçen makromoleküller bulunur. Makromoleküllerin parçalandığı yer olan lizozomlarla pinositoz vezikülleri kaynaşır ve oluşan monomerler dolaşıma geri döner (2, 20).

Elektron mikroskopta bu hücrelerde, bazal hücre zarının sitoplazma içine doğru katlantılar yaptığı görülür. Bunlara intrasitoplazmik membranlar denir. Bu membranlar aralarında anastomoz yaparak bazal sitoplazmayı bölmelere ayırırlar (20).

Sodyum iyonlarının aktif olarak hücre dışına atılmasından sorumlu olan $Na^+ / K^+ -ATP'az$ (Sodyum Pompası) adı geçen bazolateral zarlarda bulunur. Mitokondriler hücrenin tabanında yoğunlaşmıştır ve bazal hücre zarına dik dizilim gösterirler (2, 20).

Bu bölmeler ve mitokondriler işlevsel birim oluşturarak, hücre içine geri emilen sıvının önce hücreler arası ortama, oradan da kan kapillerlerine kolaylıkla geçmesini sağlarlar (20).

Böbrek cisimciğinde oluşan glomerüler ultrafiltrat emilimin başladığı yer olan proksimal kıvrıntılı tübüllere geçer (2).

Proksimal kıvrıntılı tübüller süzüntüdeki glikoz ve aminoasitlerin tümünü, suyun ve sodyum klorürün % 85'ini ve ayrıca fosfat ve kalsiyumu geri emer (2).

Proksimal kıvrıntılı tübüller ayrıca kreatinin gibi maddeleri ve paraaminohippurik asit ve penisilin gibi vücuda yabancı olan maddeleri idrara geçirirler. Bu olay tübüler salgılama olarak tanımlanan aktif bir işlemdir (2).

2.3.1.c. Proksimal Düz Tübül

Henle kulpunun inen kolunun başlangıç bölümünü yapar. Medullar uzantılar içinde ve dış medullar bölgede bulunur. Lümeni proksimal kıvrıntılı tübüle göre geniştir, lümeni döşeyen epitel hücreler kübik biçimli olup mikrovilluslar daha seyrekler. İntrasitoplazmik membranlar hemen hemen kaybolmuştur. Mitokondriler az ve yuvarlak şekillidir (20).

2.3.1.d. Henle Kulpu

Proksimal kıvrıntılı tübüllere yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol; bir ince inen kol; bir ince çıkan kol ve bir kalın çıkan koldan oluşan U-şeklinde bir yapıdır. Kalın çıkan kol yapıca distal kıvrımlı tübüllere çok benzer. Medullanın dış kısmında, dış çapı 60 µm olan kalın inen kol birdenbire 12 µm'ye dek daralarak inen kolun ince bölümü olarak devam eder. Nefronun bu bölümünün lümeni geniştir. Çünkü duvar epitelinin çekirdekleri yalnızca çok hafif şekilde lümene doğru çıkıntı yapan yassı epitel hücrelerinden oluşur (2).

Henle kulpu süzölmüş suyun % 15 kadarını ve NaCl, K⁺, Ca⁺² ve HCO₃⁻'in % 25 kadarını geri emer. Çıkan kol suya geçirgen olmadığından, süzölen suyun geri emilimi, çoğunlukla inen kolda, tübüler ve interstisyel sıvı arasındaki osmotik gradyanla gerçekleştirilir (1).

2.3.1.e. Distal Kıvrıntılı Tübül

Henle kulpunun çıkan kalın kolu kortekse girer, belli bir yolu katettikten sonra büklömlenir ve distal kıvrıntılı tübülleri oluşturur. Bu tüböl çıkan kol gibi tek katlı kübik epitle döşelidir (2).

Distal tübüller proksimal tübüllerden daha kısadır, distal tübülleri daha küçük ve daha az eozinofilik kübik hücreler döşer; çapları daha küçüktür; lümenleri tipik olarak proksimal tübüllerinkinden daha geniştir. Distal tübüllerde

fırça kenar yoktur, ancak hücrelerde iyon geçişinde işlev gören bazal membran zarının katlantılarına ve bunlara eşlik eden mitokondriyonlara sahiptir (2, 15).

Distal kıvrıntılı tübül ve toplayıcı kanal, süzölmüş NaCl'nin yaklaşık % 7'sini geri emer. Distal kıvrıntılı tübülün distal kısmı ile toplayıcı kanallar, antidiüretik hormon (ADH, Vazopressin) varlığında suya geçirgendir (1).

Distal kıvrıntılı tübül, kortekste kendi nefronuna ait böbrek cisimciğinin damar kutbu ile temas eder. Distal kıvrıntılı tübül hücreleri, bu jukstaglomerüler bölgede sıkıca paketlenmiş çekirdekler içeren, bir küme koyu renk boyanmış kübik hücrelerden oluşan makula densa olarak adlandırılan distal tübül segmentini oluştururlar (2, 15).

Bu özel epitel hücreler, afferent arteriyolün Jukstaglomerüler (JG) hücreleri ve ekstraglomerüler mezangiyumun soluk hücrelerinin katılımıyla JG kompleksini oluşturur. JG hücreler afferent arteriyolün tunika medyasındaki değişmiş düz kas hücreleridir. Bu hücreler yalnızca, ince bir bazal membran ile ayrıldığı makula densa ile işlevsel ve yapısal olarak yakından ilişkilidir. JG hücreler belirgin Golgi kaynaklı sekretuar granüller içerir ve renin hormonunu dolaşıma salgırlar (15).

2.3.1.f. Toplayıcı Tübül

Distal kıvrıntılı tübüller toplayıcı tübüllere bunlar da birbirlerine bağlanarak daha büyük toplayıcı kanallara açılırlar (20).

Bu kanallar idrarı iletmek için kortekste, meduller ışınların içinde medullaya doğru uzanan kavisli toplayıcı tübüller olarak başlarlar. Medullanın iç zonunda altı ya da yedi düz tübül uç papiller Bellini kanallarını oluşturmak üzere keskin açılarla birleşirler (15).

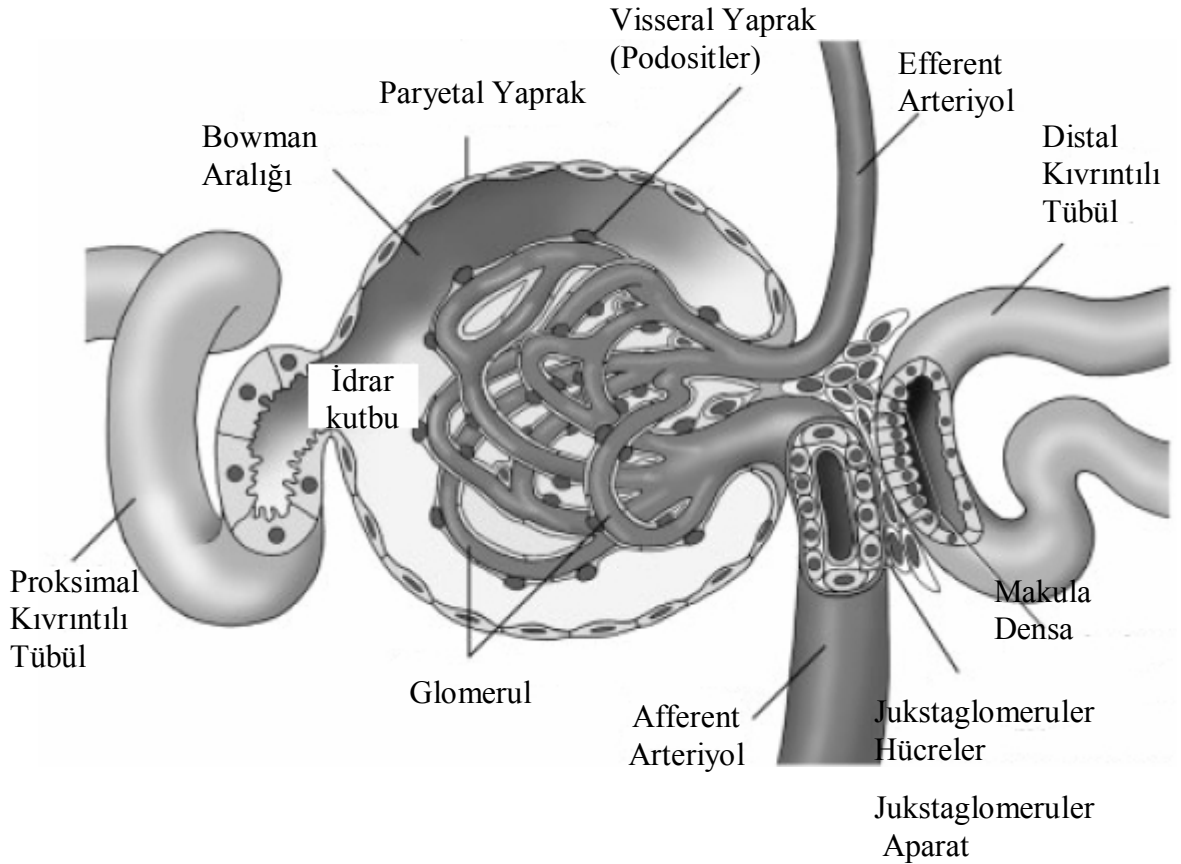
Küçük toplayıcı tübüller kübik epitelle döşelidir. Bu tübüller medullanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu prizmatik olana kadar uzar. Medullada idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar üstlenir (2).

2.3.2. Böbreklerin İç Yapısı

Bir böbreğin frontal kesiti yapılırsa iki kısımdan meydana geldiği görülür:

- Medulla renalis
- Korteks renalis (Şekil 7)

Medulla renalis: En içte bulunan sinus renalis ile dıştaki korteks renalis arasında kalır. Medulla renalis pyramis renalis (Malpighi Piramitleri) denilen 5-11 tane koni şeklindeki oluşumlar yapar. Bu piramitlerin tabanı cortex renalis'e paralel olarak uzanır. Tepesi ise sinus renalis'e bakar. Renal piramidlerin uçlarına papilla renalis denir. Her bir kaliks minor' a 1-3 tane papilla renalis açılır (3, 13, 14). Korteks renalis: Renal piramidlerin tabanı ile böbrek kapsülü arasındaki dış kısımdır. Korteks piramidlerin etrafını sararak böbrek sinusuna doğru uzanır (3). Sinus renalis: Böbreğin içinde yer alan, böbreğin şekline uyan bir boşluktur. Fibroz kapsül hilum renale'den içeri girerek sinus renalis'in iç yüzünü örter. Bu boşluğun içinde kaliks renalis'ler, pelvis renalis, böbreğin damarları ve sinirleri bulunur (14).



Şekil 8: Renal Korpüskül ve Yardımcı Yapılar (53 no'lu kaynaktan alınmıştır)

2.4. Böbrek Fizyolojisi

Böbrekler en önemli görevlerini, plazmayı süzerek ve süzüntüden vücudun ihtiyacına göre maddeleri değişik hızda uzaklaştırarak yaparlar. Böbrekler gerekli maddeleri kana geri döndürürken istenmeyen maddeleri idrarla ıtrah ederek filtrattan dolayısı ile kandan uzaklaştırırlar (21, 22).

Böbrekler ayrıca su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, vücut sıvılarının osmolalitesinin ve elektrolit yoğunluğunun düzenlenmesi, asit baz dengesinin düzenlenmesi, yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması, kan basıncının düzenlenmesi, hormonların salgılanması ve glukoneogenez gibi önemli görevleri de yerine getirmektedir (21).

2.4.1. Böbreğin Fonksiyonları

Homeostazisin devamı için elektrolitlerin ve suyun atılması alınan miktarları ile tam uyum içinde olmalıdır (21).

Deneysel çalışmalar, normal insanlarda, plazma sodyum konsantrasyonu ya da ekstrasellüler sıvı hacminde hafif değişikliklerle, sodyum alımının 1500 mEq/gün 'e kadar çıkarılabileceğini (normalden 10 kat fazla) ve 10 mEq/güne kadar azaltılabileceğini (normalden 10 kat az) göstermiştir. Bu aynı zamanda su ve klorür, potasyum, kalsiyum, hidrojen, magnezyum ve fosfat gibi diğer elektrolitlerin çoğu için de doğrudur (21).

Böbreklerin başlıca amacı vücudun ihtiyacı kalmayan metabolizma ürünlerini uzaklaştırmaktır. Bu ürünler arasında üre (amino asitlerin metabolizmasından), kreatinin (kas kreatininden), ürik asit (nükleik asitlerden), hemoglobinin yıkımının son ürünleri (bilüribin gibi) ve değişik hormon metabolitleri sayılabilir. Elektrolitler gibi bu yıkım ürünleri de, yapıldıkları kadar çabuk organizmadan uzaklaştırılmalıdır. Böbrekler aynı zamanda toksinlerin çoğunu ve organizmada yapılan veya pestisit, ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi dışarıdan alınan diğer yabancı maddeleri de atar (21).

Böbrekler değişebilir miktarda su ve sodyumu ıtrah ederek uzun süreli arter basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca böbrekler vazoaaktif faktörleri veya vazoaaktif ürünlerin (örneğin anjiyotensin II) yapımına neden olan

renin gibi maddeleri salgılayarak, kısa süreli arter basıncının düzenlenmesine de katkıda bulunurlar (21).

Böbrekler asit itrah ederek ve vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek akciğerler ile birlikte asit- baz düzenlenmesine katkıda bulunurlar ve vücut sıvılarını tamponlarlar. Böbrekler proteinlerin metabolizması esnasında oluşan sülfürik ve fosforik asit gibi bazı asit tiplerini uzaklaştıran tek organdır (21).

Böbrekler eritrosit yapımını stimüle eden eritropoietini salgırlar. Böbreklerden eritropoietin salınımında hipoksi önemli bir uyarandır. Normal şahıslarda dolaşımdaki eritropoietinin hemen tümünden böbrekler sorumludur. (21, 22).

Böbrekler uzun süreli açlık esnasında amino asitlerden ve diğer öncüllerden glukoneojenez denen işlemle glikoz sentezler. Uzun süreli açlık esnasında böbreklerin kana glikoz ilave etme kapasitesi karaciğerinki ile yarışır. (21).

2.4.2. Böbreklerin Fonksiyonel Birimi Olan Nefron

İnsanda her böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip bir milyon kadar nefrondan oluşur. Böbrekler nefronları yenileyemezler. Bu nedenle böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır.

Her nefronun iki ana bölümü vardır. (1) kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül (glomerüler kapiller) ve (2) Böbrek pelvisi içindeki yolu boyunca, filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir tübül (15, 21).

Glomerüler kapillerler, epitel hücreleriyle örtülmüştür ve tüm glomerül Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerüler kapillerden filtre olan sıvı, Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan proksimal tübül içine akar.

Sıvı, proksimal tübülden böbrek medullasının derinliklerine doğru inen Henle kıvrımına akar. Her kıvrımın bir inen (descending) bir de çıkan (ascending) kolu vardır. İnen kolun ve çıkan kolun alt ucunun duvarları çok incedir, bu nedenle Henle kıvrımının ince kısmı (segmenti) olarak isimlendirilir. Henle kıvrımının inen kolu kortekse doğru dönüş yaptıktan sonra tübüler sistemin diğer kısımlarında olduğu gibi duvarı kalınlaşır ve bundan dolayı çıkan kolun kalın segmenti olarak adlandırılır.

Çıkan kalın kolun sonunda, duvarında bir plak içeren kısa kısma makula densa denir. Makula densadan sonra sıvı proksimal tübül gibi böbreğin korteksine yerleşmiş olan distal tübüle ulaşır. Distal tübülü, birleştirici (connecting) tübül ve kortikal toplayıcı (collecting) tübül izler. Sıvı buradan kortikal toplayıcı kanala ulaşır. 8-10 adet kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek medullada seyreden ve meduller toplayıcı kanal denen daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar birleşerek giderek daha genişleyen kanalları oluştururlar ve sonunda papillanın tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalırlar. Her böbrekte her biri 4000 nefrondan idrar toplayan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanal vardır (21).

2.4.2.a Nefron Yapısında Bölgesel Farklar: Kortikal ve Jukstamedüller Nefronlar

Glomerülleri korteksin dış kısmında yerleşmiş olanlara kortikal nefronlar denir. Bunların medulla içinde sadece çok kısa bir mesafeye inen kısa Henle kıvrımları vardır.

Nefronların % 20-30 kadarının glomerülleri korteksin derin kısımlarında medullaya yakın bölgede yerleşmiştir ve jukstamedüller nefronlar denir. Bu nefronların uzun Henle kıvrımları medullanın derinliklerine kadar iner, bazıları böbrek papillasının tepesine kadar uzanır.

Jukstamedüller nefronların vasküler damarları kortikal nefronlarınkinden farklıdır. Kortikal nefronların bütün tübüler sistemi yoğun bir peritübüler kapiller ağ ile çevrelenmiştir. Jukstamedüller nefronların glomerüllerinden ayrılan uzun efferent arteriyolleri dış medullaya kadar uzanır ve medullanın derinliklerine doğru Henle kıvrımı ile yanyana seyreden vasa recta denen özel bir peritübüler kapiller ağ oluşturur. Henle kıvrımı gibi vasa recta da kortekse doğru döner ve kortikal venlere dökülür. Medulladaki bu özelleşmiş kapiller ağ idrarın yoğunlaştırılmasında önemli role sahiptir.

2.4.3. Glomerüler Filtrasyon, Tübüler Geri Emilim ve Tübüler Sekresyon Sonucu İdrar Oluşumu

Maddelerin idrarla atılma hızı böbrekte üç işlemin toplamıdır. (1) Glomerüler filtrasyon, (2) maddelerin böbrek tübüllerinden kana geri emilimi ve (3) kandan maddelerin böbrek tübüllerine sekresyonu. Matematiksel olarak;
İdrarla atılma hızı = Filtrasyon hızı – Geri emilim hızı + Sekresyon hızı

İdrar oluşumu, proteinsiz fazla miktarda sıvının glomerüler kapillerden Bowman kapsülü içine filtrasyonu ile başlar. Proteinler hariç plazmadaki maddelerin çoğu serbestçe Bowman kapsülü içine filtre olduğu için, Bowman kapsülü içindeki glomerüler filtratta, bu maddelerin konsantrasyonları plazmadakine eşittir (21, 22).

2.4.3.a Glomerüler Filtratın Bileşimi

Kapillerlerin pek çoğu gibi glomerüler kapiller de proteinlere oldukça geçirimsizdir. Glomerüler filtrat denen filtrasyon sıvısı esas olarak proteinsizdir ve eritrosit dahil hücresel eleman geçemez. Tuzlar ve glikoz, aminoasitler gibi plazma proteinlerine bağlanmayan organik moleküller dahil, plazmanın yapısındaki diğer maddelerin konsantrasyonu, plazma ve glomerüler filtratta aynıdır. Hemen hemen plazma kalsiyumunun yarısı ve plazma yağ asitlerinin çoğu proteinlere bağlıdır ve bu bağlı kısımlar glomerüler kapillerden filtre olmaz (21).

2.4.3.b GFR (Glomerular Filtration Rate=Glomerüler Filtrasyon Hızı), Böbrek Plazma Akımının Yaklaşık % 20'si Kadardır

Diğer kapillerde olduğu gibi GFR de kapiller membrana etki eden kolloid osmotik basınç ve hidrostatik basınç arasındaki denge ve kapillerin filtrasyon yapan yüzey ve geçirgenliğinin ölçütü olan kapiller filtrasyon sabitesi (Kf) tarafından tayin edilir. Yüksek hidrostatik basınç ve büyük Kf değeri nedeni ile glomerüler kapiller diğer birçok kapillerden çok daha yüksek filtrasyon hızına sahiptir. Normal yetişkin bir insanda GFR ortalama 125 ml/dakika veya 180 litre/gündür. Filtrasyon fraksiyonu aşağıdaki şekilde hesaplanır (21).

$$\text{Filtrasyon Fraksiyonu} = \text{GFR} / \text{Böbrek Plazma Akımı}$$

2.4.3.c Glomerüler Kapiller Membran

Glomerüler kapiller membranında üç büyük tabaka vardır. (1) kapiller endoteli, (2) bazal membran (3) kapiller bazal membranın dış yüzeyini çevreleyen epitelyal hücre (podosit) tabakası

Kapiller endotelyum, karaciğerde bulunan pencereci kapillere benzer şekilde, pencere denen binlerce küçük oyuk ile delinmiştir.

Maddelerin filtre olabirliğini onların elektrik yükleri ve büyüklükleri belirler. Genellikle negatif yüklü büyük moleküller aynı büyüklükteki pozitif yüklü moleküllere oranla daha zor filtre olurlar (21).

2.4.3.d Böbrek Kan Akımının ve Glomerüler Filtrasyonun Fizyolojik Kontrolü

Fizyolojik kontrol amacıyla kullanılan ve en değişken olan GFR determinantları, glomerüler hidrostatik basınç ve glomerüler kapiller kolloid osmotik basınçtır. Bu değişkenler sempatik sinir sisteminden, hormonlardan, otokoidlerden (böbreklerden salgılanan ve lokal olarak etki eden vazoaktif maddeler) ve böbreğin içindeki diğer feedback kontrollerden de etkilenir (21).

2.4.3.e Böbrek Tübülleri Tarafından Geri Emilim ve Salgılama

Glomerüler filtrat böbrek tübüllerine girdiği zaman idrar olarak atılmadan önce tübülün birbirini izleyen kısımları – proksimal tübül, Henle kıvrımı, distal tübül, toplayıcı tübül, toplayıcı kanal- boyunca akar. Bu yol boyunca bazı maddeler selektif olarak tübülden kana geri emilir, bazıları ise kandan tübül lümenine salgılanır.

İdrarla atım = Glomerüler Filtrasyon – Tübüler Geri Emilim + Tübüler Salgılama

Tübüler geri emilim aktif ve pasif mekanizmaları kapsar (21).

2.4.4. Aktif Taşınma

Adenozin trifosfatın (ATP) hidrolizi gibi, bir enerji kaynağıyla doğrudan eşleşmiş olan transport, primer aktif transport olarak isimlendirilir. Buna güzel bir örnek, böbrek tübüllerinin birçok bölümü boyunca fonksiyon yapan sodyum-potasyum ATPaz pompasıdır. İyon farkından kaynaklanan enerjide olduğu gibi, bir enerji kaynağı ile dolaylı olarak eşleşen transporta sekonder aktif transport denir. Böbrek tübülünden glikozun geri emilimi, sekonder aktif transporta örnektir. Maddeler tübüller tarafından aktif ve/veya pasif mekanizmalarla geri emilirler. Su daima pasif fizik mekanizmalarla, yani fazla su, az solüt yoğunluğu bulunan bölgeden; fazla solüt, az su bulunan bölgeye doğru geçişi anlamına gelen osmos ile emilir (21).

Solütler transsellüler yolla veya hücreler arasındaki sıkı bağlantılar ve hücreler arası mesafeyi geçerek parasellüler yolla geri emilebilir veya salgılanabilirler. Sodyum her iki yolla geçebilen bir madde olmasına karşın önemli kısmı transsellüler yolu kullanır. Bazı nefron segmentlerinde, özellikle proksimal tübülde, su da parasellüler yoldan geçer ve suda erimiş maddeler özellikle potasyum, magnezyum ve klor iyonları, geri emilen sıvı ile birlikte, hücreler arasından taşınır (21, 22).

Proksimal tübülde membranın lüminal tarafında, yüzey alanını takriben 20 kez arttıran fırçamsı kenar sodyumun hücre içine geçişini kolaylaştırır. Aynı zamanda membranın lüminal yüzeyinde, sodyum iyonlarını lüminal taraftan bağlayan ve hücre içine bırakarak sodyumun membrandan kolaylaştırılmış difüzyonla hücreye taşınmasını sağlayan taşıyıcı proteinler vardır.

Tübüler lümeninden kana net sodyum geri emilimi, en az 3 basamakta gerçekleşir:

1. Sodyum, bazolateral membrandan sodyum-potasyum ATPaz aracılığı ile konsantrasyon ve elektriksel farka zıt yönde taşınır.

2. Membranın bazolateral tarafındaki sodyum-potasyum ATPaz pompası tarafından oluşturulan elektrokimyasal fark ile sodyum, lüminal (apikal) membrandan hücreye doğru difüze olur (21).

3. Sodyum, su ve diğer maddeler, hidrostatik ve kolloid osmotik basınç farklarının yönlendirdiği ultrafiltrasyon denen pasif bir hareketle hücreler arası sıvıdan, peritübüler kapiller içine geri emilirler (21, 22).

2.4.5. Eritrosit Yapımının Düzenlenmesi

Böbrekler eritrosit yapımını stimüle eden eritropoietini salgırlar. Böbreklerden eritropoietin salınımında hipoksi önemli bir uyarandır. Normal şahıslarda dolaşımdaki eritropoietinin hemen tümünden böbrekler sorumludur. Ağır böbrek hastalığı olanlarda veya böbrekleri çıkarılmış ve hemodiyalize alınan hastalarda eritropoietin yapımının azalması sonucu ağır anemi gelişir (21).

2.4.6 1,25 Dihidroksi Vitamin D3 Yapımı

Böbrekler bu vitaminin 1'inci pozisyonuna bir hidroksil ilave ederek vitamin D'nin aktif şeklini, 1,25 dihidroksi vitamin D3'ü yaparlar. Vitamin D, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında önemli rol oynar (21).

2.4.7. Pasif Difüzyonla Klorür, Üre ve Diğer Maddelerin Geri Emilimi

Epitel hücreleri boyunca sodyum geri emildiğinde klorür gibi negatif iyonlar, elektrik potansiyeli nedeni ile sodyum ile birlikte taşınır. Yani pozitif yüklü sodyum iyonları lümen dışına çıkarken hücrelerarası mesafeye göre lümen içini daha negatif yüklü bırakır. Bu, hücreler arası yolla klorür iyonlarının pasif olarak difüzyonuna neden olur. Su tübülden osmoz ile geri emildiği zaman, tübül lümeni içinde klorür iyonunun yoğunluk artışı nedeni ile ilave klorür geri Emilimi olur. Böylece elektrik potansiyeli ve klorür yoğunluk farkı aracılığı ile sodyum iyonunun aktif taşınması, pasif klorür taşınması ile yakından ilişkilidir (22).

Üre de, tübülden klorür iyonlarından çok daha az oranda pasif olarak geri emilir. Suyun tübülden sodyum iyonuna eşlik ederek pasif olarak Emilmesi sırasında tübül lümeninde üre yoğunluğu artar. Bu artış, ürenin Emilimi lehine yoğunluk farkı oluşturur. Ancak üre tübülden su gibi fazla geçemez bu nedenle glomerüler kapillerden filtre edilen ürenin takriben yarısı pasif olarak tübülden geri emilir. Metabolizma yıkım ürünü olan ürenin kalan kısmı idrara geçerek böbrekler tarafından bol miktarda atılır (21).

Bir başka metabolizma yıkım ürünü kreatinin, üreden daha büyük bir moleküldür ve tübüler membran buna özellikle geçirgen değildir. Bu nedenle kreatininin filtre olan kısmı hemen hemen hiç geri emilime uğramaz ve pratik olarak glomerülden filtre olan kreatininin tümü idrarla atılır (21, 22).

2.4.8. Glikoz Sentezi

Böbrekler uzun süreli açlık esnasında amino asitlerden ve diğer öncüllerden glukoneojenez denen işlemle glikoz sentezler. Uzun süreli açlık esnasında böbreklerin kana glikoz ilave etme kapasitesi karaciğerinki ile yarışır.

Kronik böbrek hastalıklarında veya akut böbrek yetersizliğinde bu homeostatik fonksiyonlar bozulur ve vücut sıvı hacmi ve bileşiminde ciddi bozukluklar çabucak ortaya çıkar. Tam böbrek yetersizliğinde eğer vücut sıvı ve elektrolit dengelerini kısmen düzeltmek için hemodiyaliz gibi klinik bir müdahale yapılmazsa birkaç gün içinde vücutta potasyum, asitler, sıvı ve diğer maddeler ölüme yol açmaya yetecek miktarda birikir (21).

2.5. Kadmiyum

2.5.1 Kadmiyumun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

En önemli endüstriyel ve çevresel kirleticilerden biri olan suyu, toprağı ve havayı kontamine eden, bitki ve hayvan vücudunda yavaş yavaş biriken besin zinciri aracılığıyla da insanların vücuduna giren son derece önemli endüstriyel bir kirleticidir. Canlılar üzerindeki çeşitli toksik etkileri bilinen kadmiyum, esansiyel olmayan toksik ağır metallere biridir (4, 10, 23, 24).

Kadmiyum, atom numarası 48 ve atom ağırlığı 112.40 olan bir metal elementtir. Kadmiyum, rölatif olarak yüksek buhar basıncına sahiptir ve atmosfere hızla kadmiyum oksit olarak oksitlenir. Kadmiyum sulfat, karbonat ve oksit gibi bazı kadmiyum bileşikleri, pratik olarak suda çözünmezler. Bu suda çözünmeyen kadmiyum bileşikleri, doğada oksijen ve asitlerin etkisi altında, kadmiyum sülfat ve kadmiyum nitrat gibi suda çözünür bileşiklere dönüşebilirler (25).

2.5.2. Kadmiyum Kaynakları

Kadmiyum doğada saf olarak bulunmamaktadır (25).

Kadmiyum; insan aracılığıyla madencilikte, pestisitlerin tarımda kullanımı sayesinde sucul çevreler de dahil her yerde mevcut olabilen bir metaldir. Düşük dozlarda bile balıklara toksik etki yapmaktadır (26).

Kadmiyum; endüstri işçilerini ve aynı zamanda pil gibi bazı endüstriyel ürünlerde kullanıldığı için birçok insanı ilgilendirmektedir. Kontamine atıkların toprak ve suya karışması sonucu, oral yolla kontamine olmuş gıdalar aracılığı ile insan ve hayvan vücuduna girmektedir (8, 27).

Pulmoner ve gastrointestinal absorpsiyonun ardından karaciğer tarafından alınır ve karaciğerde küçük peptidler ve sülfidril grupları aracılığı ile glutatyon (GSH) veya afinitesi daha yüksek olan metal bağlayıcı protein olan metallothionein (MT) gibi proteinlerle kompleksler oluşturur (28).

Atmofere kadmiyum salınışının ana kaynağını ise volkanik aktivite oluşturmaktadır (25).

Kadmiyum, çinko üretiminin bir yan ürünüdür ve dolayısıyla 1920'lerden itibaren çinko üretiminin artışı ile birlikte kadmiyum oluşumu da artmıştır. Daha sonrasında kadmiyum'un elektro-kaplama sanayinde kullanıma girmesi kadmiyum üretimini arttırmıştır. Kadmiyum endüstride başlıca; çelik üzerine kaplamada, cam ve plastik sanayi yanı sıra, poli-vinil klorid ve nikel-kadmiyum batarya sanayisinde kullanılmaktadır (25).

2.5.3. Çevresel Kadmiyum Seviyeleri ve Kadmiyuma Maruziyet

Kadmiyum esansiyel olmayan, endüstriyel alanlarda, yiyeceklerde ve toprakta konsantrasyonu yüksek seviyelere ulaşan, besin zincirine de dahil olabilen ve kaygı uyandıran çevresel bir toksik metaldir (9, 28).

Kadmiyum toksisitesi üzerine yapılan çalışmalar, kadmiyumun insan ve hayvanlar için potansiyel toksik bir metal olarak bilinmesinden sonra bu metalin çevrede yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğunu ortaya koymaktadır (29).

Kadmiyum; Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer = IARC) tarafından insan için karsinojen olarak

sınıflandırılmıştır ve kadmiyuma maruziyetin renal disfonksiyon ve kemik hastalıkları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30).

Yiyeceklerle alınan total kadmiyumun tahminen % 5 kadarı gastrointestinal kanal tarafından absorbe edilmektedir (30).

Kadmiyum insan vücudunda karaciğer ve böbrekte birikir, uzun süreli maruziyetlerde böbrekteki seviyesi karaciğerdeki seviyesini geçmektedir (30, 31).

Kadmiyumun insan vücudundan ekskresyonu çok yavaş bir işlemdir; kadmiyumun eliminasyonu (yarılanma ömrü) 10 ile 30 yıl arasında değişmektedir (30).

Oda havasında ve açık havada günlük 15 m³ hava solunmasıyla, bir erişkinin atmosferden aldığı kadmiyum miktarı 0.15 µg/gün'dür. Kadmiyuma maruz kalan işçilerde ise, kadmiyum maruziyetinin temelini solunum yolu oluşturmaktadır (25).

Sigara içenlerde ise tütün, kadmiyumun en önemli kaynağı olarak bilinmektedir (25).

Özet olarak, normal koşullarda günlük kadmiyum alımı; hava, su, toprak gibi kaynaklardaki yani temel olarak doğada bulunan kadmiyum konsantrasyonuna bağlıdır ve genellikle 20 µg/gün miktarını aşmamaktadır (25).

2.5.4. Kadmiyumun Vücutta İzlediği Yol ve Hedef Organları Üzerine Etkisi

Kadmiyum vücutta kolayca penetre olabilir ve hücre membranlarını kalsiyum kanallarından geçerek sitoplazmaya ulaşır. Daha sonra hücre içi biyomoleküllere bağlanarak hücre içinde birikebilir, metabolik transformasyona neden olabilir veya vücuttan atılabilir. Yüksek Cd miktarları, hücre içinde bulunan glutatyon (GSH), sülfidril içeriği zengin çözünür proteinler ve metallothioneinler tarafından bağlanarak hücre içi ve hücre dışı sıvılardaki düzeyi düşürülmeye çalışılır. Ağır metaller gibi birçok stres oluşturucu faktörler organizmada oksidatif strese neden olarak superoksit (O₂⁻), hidroksil (OH⁻), nitrik oksit (NO) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi serbest oksijen radikallerinin (ROS) açığa çıkmasına, özellikle membran lipidlerinde peroksidasyona, antioksidan savunma sisteminin bozulmasına, proinflamatuvar (yangı teşvik edici moleküller) sitokinlerin sentezine

bağlı yangının ortaya çıkışına, protein yapı bozukluklarına, nükleik asitlerin oksidasyonuna ve DNA tamir mekanizmasının olumsuz yönde etkilenmesine neden olur. Kadmiyum, ROS türlerinin üretimine doğrudan olmasa da dolaylı olarak katkıda bulunan çok kuvvetli toksik bir metaldir (57).

Birçok ağır metal gibi kadmiyum da sigara dumanı ve yiyeceklerde mevcut olup farklı dokularda farklı boyutlarda birikmesine rağmen esas depo ve faaliyet yeri karaciğer ve böbrek korteksidir. Karaciğerde düşük molekül ağırlıklı sulfohidroksil gruplarından zengin metallothionein denen proteine bağlanarak birikmektedir (29, 32-35).

Kadmiyuma maruz kalan deney hayvanlarının karaciğer, böbrek, akciğer, bağırsak ve testisinde metallothionein ekspresyonunda artış olduğu bilinmektedir. (4, 36). Metallothioneinler; özellikle Cd, Hg, Cu, ve Zn gibi metallere bağlanarak detoksifikasyon işleminde önemli rol oynayan, proteinlerin bir grubudur. Metallothioneinlerin iki fonksiyonu vardır: birincisi esansiyel metalleri yapısına katmak ve depolamak, ikincisi ise toksik metallerin detoksifikasyonu ve depolanmasıdır (32, 36).

Kadmiyum vücuda girişinden sonra ilk 6 saat içinde karaciğere ulaşır, metallothionein'e bağlanır. Karaciğerde meydana getirilen kadmiyum-metallothionein kompleksi (CdMT) düşük molekül ağırlıklı olduğu için plazma içinde serbest hareket eder. Glomerüler membrandan kolayca taşınır ve öncelikli olarak böbrek olmak üzere diğer organlara da geçerek bu dokularda birikir ve hasar oluşturur (8, 36).

Uzun süreli kadmiyuma maruz kalan endüstri işçilerindeki pulmoner ve böbrek hasarını ilk defa 1940'ların sonlarına doğru Friberg çalışmıştır (31, 37).

Sadece işi gereği kadmiyuma maruz kalan işçiler değil çevresel maruziyete uğrayanlarda da kadmiyum toksisitesine bağlı ciddi sağlık problemleri ortaya çıkmaktadır. Kadmiyum, böbrek tübüllerinde hasar, osteoporoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu meydana getirirken; idrar kesesi, pankreas, akciğer, böbrek, prostat gibi organların çeşitli tipteki kanserlerini tetikler (9, 57, 59).

Kadmiyumun nefrotoksik etkisi iyi bilinmektedir. Memeli böbreğinin proksimal tubulusları, kronik kadmiyum-aracılıklı toksisitenin ana hedefidir.

Renal hasarın; böbrek korteksinde kadmiyum konsantrasyonunun ağır metal bağlayıcı proteinlerin kapasitelerine ulaştığı yada aştığı durumda ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Kadmiyum aracılıklı nefrotoksisiteden, karaciğerde sentezlenip dolaşıma geçen ve böbrek tubulus hücreleri tarafından alınan kadmiyum-metallotionein kompleksi sorumlu tutulmaktadır. Renal tubuler disfonksiyon ve kronik intersitisyel fibrozisin, böbrek korteksinde kadmiyum konsantrasyonunun 200 µg/gün kritik seviyesini aştığında ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (25, 38).

2.6. Karnitin

Karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetilaminobutirik asit) uzun zincirli yağ asitleri için gerekli olan ve suda eriyebilen bir moleküldür. Son ürün olarak lizin ve metionin aminoasitlerinden sentezlenir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine geçişinde kullanılır. Uzun zincirli yağ asitlerinin β-oksidasyonunda gerekli tüm enzimler mitokondri matriksinde yerleştikleri için, dokular yeterli konsantrasyonda karnitin içermelidirler (39, 40, 41, 42, 55).

Kimyaca, beta-hidroksi-gama trietilamonyum butirattır. Et, süt ve süt ürünlerinde bulunur ve çoğunlukla beslenme ile alınır. Ayrıca, vücutta iskelet kası, kalp, karaciğer, böbrek ve beyinde esansiyel amino asitlerden lizin ve metioninden sentez edilir. Bu olay için C vitamini, niasin, piridoksin, demir ve S-adenozilmetionine gerek vardır. En önemli fonksiyonu hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonu için gerekli olmasıdır. Bu olay için yağ asitlerinin karnitin açıl transferazlar aracılığı ile açilkarnitin türevi haline geçmesi ve bu şekilde mitokondrilere translokasyonları gerekir. Karnitin mitokondrilere oksidatif fosforilasyon olayını ve karbonhidratların aerobik metabolizmasını artırır. Karnitin diğer bir fonksiyonu, organik asitlerin böbrekten ıtrahını kolaylaştırmasıdır (11, 41, 61, 62, 63).

Karnitin yaklaşık olarak % 75'i yiyeceklerden, kalan % 25'i de endojen olarak biyosentez yolu ile sağlanır. İnsan iskelet kası (karnitin en önemli deposudur), kalp, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları karnitin biyosentezi yapabilirler (39).

Klinik araştırmalar karnitin yetersizliğinin primer ve sekonder olabileceğini göstermiştir (39).

Primer karnitin eksikliği, besinlerle alım azlığı, yetersiz emilim, defektif doku transportu, böbrekten fazla atılım ve doğuştan metabolizma bozukluğu ve nadir görülen bazı kalıtsal hastalıklarda ortaya çıkar, plazma ve dokulardaki karnitin seviyesinin normalin altına düşmesine neden olur. Yağın iskelet kası ve kalp kasında depolanmasına, myopati, kardiyomyopati, karaciğer bozukluğu, ketojenezisin bozulması ve açlık sırasında hipoglisemiye yol açar (11, 39).

Sekonder karnitin eksikliği, böbrek tubulus lezyonları veya hemodiyaliz nedeniyle karnitin kaybının aşırı derecede artmasına bağlı olarak veya bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında kanda organik asitlerin artması sonucu karnitin kullanımının artmasına bağlı olarak gelişir (11).

Eğer karnitin seviyesi azalırsa uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve dolayısı ile hücrelerin enerji metabolizması bozulur (39, 55).

Karnitin erkeklerde başlıca duktus epididimiste üretilir. İnsan vücudunda karnitin en yüksek seviyede epididimal plazmada bulunur ve epididimal lümende sperm motilitesi karnitin miktarıyla doğru orantılı olarak artar (55, 60).

Eksikliğine, miyadından önce doğmuş düşük doğum ağırlıklı prematür bebekler duyarlıdır. Proteinlerden fakir hububat esasına dayanan beslenme, lizin ve metionin eksikliği nedeniyle, karnitin eksikliğine yol açabilir (11).

Primer ve sekonder eksikliğine bağlı bozuklukların düzeltilmesi için L-karnitin (levokarnitin) i.v. veya oral yoldan günde 40-100 mg/kg verilir. Koroner hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği veya periferik damar hastalıkları gibi myokard veya çizgili kasta karnitin azalması olan ve enerji metabolizmasının bozulduğu durumlarda da kullanılmaktadır.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edilen 60 günlük Wistar Albino cinsi, 40 adet erkek (250-350g) sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı. Grupların kendi içinde homojen olmasına ve gruplardaki sıçan ağırlık toplamalarının yaklaşık aynı değerde olmasına dikkat edilerek gruplar oluşturuldu. Sıçanlar 10 gün süresince, havalandırması olan, mevsimsel gün ışığı ritmindeki odalarda, özel kafesler içinde, standart sıçan pellet yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Gün aşırı içme suları değiştirildi ve kafes temizliği yapıldı.

Toplam 4 deney grubu şu şekilde oluşturuldu:

Kontrol grubu (Grup 1) (n:10): Herhangi bir ilaç uygulanmadan sadece % 0.9 sodyum klorür 0.5 ml intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.

Kadmiyum grubu (Grup 2) (n:10): İlk iki gün bu gruptaki ratlara da %0.9 sodyum klorür 0.5 ml (i.p.) olarak uygulandı. Deneyin 3.günü kadmiyum klorür ($CdCl_2$) (Sigma; St Louis MO, USA) serum fizyolojikte çözüldü ve 4.2 mg/kg/i.p. tek doz uygulandı.

Kadmiyum + Karnitin grubu (Grup 3) (n:10): Kadmiyum uygulamasından iki gün önce karnitin 300 mg/kg/i.p olacak şekilde uygulandı, ardından 3. gün tek doz $CdCl_2$ 4.2 mg/kg/i.p. uygulandı ve karnitin verilmesi işlemine 7 gün daha devam edildi.

Karnitin grubu (Grup 4): Deney süresince ratlara 300 mg/kg/i.p. karnitin (Carnitene; Sigma-tau, Roma) verildi. (Tablo: 1.).

Tablo: 1. Deneysel Çalışma Grupları

	1.GÜN	2.GÜN	0.GÜN	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	5.GÜN	6.GÜN	7.GÜN
GRUP 1	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	sakrifiye
GRUP 2	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	CdCl ₂ 4.2 mg/kg/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	%0.9 NaCl 0.5ml/i.p	sakrifiye
GRUP 3	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	CdCl ₂ 4.2 mg/kg/i.p + Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	sakrifiye
GRUP 4	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	Karnitin 300 mg/kg/i.p	sakrifiye

3.1. Histolojik yöntemler

Kadmiyum uygulamasından sonraki 7. gün 10mg/kg intraperitoneal ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) anestezisi altında sıçanların böbrek dokuları çıkarıldı. Çıkarılan dokular ışık mikroskopik inceleme için 24 saat % 10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonu içinde tespit edildi.

Tespit edilen böbrek dokuları kasetlendi. Doku takibinden geçirilerek, dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden sonra dokular parafine gömülerek bloklandı. (Tablo: 2.)

Tablo: 2. Doku Takibi Metodu

Formaldehit	24-48 saat
Çeşme suyu	6-8 saat veya bir gece
% 70 Alkol (I)	1 saat
% 70 Alkol (II)	1 saat
% 80 Alkol	1 saat
% 96 Alkol (I)	1 saat
% 96 Alkol (II)	1 saat
% 100 (Absolü) Alkol (I)	1 saat
% 100 Alkol (II)	1 saat
Ksilen (I)	1 saat
Ksilen (II)	1 saat
Ksilen (III)	1 saat
Parafin (I)	1 saat
Parafin (II)	1 saat

Parafine gömülen dokulardan mikrotom ile 4µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyon aşamalarından sonra kesitlere rutin hematoxilen-eozin boyası uygulandı. (Tablo: 3.)

Preparatlar mikroskop altında (Nicon, ECLIPSE E600W, Tokyo, Japan) incelendi ve dijital fotoğraf makinesi (Nicon Coolpix 5000, Tokyo, Japan) ile fotoğraf çekimleri yapıldı.

Tablo: 3. Hematoksilen-Eozin Boya Prosedürü

Etüvde deparafinizasyon	45-60 dakika
Ksilen I	15 dakika
Ksilen II	15 dakika
Ksilen III	15 dakika
% 100 (Absolü) Alkol	2 dakika
% 96 Alkol	2 dakika
% 80 Alkol	2 dakika
% 70 Alkol	2 dakika
Çeşme Suyu	2 dakika
Distile Suda Çalkala	15-30 saniye
Hematoksilen	4-12 dakika
Çeşme Suyu	2 dakika
Eozin	15 saniye-2 dakika
% 80 Alkol	Daldır çıkar
% 96 Alkol	2 dakika
% 100 Alkol	2 dakika
% 100 Alkol	2 dakika
Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika
Entellan ile kapat	

Sonuç: Hücrelerin nükleusları hematoksilen ile mavi-mor boyanırken, sitoplazma eozin ile pembe renkte boyanır.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS 9.05 ile yapıldı. Elde edilen veriler ortalama \pm standart hata (SEM) olarak alındı. Grupların homojenitesi Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis H Testi ile yapıldı. Gruplar arası analiz (ikili karşılaştırma) ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Elde edilen “p” değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlılık ifadesi oldu.

Her bir gruba ait böbrek kesitleri histolojik olarak tübüler nekroz/atrofi, tübüler vakuoler değişiklikler, glomerüler hasar, vasküler konjesyon/tromboz ve interstisyel inflamasyonun şiddet ve yaygınlığı dikkate alınarak incelendi. Her bir kesit 0-3 arasında (sırası ile hasar yok, az hasar, orta derecede hasar ve şiddetli hasar) skorlandı (40, 43, 44). (Tablo: 4.)

Tablo: 4. Skorlama tablosu

Normal böbrek	0 (0)
Az hasar	+ (1)
Orta derecede hasar	++ (2)
Şiddetli hasar	+++ (3)

4. BULGULAR

Kadmiyuma bağlı oluşturulan nefrotoksik doku hasarları Tablo: 5.'de gösterilmiştir. Böbrek dokusunda meydana gelen tübüler nekroz-atrofi, tübüler vakuoler değişiklik, glomerüler hasar, vasküler konjesyon-trombozis ve interstisyel infiltrasyon; Kadmiyum Grubu ve Kadmiyum+Karnitin grubunda Kontrol grubuna göre artmış bulundu ($p < 0.05$).

Tablo: 5. Gruplara ait histolojik değişiklikleri gösteren tablo. Değerler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Grup I: Kontrol, Grup II: Kadmiyum, Grup III: Kadmiyum+Karnitin, Grup IV: Karnitin

Gruplar	Tübüler nekroz-atrofi	Tübüler vakuoler değişiklik	Glomerüler hasar	Vasküler konjesyon-trombozis	İnterstisyel İnfiltrasyon
I	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
II	2.40 \pm 0.16	2.60 \pm 0.16	2.20 \pm 0.13	1.90 \pm 0.18	1.80 \pm 0.20
III	1.40 \pm 0.16	1.30 \pm 0.15	1.40 \pm 0.16	1.10 \pm 0.10	1.20 \pm 0.13
IV	0.30 \pm 0.15	0.50 \pm 0.16	0.20 \pm 0.13	0.30 \pm 0.15	0.40 \pm 0.16
p değeri*					
I ile II	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
I ile III	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
II ile III	0.002	0.000	0.003	0.002	0.025
I ile IV	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.

* : Hesaplanan yüzde değişimler iki grupta karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı.

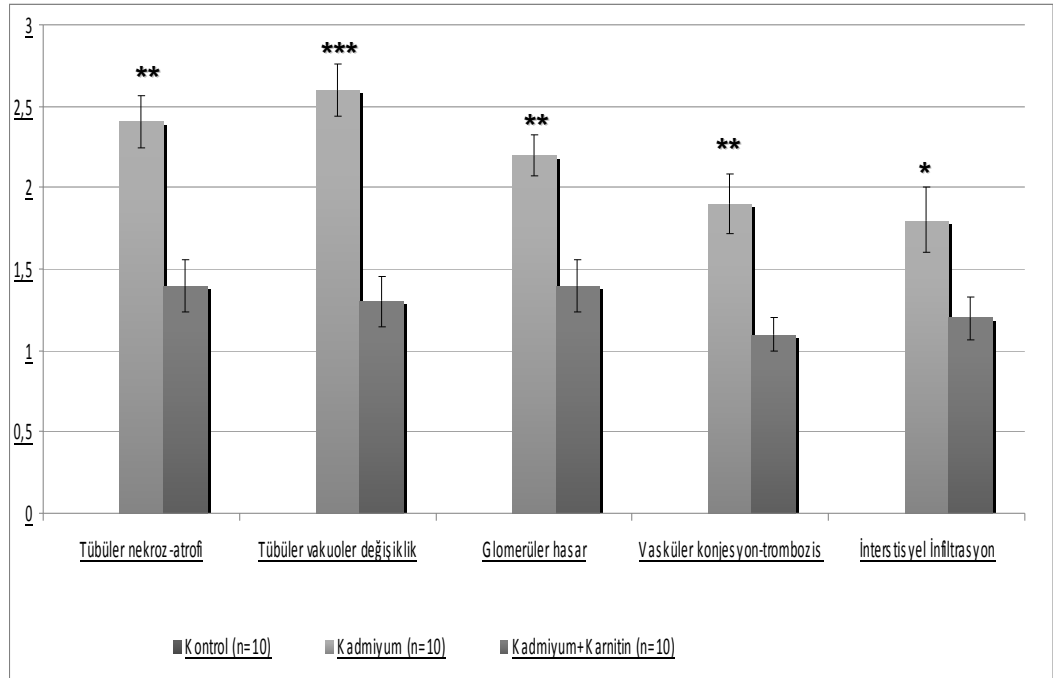
A.D.: İstatistiksel olarak anlamlı değil ($p>0.05$)

Kontrol grubu ve Kadmiyum grubunda meydana gelen değişiklikler değerlendirildiğinde kadmiyum grubunda nefrotoksik hasarların meydana geldiği tespit edildi. Kadmiyum grubunda oluşan bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo: 5.)

Kontrol grubu ve Kadmiyum+Karnitin grubunda meydana gelen değişiklikler değerlendirildiğinde gruplar arasında oluşan bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo: 5.)

Kadmiyum grubu ve Kadmiyum+Karnitin grubunda meydana gelen değişiklikler açısından istatistiksel analiz yapıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). (Tablo: 5.)

Karnitin grubu ve Kontrol grubunda meydana gelen doku hasarları karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). (Tablo: 5.)

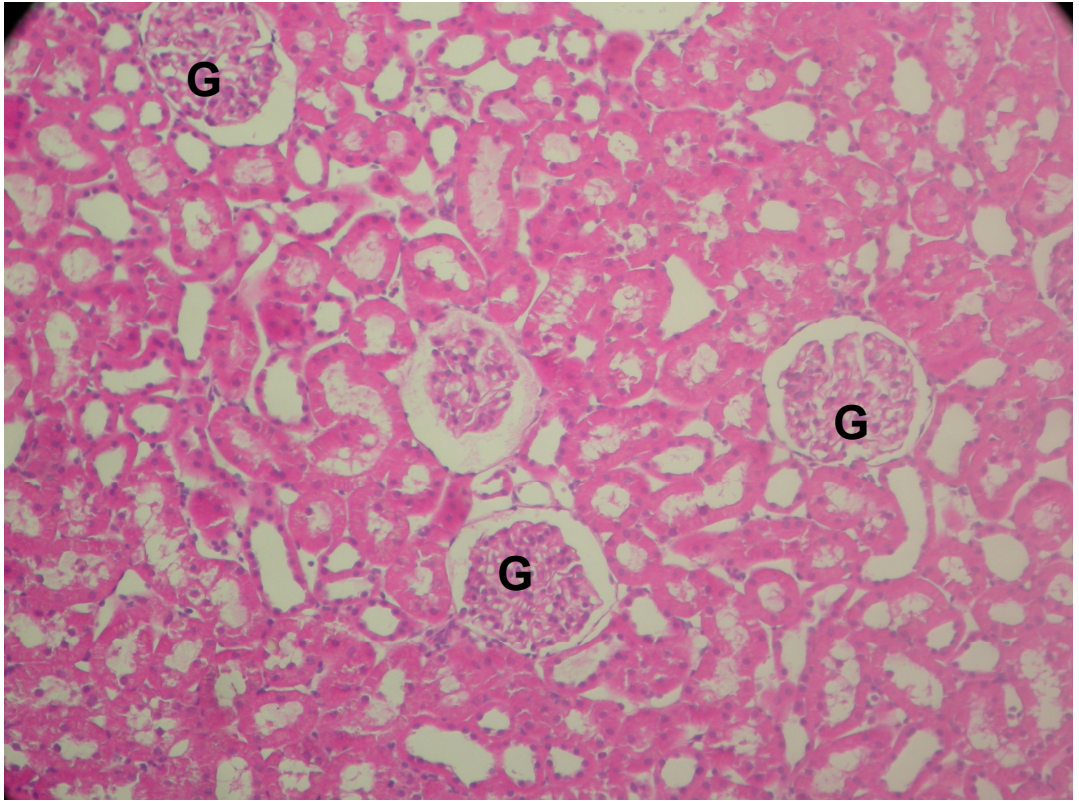


Şekil 9. Kontrol, Kadmiyum ve Kadmiyum + Karnitin gruplarındaki doku hasarlarının karşılaştırılması, (* = $p<0.05$, ** = $p<0.01$, *** = $p<0.001$)

4.1. Işık mikroskopik bulgular

Kontrol grubu :

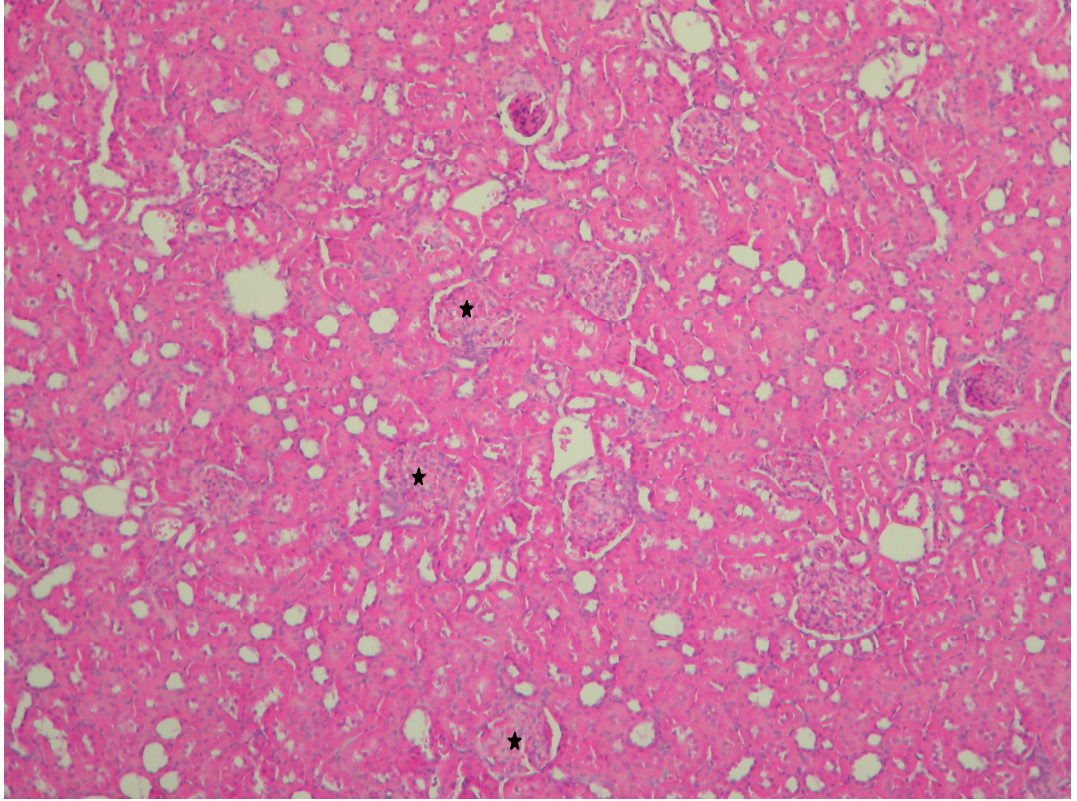
Kontrol grubundaki sıçan böbreklerine ait hematoxilen, eozin ile boyanmış kesitlerin incelenmesi sonunda glomerüller glomerül ve tübüleri değerlendirildi. Böbrek kesitlerinde; glomerüller, bowman mesafesi, Bowman kapsülünün paryetal yaprağı proksimal ve distal tübüllerin epitelinin normal histolojik yapıda olduğu gözlemlendi (Resim 1).



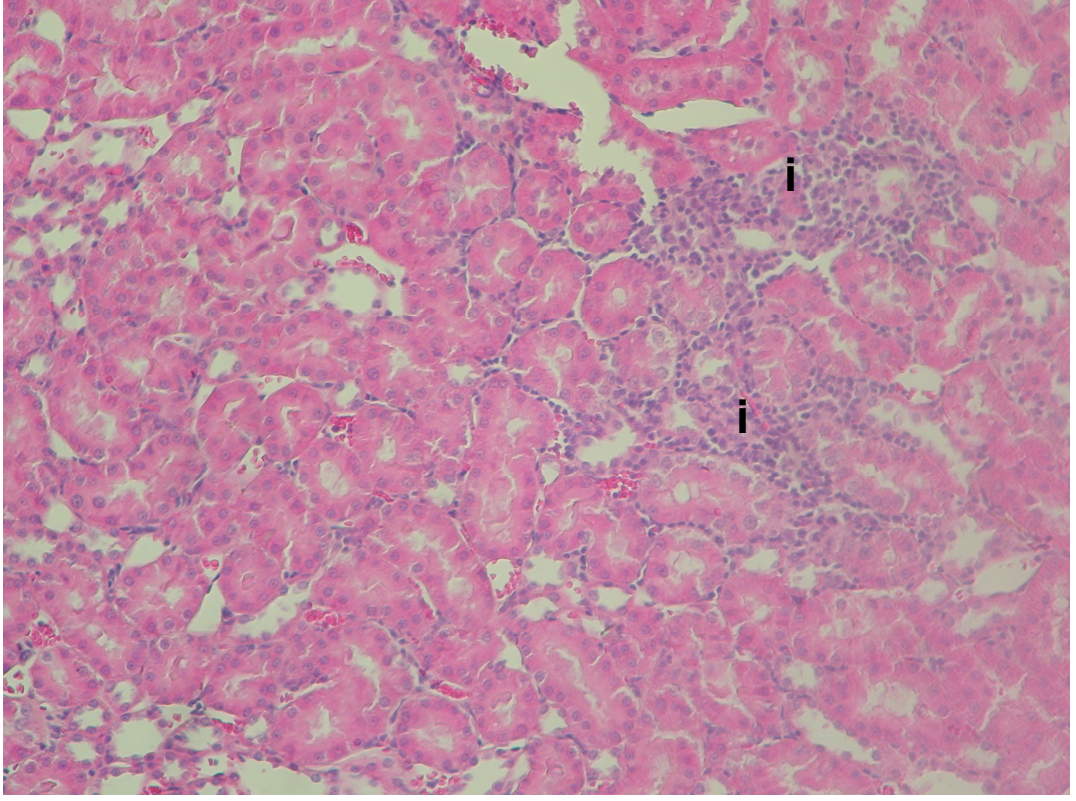
Resim 1: Kontrol grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Glomerüller (G) ve tübüller normal yapıda izlenmekte. H-E X 10

Kadmiyum grubu :

Kadmiyum verilen gruba ait preparatlarda yapılan incelemeler sonunda proksimal tübül hücrelerinde nekroz, vakuolizasyon, vasküler yapılarda konjesyon glomerüler hasar ve interstisyel infiltrasyon izlendi (Resim 2-3).



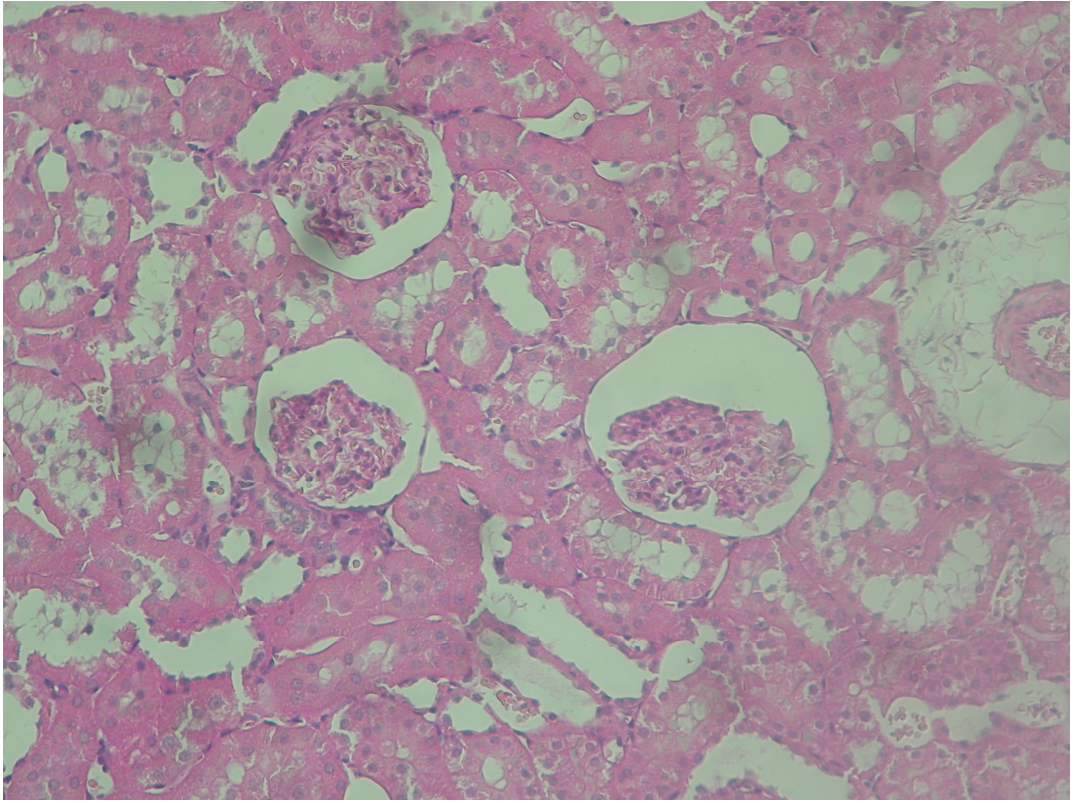
Resim 2: Kadmiyum grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Böbrekte glomerüler hasar, bowman mesafesinde azalma (yıldız), interstisyumda yaygın ödem izlenmekte. H-E X 10



Resim 3: Kadmiyum grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Böbrekte interstisyel infiltrasyon (i) alanları ve vasküler yapılarda yaygın konjesyon izlenmekte. H-E X 20

Kadmiyum + Karnitin grubu :

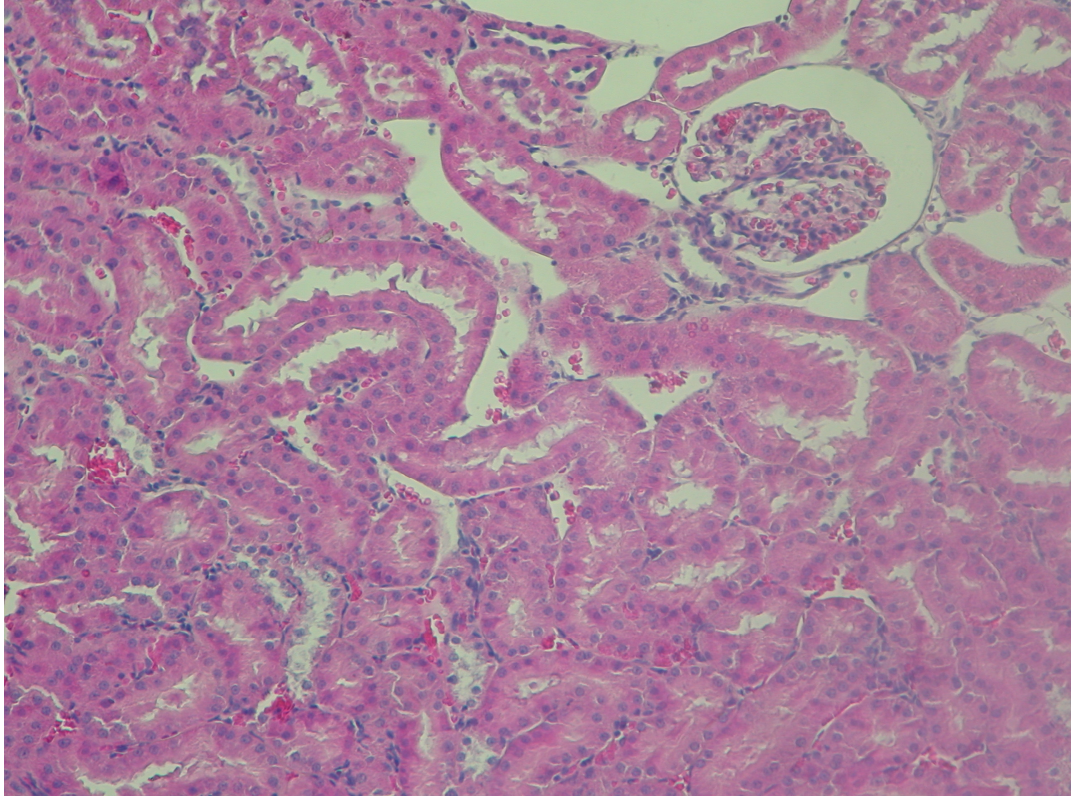
Kadmiyum+karnitin grubuna ait rat böbreklerinin histolojik incelenmesinde; tübüler nekroz, tübüler vakuoler değişiklikler, glomerüler hasar, vasküler konjesyon ve interstisyel infiltrasyon açısından gözlenen değişikliklerin tek başına kadmiyum uygulanan gruba göre belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir şekilde azalma gösterdiği izlendi (Resim 4).



Resim 4: Kadmiyum + Karnitin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. H-E X 20

Karnitin grubu (4. Grup):

Karnitin grubundaki böbrek preparatlarının ışık mikroskopik düzeyde histolojik olarak incelenmesi sonucunda hafif düzeyde tübüler vakuoler değişiklik ve interstisyel infiltrasyon izlendi. Tübüler nekroz, glomerüler hasar ve vasküler konjesyon açısından kontrol grubuna benzer morfoloji gözlemlendi (Resim 5).



Resim 5: Karnitin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. H-E X 20

5. TARTIŞMA

Böbrekler birçok toksik ksenobiyotik ve/veya onların metabolitlerinin vücuttan eliminasyonunda kritik rol oynar. Böbreğin bu olağanüstü filtrasyon, sekresyon ve reabsorbsiyon yeteneğinin bir sonucu olarak, diğer birçok organa kıyasla, böbreğin toksik maddelere olan maruziyeti oldukça yüksek seviyededir. Böbreğin vücut için bu kadar önemli olması ve toksik maddeler için de hedef organ olması, toksik maddelerin böbreğe zarar vermesi ve renal fonksiyonları değiştirmesi nedeniyle birçok çalışmanın ilgi odağı olmasına yol açmaktadır (56).

Metalleri diğer toksik maddelerden ayıran en önemli özellikleri, insanlar tarafından ne oluşturulabilir nede yok edilebilir olmalarıdır. Bilinen 80 çeşit metal vardır. Birçok metal insan ve hayvanlar için esansiyeldir. Esansiyel olanlar eksikliklerinde olduğu gibi fazla miktarlarda alındıklarında da vücut homeostazını bozarak toksik etki oluşturabilirler (64).

Metaller ve tuzları tıpta ve veteriner hekimlikte ilaç, pestisit olarak da kullanılmaktadır. 30 kadar metalin insanlarda toksisite oluşturduğu bilinmektedir. İnsan vücudu için esansiyel olan ve olmayan metaller başta besinler olmak üzere diğer bazı yollarla (su, hava gibi) alınmaktadır. Böylece vücut metal yükü oluşmakta; bazıları ise aliminyum, kurşun ve kadmiyum gibi yaş ile birikerek vücuttaki konsantrasyonu artmaktadır. Çevre kirlenmesi sonucu metaller biyoakümülyasyonla besin zincirine geçebilir. Böylece insanlara ulaşırlar. Fosil kaynaklı katı ve sıvı yakıtların içerdiği pek çok metal (arsenik, kurşun, kadmiyum, selenyum ve vanadyum gibi) yakın çevremizdeki havayı kirletir (64).

Endüstride metallerin işlenmesi ve teknoloji sırasında doğrudan maruz kalma ile pekçok mesleksel zehirlenme (kronik kurşun, civa, kadmiyum zehirlenmesi gibi) olabilir. Metallerin toksik etkileri her metalin özelliğine göre değişmektedir. Ancak genel olarak metallerin hepsi birden fazla organ ve sistemi etkilemektedir. Bu nedenle metal zehirlenmelerinde hedef veya kritik organ o metale en duyarlı olan etki yeri için kullanılmaktadır. Örneğin kadmiyuma en duyarlı organ böbrekler olmakla beraber, karaciğer ve akciğerlerde de toksik etki görülür (64).

Bazı metallerin proteinlerle kompleks oluşturması detoksifikasyon veya koruyucu mekanizma olarak tanımlanır. Örneğin metallothioneinler (sülfidril grubu içeren proteinler) kadmiyum, çinko ve bakır gibi metallerle kompleks oluştururlar.

Kadmiyum için modern toksik metal denilir. Kadmiyum doğada başta çinko olmak üzere çeşitli mineral filizlerinde bulunan ve endüstride yoğun kullanımı olan bir metaldir. Endüstride; metallerin elektrolizle kaplanmasında ve galvanizleme proseslerinde (antikorrozif), boya pigmenti ve plastiklerde, nikel-kadmiyum pillerde, fotoğrafçılıkta X ışınlarının yansıtılmasında, antiparaziter ve diş hekimliğinde amalgam olarak, seramik ve cam yapımında kullanılmaktadır. Maruziyet başlıca oral ve inhalasyon yoluyla olur. Çeşitli tip et, balık ve meyvelerde 1-50 mikrogram/kg kadmiyum içerebilir. Tahıllarda bu rakam 150 mikrogram/kg'a çıkabilir. Midye, istiridye gibi kabuklu deniz hayvanlarında 100-1000 mikrogram/kg'a kadar birikebilir. Sigara önemli bir kadmiyum kaynağıdır (45, 64).

Bir paket sigara içildiğinde 2-4 mikrogram kadmiyumun solunum yoluyla alındığı tespit edildi (45).

Gerek akut gerekse kronik maruziyetlerde kadmiyum böbrek tübüllerinde metallothionein sentezini artırır ve Cd-MT kompleksi halinde birikir. 100-300 mikrogram/g kadmiyum böbrek yükü, böbrek tübülleri hücrelerinde hasara neden olur. Kadmiyum, kalsiyum fosfat ve vitamin D metabolizmasını bozarak kemikler üzerine de etkili olabilmektedir. Maruz kişilerde osteoporoz veya osteomalazya gelişir.

Epidemiyolojik çalışmalar kadmiyum oksit toz ve buharlarına maruz kalan işçilerde solunum yolu kanserlerinin arttığını göstermektedir. Klinik kullanım için onaylanmış bir şelasyon tedavisi yoktur. Deneysel olarak DMSA (dimerkaptosüksinik asit) ve CaNa_2EDTA iyi sonuçlar vermektedirler. Şelatör ajanlardan birisi olan dimerkaprol renal kadmiyum konsantrasyonunu arttırdığı için kadmiyum toksisitesinde kullanımından kaçınılır.

Kadmiyum gibi bazı toksik maddeler dokularda oluşan serbest radikal miktarını büyük oranda arttırmaktadır. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler veya antioksidan aktiviteyi düşürmektedirler (45).

Kadmiyum canlı organizmalarda lipid peroksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucunda özellikle doymamış yağ asitlerinin çift bağlarının oksidasyonu, membran akışkanlığında azalma, membran salınım fonksiyonlarında düzensizliğe ve membran geçirgenliğinde bozulmaya neden olmaktadır. Birden fazla çift bağ içeren doymamış yağ asitlerinin zarlardaki bolluğu nedeniyle lipid peroksidasyonu zarsal değişimlerin en önemli sebebidir.

Böbrekler kanın süzülmesiyle içindeki üre, ürik asit ve kreatinin gibi metabolizma artıklarını belirli yabancı maddeler veya onların parçalanma ürünlerini idrara geçiren ve organizmayı bu zararlı maddelerden arındıran organlardır. Böbrekte idrar yapımı esnasında, vücudun genel su miktarının ve tuz konsantrasyonunun ayarlanması, asit-baz dengesi ve hücre dışı sıvı hacminin korunmasında sağlanır. Böbrekte idrar yapımının yanı sıra, kan basıncını etkileyen renin ve eritrosit yapımını uyaran eritropoietin de üretilmektedir.

Endüstride yaygın olarak kullanılan çoğu metallerde olduğu gibi kadmiyum bileşiklerinin de insan ve hayvanlarda değişik toksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Kadmiyum için de esas hedef organ karaciğer olmasına rağmen kadmiyumun böbrek, akciğer, duodenum, pankreas, kemik ve testis dokularında birikip sitolojik ve histolojik hasara sebep olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (4, 6, 46, 47).

Karnitin β -hidroksi-4-N-trimetilamonyobutanoat yapısında olan, memeli metabolizmasında enerji üretimi ve organik asitlerin detoksifikasyonunda ve mitokondri membranından uzun zincirli yağ asitlerinin transportunda görev alan temel bir taşıyıcıdır (40).

Karnitinin yaklaşık % 75'i yiyeceklerden (et, süt ve süt ürünlerinde bulunur), kalan % 25'i de endojen olarak biyosentez yolu ile sağlanır. Vücutta iskelet kası (karnitinin en önemli deposudur), kalp kası, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları esansiyel amino asitlerden (lizin ve metioninden) karnitin biyosentezi yapabilirler. Karnitin mitokondrielerde oksidatif fosforilasyon olayını ve karbonhidratların aerobik metabolizmasını artırır. Karnitinin diğer bir fonksiyonu, organik asitlerin böbrekten itrafini kolaylaştırmasıdır (11, 39, 41).

Çalışmamızda kadmiyum ile sıçanlarda deneysel nefrotoksik hasar oluşturularak, bu hasar üzerine karnitinin olası koruyucu etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda sadece kadmiyum verilmiş olan sıçanların böbreklerinde proksimal tübül hücrelerinde nekroz, tübüler vakuolizasyon, vasküler yapılarda konjesyon, glomerüler hasar ve interstisyel infiltrasyon izledik.

Akut olarak maruz kalınma ile kadmiyumun böbrek, karaciğer ve testiste nekrozu indüklediği ve hücrel hasar oluşturduğu, kronik olarak maruz kalınması ile ise böbrek ve kemikte hasara sebep olduğu bilinmektedir.

Oksidatif stresin kadmiyumun indüklediği toksisitede esas rol oynadığı bilinmektedir. Kadmiyum hücrelerin antioksidan sistemlerini değiştirerek ve membran lipidlerinin peroksidasyonunu arttırarak farklı dokularda oksidatif hasarı indükleyebilir.

Metallotionein düşük moleküler ağırlıklı, sisteince zengin bir proteindir. Kadmiyum, çinko, bakır ve civa gibi metaller metallotionein sentezini indükler.

Kadmiyumdan etkilenen hücrelerde, metal bağlayıcı bir protein olan metallotionein sentezini takiben metallotionein-kadmiyum kompleksi oluşur. Metallotionein sentezi ağır metallerle muameleden sonra kemiricilerin böbrek, karaciğer, akciğer, bağırsak ve testislerinde artış göstermektedir. Metallotionein oksidatif stresi baskılayarak kadmiyumun sebep olduğu toksisiteye karşı korunmaya yardım eder. Metallotionein serbest radikal savııcı etkisinden dolayı antioksidan savunma sisteminin önemli bir unsurudur. Serbest radikal savıcıları ve antioksidanların kadmiyum toksisitesine karşı korunmada etkili olduğu bildirilmiştir. C vitamini, E vitamini ve selenyum antioksidatif mekanizmalar yoluyla kadmiyum toksisitesini azaltabilir (4).

Çalışmamızda sadece tek doz kadmiyum verilmiş olan sıçanların böbreklerinde kortekste tübüler nekroz izledik. Rhem ve ark. da kadmiyum verdikleri rat modellerinde proksimal tübüllerde nekroz, tübüler ve vakuolizasyon izlemişlerdir.

Horiguchi ve ark. (48) haftada bir kez 9 hafta boyunca kadmiyum alan sıçan modellerinde ancak 9. haftada tübüllerde nekroz, interstisyel infiltrasyon, tübüllerde fibrozis izlemişlerdir.

Aughey ve ark. (49) 8 hafta boyunca oral kadmiyum verdikleri ratlarda glomerülün hücre sayısında artış, Bowman mesafesinde ise daralma olduğunu gözlemlemişlerdir.

Horiguchi ve ark. (58) haftada iki kez 8 ay boyunca kadmiyuma maruz kalan sıçanlarda şiddetli kilo kaybı, hepatosplenomegali ve böbreklerde şişme meydana geldiğini gözlemlemişler ve bu durumun kronik kadmiyum maruziyetiyle karakterize olduğunu bildirmişlerdir.

Kadmiyumla kontamine olmuş içme sularındaki öldürücü dozun altındaki kronik kadmiyum seviyelerine maruz kalan balıklarda bu strese tepki niteliğinde birkaç fizyolojik etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler arasında solunum sıkıntısı, vücudun tamamında veya plazmadaki iyon regülasyonu, hematolojik değişiklikler ve kortizol ve glikoz gibi diğer kan parametrelerini sayabiliriz (50).

Kadmiyum, böbrek tübüllerinde hasar, osteoporoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu meydana getirirken; idrar kesesi, pankreas, akciğer, böbrek, prostat gibi organların çeşitli tipteki kanserlerini tetikler (9).

Kronik kadmiyum maruziyetinin çok büyük bir farkla en önemli hedef organı böbrektir. Oksidatif stresin erken böbrek proksimal tübül hasarında önem teşkil ettiğini düşünebiliriz, sonrasında ise proksimal tübülün genel transport işleminde bozukluğa neden oluyor olabilir (9).

Kadmiyum balıklara ve diğer hayvanlara nefrotoksik etki yapmaktadır. Beslenme ve içme suyu aracılığı ile kadmiyuma maruz kalan tatlı su balıklarında primer hedef organ olarak böbrekte hatırı sayılır miktarlarda kadmiyum birikir. İçme suyu aracılığı ile uzun süreli kadmiyum maruziyeti sıklıkla tübüler hücrelerde vakuolizasyon ve granülizasyon gibi orta dereceli değişiklikler ve tübüler nekroz, glomerüler çöküntü gibi şiddetli değişiklikler gibi renal patolojilere de önderlik etmektedir (51).

Bu iyi dökümanlı histolojik değişikliklerle, balıklarda kadmiyumla indüklenen renal hasarı mukayese edecek olursak, balıklardaki renal fizyoloji henüz iyi bilinmemektedir. Buna karşılık kadmiyumun memeli böbreğinde meydana getirdiği yapısal ve fonksiyonel değişiklikler geniş çapta çalışılmıştır (51).

Kadmiyumla oluşan böbrek lezyonları çoğunlukla proksimal tübül ve glomerüllerde benzer şekillerde meydana gelir, distal tübüllerdeki etkileri nispeten daha azdır (51).

Pedersen ve ark.(32) ekstrakte ettikleri böbrek, karaciğer ve kas dokusundan elde ettikleri kadmiyum seviyesine dayalı veriler ışığında karaciğer ve böbrekteki kadmiyum miktarlarının anlamlı korelasyon-bağlantı-ilişki oluşturduğunu bulmuşlardır.

Long ve ark.(24) akut kadmiyum uygulamasının ratlarda depresyon, anoreksi, abdominal distansiyon gibi görülebilir klinik belirtiler gösterdiklerini savunmuşlardır. Fakat kadmiyum verdikten 4 gün sonra kesilen hayvanlarda anlamlı lezyonlar olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ratlar kadmiyum verildikten 7 gün sonra kesildiği için kadmiyumun nefrotoksik etkiler gözlemledik.

Chowdhury ve ark. (51) alabalıklarında beslenmeye dayalı kronik kadmiyum maruziyeti üzerine yaptıkları çalışmada kadmiyum seviyesi 500mg/kg seviyelerinde olduğu zaman Mg^{+2} , Na^+ , K^+ , Zn^{+2} , Cl^- gibi iyonların, glukoz ve proteinlerin ekskresyonunda artma olduğunu izlemişlerdir.

Serbest radikal savıcıların ve antioksidanların kadmiyum toksisitesine karşı korunmada etkili olduğu bildirilmiştir (4).

L-karnitin ile yapılan çalışmalar karnitinin antioksidan sistemi dengelediğini ve birçok dokuda antiperoksidatif etkiye sahip olduğunu destekler niteliktedir. L-karnitin oksidantlarla oluşturulan hasarlara faydalı olabileceği düşünülmektedir (52).

Çalışmamızda kadmiyum grubunda izlediğimiz proksimal tübül hücrelerinde nekroz, tübüler vakuolizasyon, vasküler yapılarda konjesyon, glomerüler hasar ve interstisyel infiltrasyon bulgularının kadmiyum+karnitin grubunda belirgin olarak azaldığı gözlemlendi.

Şener ve ark.(52) tek doz MTX (metotreksat) verdikleri ratların böbreklerinde şiddetli glomerüler konjesyon ve dejenerasyon, Bowman aralığında dilatasyon, interstisyuma inflamatuvar infiltrasyon ve tübüler dejenerasyon izlemişlerdir. MTX ile oluşturulan hasara karşı karnitin kullanmışlar ve L-Car +

MTX grubunda glomerüller ve tübüler dejenerasyonda ve interstisyel infiltrasyonda belirgin azalma olduğunu gözlemlemişlerdir.

Dökmeci ve ark.(55) yapmış oldukları çalışmanın sonucunda testis dokusunda meydana gelen iskemi-reperfüzyonda karnitin koruyucu etkisinin olduğunu savunmuşlardır.

Aydoğdu ve ark. (61) myoglobinürik ile akut renal hasar oluşturdukları rat böbreklerinde özellikle korteksteki proksimal tübül hücrelerinde nekroz meydana geldiğini gözlemlemişlerdir. Karnitin kullanımıyla plazma kreatin kinaz aktivitesi, kreatin, üre seviyelerinde ve tübüler hücre nekrozunda belirgin azalma olduğunu gözlemlemişlerdir.

Sonuç olarak;

* Böbrekte kadmiyum kullanımı sonucu, tübüler nekroz-atrofi, tübüler vakuoler değişiklik, glomerüller hasar, vasküler konjesyon-trombozis ve interstisyel infiltrasyon; proksimal tübül hasarı sonrasında proksimal tübülün transport işlemlerinde bozulma meydana gelmektedir.

* Karnitin uygulanması kadmiyumun böbrekte yapmış olduğu hasarı azaltıcı yönde etki göstermiştir.

* Kadmiyuma bağlı biyoakümülyasyon sonucu organlarda meydana gelebilecek toksik etkilerin engellenmesi amacıyla karnitin kullanılmasının fayda sağlayacağı kanaatindeyiz.

* Karnitin antioksidan etkinliğinin tedavi edici dozlarının ve uygulama sürelerinin daha iyi tespit edilebilmesi için; antioksidan sistemde yer alan enzim aktivitelerinin ve bu enzimlere bağlı son ürünlerin de yer aldığı parametrelerin, ileri araştırmalar ile çalışılması faydalı olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. L.Kierszenbaum, Abraham, Çev. Ed.: Demir R. (2006) ‘Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş’ Palme Yayınları, 365-390
2. Carlos Junqueira L, Carneiro J, Çev. Ed.: Aytekin Y, Solakoğlu S.(2006) ‘Temel Histoloji’ Nobel Tıp Yayınevleri, 383-400
3. Sarsılmaz M, (2000) ‘Anatomi’ Nobel Yayın Dağıtım, Ankara
4. Karabulut-Bulan Ö, Koyutürk M, Bolkent Ş ve ark. (2004) ‘Sıçan Tiroid bezinde Kadmiyum Hasarına Karşı C Vitamini, E Vitamini ve Selenyumun Kombine Kullanımının Etkileri’ Cerrahpaşa Tıp Dergisi **35**: 174-180
5. Rehm S, Waalkes MP. (1990) ‘Acute cadmium chloride-induced renal toxicity in the Syrian hamster.’ *Toxicol Appl Pharmacol*; **104**: 94-105
6. Kara H, Çolakoğlu N, Kükner A, Ozan E. (2004) ‘Kadmiyum Klorürün Sıçan Böbrek Dokusunda Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler ve Bu Değişiklikler Üzerine Metallothioneinin Etkileri: Işık Mikroskopik Çalışma’ *Türkiye Klinikleri J Med Sci* **24**: 592-597
7. Ağırdır BV, Bilgen İ, Dinç O, et al. (2002) ‘Effect of zinc ion on cadmium-induced auditory changes.’ *Biol Trace Elem Res*; **88(2)**: 153-163
8. Kara H, Karataş F, Canatan H (2005) ‘Effect of Single Dose Cadmium Chloride Administration on Oxidative Stress in Male and Female Rats’ *Turk J Vet Anim Sci* **29** 37-42, TÜBİTAK
9. Thijssen S, Cuypers A, Maringwa J, Smeets K, Horemans N, Lambrichts I, Kerkhove E.M, (2007) ‘Low cadmium exposure triggers a biphasic oxidative stress response in mice kidneys’ *Toxicology* **236**: 29-41
10. Aydoğdu N, Erbaş H, Kaymak K (2007) ‘Taurin, Melatonin ve N-Asetilsisteinin Kadmiyuma Bağlı Akciğer Hasarındaki Antioksidan Etkileri.’ *Trakya Univ Tıp Fak Derg*; **24(1)**: 43-48
11. Kayaalp O, (2002) ‘Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji’ Hacettepe-TAŞ, 10. Baskı
12. Yıldırım M, (2000) ‘İnsan Anatomisi’ Nobel Tıp Kitabevi, 5. Baskı
13. Ozan H, (2004) ‘Ozan Anatomisi’ Nobel Tıp Kitabevi, Ankara

14. Sancak B, Cumhuri M, (2002) ‘Fonksiyonel Anatomi, Baş Boyun ve İç Organlar’ ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.- METU PRESS, İkinci Baskı, Eylül
15. K. Ovalle W, C. Nahirney, Çev. Ed.: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (2009) ‘Netter Temel Histoloji’ Güneş Tıp Kitabevleri
16. Şeftalioğlu A, (1998) ‘Genel & Özel İnsan Embriyolojisi’ Üçüncü Baskı, Ankara
17. Sadler T.W. , Çev. Ed.: Başaklar A.C. ‘Langman’s Medikal Embriyoloji’ Yedinci Baskı
18. K.M. Moore, T.V.N. Persaud, Çev. Ed.: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. (2002) ‘İnsan Embriyolojisi’ Nobel Tıp Kitabevleri, 303-314
19. Erbeni T, (1990) ‘Histoloji 2’ Güneş Kitabevi Yayınları, 2.Baskı
20. Erdoğan D, Hatiboğlu T, Görgün M, Ilgaz C. (1996) ‘Özel Histoloji’ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sbad Yayınları, Ankara
21. Guyton Arthur C, Hall John E, Çev. Ed.: Çavuşoğlu H, Ç. Yeğen B, Aydın Z, Alican İ (1996) ‘Tıbbi Fizyoloji’ Nobel Tıp Kitabevleri, Dokuzuncu Edisyon
22. Ganong W.F (2002) ‘Ganong Tıbbi Fizyoloji’ Çeviri:Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Nobel Tıp Kitabevleri
23. Kaplan M, Atakan İ.H, Aydoğdu N, et al. (2008) ‘Influence of N-acetylcysteine on renal toxicity of cadmium in rats’ *Pediatr Nephrol* **23**: 233-241
24. Long C, Juan Z, Wei G, Ying-Zi J (2003) ‘Action of NO and TNF- α release of rats with cadmium loading in malfunction of multiple system organs’ *Acta Physiologica Sinica* **55(5)** : 535-540
25. Koçak M, (2004) ‘Kronik Kadmiyum Toksisitesinin Hemostatik Sisteme Etkileri’ Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Doktora Tezi
26. Chowdhury M.J, McDonald D.G, Wood C.M (2004) ‘Gastrointestinal uptake and fate of cadmium in rainbow trout acclimated to sublethal dietary cadmium’ *Aquatic Toxicology* **69**: 49-163
27. Gökalp O, Özer M.K, Koyu A, et al. (2005) ‘Ratlarda kadmiyumun pankreasa etkileri’ S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. **12(3)**: 27-30

28. Thevenod F, A.Wolff N, Bork U, et al. (2006) 'Cadmium induces nuclear translocation of β -catenin and increases expression of *c-myc* and *Abcb1a* in kidney proximal tubule cells' Springer Science
29. Swiergosz-Kowalewska R, Holewa I, (2007) ' Cadmium, zinc and iron interaction in the tissues of bank vole *Clethrionomys glareolus* after exposure to low and high doses of cadmium chloride' Biometals, Springer
30. P.Rodriguez D, O'Keefe M, Deyrup C, et al. (2007) 'Cadmium and Lead Residue Control in a Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) Environment' Journal of Agricultural and Food Chemistry, American Chemical Society
31. Roels H, Bernard A.M, Cardenas A, Buchet J.P, Lauwerys R.R, Hotter G, Ramis I, Mutti A, et al. (1993) 'Markers of early renal changes induced by industrial pollutant. III Application to workers exposed to cadmium' British Journal of Industrial Medicine **50**: 37-48
32. Pedersen S, Lierhagen S, (2006) 'Heavy metal accumulation in arctic hares (*Lepus arcticus*) in Nunavut, Canada' Science of the Total Environment, **368**: 951-955
33. Elkins M.H, Mcgrath V, Moore M, Satarug S, Walmbay M, Jack NG (2007) 'Exploring potential dietary contributions including traditional seafood and other determinants of urinary cadmium levels among indigenous women of a Torres Strait Island (Australia)' Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 1-9
34. Elkins M.H, Imray P, Satarug S, Moore M.R, O'dea K, (2006) 'Urinary excretion of cadmium among Torres Strait Islanders (Australia) at risk of elevated dietary exposure through traditional foods' Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 1-6
35. Thevenod F, (2003) 'Nephrotoxicity and the Proximal Tubule' Nephron Physiol **93**: 87-93
36. Nordberg G.F, Jin T, Nordberg M (1994) 'Subcellular targets of cadmium nephrotoxicity: Cadmium binding to renal membrane proteins in animals with or without protective metallothionein synthesis' Molecular Mechanism of Metal Toxicity and Carcinogenicity Environmental Health Perspectives **102**

37. Mason H.J, Davison A.G, Wright A.L, Guthrie C.J.G, Fayers P.M, Venables K.M, Smith N.J, Chettle D.R, Franklin D.M, Scott M.C, Holden H, Gompertz D, Newman-Taylor A.J. (1988) 'Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers' *British Journal of Industrial Medicine*; **45**: 793-802
38. Carmichael N.G, Fowler B.A. (1981) 'Cadmium accumulation and toxicity in the kidney of the bay scallop *Argopecten irradians*' *Marine Biology* **65**: 35-43
39. Gültük S, Demirkazık A, Erdal S, Demir T (2007) 'Sıçanlarda Karnitinin Yüzme Egzersizi Dayanıklılık Süresine Etkisi' *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)*; **29(2)**: 101-105
40. Önal A, Astarçioğlu H, Örmən M, Atila K, Sarioğlu S (2004) 'Sıçandaki renal iskemi-reperfüzyon hasarında L-carnitinin koruyucu etkisi' *Ulus Travma Derg* **10(3)**: 160-167
41. Erbas H, Aydogdu N, Usta U, Erten O (2007) 'Protective role of carnitine in breast cancer via decreasing arginase activity and increasing nitric oxide' *Cell Biology International* **31**: 1414-1419
42. Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Doganay L, Turan N (2005) 'L-carnitine inhibits ethanol-induced gastric mucosal injury in rats' *Pharmacological Reports* **57**: 481-488
43. Irmak MK, Koltuksuz U, Kutlu NO, Yagmurca M, Ozyurt H, Karaman A, Akyol O (2001) The effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury in comparison with alpha-tocopherol in rat kidneys. *Urol Res* 29:190–193.
44. Rabb H, Ramirez G, Saba SR, Reynolds D, Xu J, Flavell R, Antonia S (1996) Renal ischemic-reperfusion injury in L-selectin deficient mice. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 271:F308–F313.
45. Dayangaç A, Yılmaz M, Konar V et al. (2006) 'Sıçanların bazı dokularındaki yağ asidi kompozisyonuna kadmiyumun etkileri' *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*
46. Smalinskiene A, Lesauskaite V, Ryselis S, et al. (2007) 'Assessment of the Effect of *Echinacea purpurea* (L.) Moench on Apoptotic and Mitotic Activity of Liver Cells during Intoxication by Cadmium' *Ann. New York Acad. Sci.* **1095**: 574-845

47. Aydoğdu N, Kanter M, Erbaş H, Kaymak K (2007) ‘Kadmiyuma bağlı karaciğer hasarında taurin, melatonin ve asetilsisteinin nitrik oksit, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidanlar üzerindeki etkileri’ *Erciyes Tıp Dergisi* **29(2)**: 89-96
48. Horiguchi H, Sato M, Konno N, Fukushima M, (1996) ‘Long term cadmium exposure induces anemia in rats through hypoinduction of erythropoietin in kidneys’ *Arch Toxicol* **71**: 11-19
49. Aughey E, Fell G.S, Scott R, Black M (1984) ‘Histopathology of early effects of oral cadmium in the rat kidney’ *Environmental Health Perspectives* **54**: 153-161
50. Chowdhury M.J, Pane E.F, Wood C.M (2004) ‘Physiological effects of dietary cadmium acclimation and waterborne cadmium challenge in rainbow trout: respiratory, ionoregulatory, and stress parameters’ *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* **139**: 163-173
51. Chowdhury M.J, Wood C.M, (2007) ‘Renal function in the freshwater rainbow trout after dietary cadmium acclimation and waterborne cadmium challenge’ *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C* **145**: 321-332
52. şener G, Demiralp E.E, şetiner M, Ercan F, şirvancı S, Gedik N, Yeğen B.ř. (2006) ‘L-Carnitine ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury and inhibits leukocyte death’ *Cell Biology and Toxicology* **22**: 47-60
53. Pakurar Alice S, Bigbee John W (2004) ‘Digital Histology, Interactive CD Atlas with Rewiev Text’ by John Wiley & Sons
54. Sadler T.W. ‘Langman’s Medical Embryology’ Eight Edition
55. Dökmeci D, İnan M, Başaran Ü.N, et al. (2006) ‘Protective effect of L-carnitine on testicular ischaemia-reperfusion injury in rats’ *Cell Biochemistry and Function*, by John Wiley & Sons
56. Prozialeck W.C, Edwards J.R. (2007) ‘Cell adhesion molecules in chemically-induced renal injury’ *Pharmacology & Therapeutics* **114**: 74-93
57. Rencüzoğulları N, (2006) ‘Ratlarda deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonu üzerine likopenin etkilerinin araştırılması’ Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya (Vet) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

58. Horiguchi H, Oguma E, Kayama F (2006) 'Cadmium and cisplatin damage erythropoietin-producing proximal renal tubular cells' *Arch Toxicol* **80**: 680-686
59. Jarup L, Hellström L, Alfvén T, et al. (2000) 'Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study' *Occup Environ Med*; **57**: 668-672
60. Coşkun Ö, Kutlubay R, Yakan B, Ekmekçioğlu O, Öztürk Ö (1998) 'L-carnitine Uygulanan Ratların Testis Dokusunda Görülen Morfolojik ve Morfometrik Değişiklikler' *T Klin J Med Sci* **18**: 236-239
61. Aydogdu N, Atmaca G, Yalcin O, Taskiran E, Tastekin E, Kaymak K (2006) 'Protective effects of L-carnitine on myoglobinuric acute renal failure in rats' *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* **33**: 119-124
62. Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Uzal C, Doganay L, Turan F.N. (2006) 'The protective effect of L-carnitine on ionizing radiation-induced free oxygen radicals' *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* **33(2)**: 75-83
63. Vaz F.M, Wanders R.J.A (2002) 'Carnitine biosynthesis in mammals' *Biochem. J.* **361**: 417-429
64. <http://www.inonu.edu.tr/>