

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anatomi Anabilim Dalı**

**DENERVE VE İNNERVE BÖBREKTE, ORGANIN
İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA CEVABI**

Umut ÖZSOY

Yüksek Lisans Tezi

Antalya, 2006

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anatomi Anabilim Dalı**

**DENERVE VE İNNERVE BÖBREKTE, ORGANIN
İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA CEVABI**

Umut ÖZSOY

Yüksek Lisans Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Muzaffer SİNDEL**

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
Tarafından Desteklenmiştir. (Proje No:2004.02.0122.14)**

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2006

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Anatomi Programında Y¼ksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. / / 2006

- Tez Danışmanı :** Prof. Dr. Muzaffer SİNDEL
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fak¼ltesi
Anatomi Anabilim Dalı
- ye :** Prof. Dr. Yaşar UÇAR
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fak¼ltesi
Anatomi Anabilim Dalı
- ye :** Prof. Dr. Olcay ÖZKAN
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fak¼ltesi
Anatomi Anabilim Dalı
- ye :** Prof. Dr. L¼tfiye Bikem SZEN
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fak¼ltesi
Anatomi Anabilim Dalı
- ye :** Doç. Dr. Mustafa F.USTA
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fak¼ltesi
Üroloji Anabilim Dalı

ONAY:

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun / / 2006 tarih ve / Sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nurettin OĞUZ
Enstit¼ M¼d¼r¼

ÖZET

Bu çalışmamızda iskemi reperfüzyon hasarının ve denervasyonun böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini ve iskemi süresindeki farklılıkların bu hasarın derecesini ne kadar etkilediğini belirlemeye çalıştık. Nitrik oksit'in (NO) hasardan sonraki serum düzeylerinin farklı iskemi süreleri ve denervasyondan nasıl etkilendiğini araştırdık.

Otuzaltı wistar türü sıçan altışarlı altı gruba ayrıldı. Bu sıçanlardan tamamına tek böbrek modeli oluşturmak için nefrektomi uygulandı. Denerve ve innerve böbreklere 30 dk ve 60 dk süreyle klemp takıldı. Grup I (n=6) sadece sağ nefrektomi yapıldı, grup II (n=6) sağ nefrektomi ve sol renal artere klemp takılarak 30 dk iskemi uygulandı, grup III (n=6) sağ nefrektomi ve sol renal artere klemp takılarak 60 dk iskemi uygulandı, grup IV (n=6) sadece sağ nefrektomi ve sol böbreğe denervasyon uygulandı, grup V (n=6) sağ nefrektomi ve sol böbreğe denervasyon ve sol renal artere klemp takılarak 30 dk iskemi uygulandı, grup VI (n=6) sağ nefrektomi ve sol böbreğe denervasyon ve sol renal artere klemp takılarak 60 dk iskemi uygulandı. Kan akımının yeniden sağlanmasıdan sonra 24 saatlik idrar toplandı ve kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum, klor, potasyum ve nitrik oksit anlizleri için kan alındı. Böbrek fonksiyonları glomerüler filtrasyon hızı (GFR) sodyumun fraksiyonel atılımı (FeNa) ile değerlendirildi.

Serum kreatinin ve BUN değerleri G-I. BUN(26 ± 3 mg/dl)-Creatinin($0,52\pm 0,06$ mg/dl) grubu ile karşılaştırıldığında, G-II BUN(52 ± 25 mg/dl)-Creatinin($0,8\pm 0,3$ mg/dl), G-III BUN(77 ± 30 mg/dl)-Creatinin($1,3\pm 0,6$ mg/dl), G-V BUN(78 ± 31 mg/dl)-Creatinin($1,2\pm 0,6$ mg/dl) ve G-VI BUN(110 ± 29 mg/dl)-Creatinin($1,8\pm 1$ mg/dl) gruplarında anlamlı olarak yüksekti. G-III ($0,5\pm 0,4$ ml/dk), G-V($0,4\pm 0,3$ ml/dk), and G-VI ($0,19\pm 0,14$ ml/dk) gruplarının GFR değerleri G-I($1,4\pm 0,5$ ml/dk) grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma gözlenirken G-II ($0,8\pm 0,3$ ml/dk) grubunda anlamlı bir farka rastlanmadı. FeNa grup V ($1,09\pm 1,01$) ve grup G-VI ($1,4\pm 0,9$) de 1'in üzerindedi. Serum NO seviyesi G-I (336 ± 111 mmol/L) grubuyla karşılaştırıldığında G- V (520 ± 129 mmol/L) ve G-VI (539 ± 129 mmol/L) gruplarında anlamlı olarak yüksekti.

Çalışmamız sonucunda tek başına denervasyonun böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olmadığını ve böbrek sinirlerinin böbrek üzerindeki etkisinin denervasyonla ortadan kalkmasının iskeminin oluşturduğu hasarın etkisini arttırdığını düşünmekteyiz. İskemi reperfüzyon hasarının süresinin uzamasıyla serum NO seviyesinin hemen bazal seviyeye dönmesinin geciktiğini gözlemledik.

Anahtar kelimeler: iskemi-reperfüzyon hasarı, nitrik oksit, denervasyon

ABSTRACT

The purpose of this study was to characterize the time course of renal ischemia-reperfusion injury and the role of renal nerves on renal functions in the rat kidney. We also examined the effect of renal denervation and different time course of renal ischemia-reperfusion injury on serum nitric oxide levels.

Thirty-six male wistar rats were randomized into six groups. All rats underwent right nephrectomy to create a single kidney model. Renal denervated and innervated rats were subjected to renal clamping for 30 min and 60 min. Group I (n=6) only underwent right nephrectomy, group II (n=6) underwent right nephrectomy and left renal ischemia by occlusion of the renal artery for 30 minutes, group III (n=6) underwent right nephrectomy and left renal ischemia by occlusion of the renal artery for 60 minutes, group IV (n=6) only underwent right nephrectomy and left denervation, group V (n=6) underwent right nephrectomy, left denervation and left renal ischemia by occlusion of the renal artery for 30 minutes, group VI (n=6) underwent right nephrectomy, left denervation and left renal ischemia by occlusion of the renal artery for 60 minutes. After reestablishment of blood flow 24-h urine collected from each groups and blood samples were taken for analysis of blood urea nitrogen (BUN), creatinine, sodium, chloride, potassium and nitric oxide. The function of kidney was assessed by glomerular filtration rate (GFR), and fractional excretion of sodium (FENa), following reperfusion (24hr).

The serum creatinine and BUN levels were significantly higher in G-II BUN(52 ± 25 mg/dl)-Creatinin($0,8\pm 0,3$ mg/dl), G-III BUN(77 ± 30 mg/dl)-Creatinin($1,3\pm 0,6$ mg/dl), G-V BUN(78 ± 31 mg/dl)-Creatinin($1,2\pm 0,6$ mg/dl), and G-VI BUN(110 ± 29 mg/dl)-Creatinin($1,8\pm 1$ mg/dl), when compared with the G-I. BUN (26 ± 3 mg/dl)-Creatinin($0,52\pm 0,06$ mg/dl). There was a significant decrease in GFR in G-III ($0,5\pm 0,4$ ml/dk), G-V($0,4\pm 0,3$ ml/dk), and G-VI ($0,19\pm 0,14$ ml/dk) without significant change in G-II ($0,8\pm 0,3$ ml/dk) when compared with the G-I($1,4\pm 0,5$ ml/dk). FeNa was over 1 in groupV ($\%1,09\pm 1,01$) and group G-VI ($\%1,4\pm 0,9$). The serum NO levels were significantly higher in G- V (520 ± 129 mmol/L) and G-VI (539 ± 129 mmol/L) when compared with the G-I (336 ± 111 mmol/L).

Our results indicate that at physiological conditions denervation doesn't affect renal functions but it is worsening the injurious effect of ischemia-reperfusion injury. Our data suggest that at ischemia reperused kidney serum Nitric oxide level doesn't immediately return basal level.

Key words: ischemia reperfusion injury, nitric oxide, denervation

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın her aőamasında değerli yardımlarını esirgemeyen tez danıőmanım Prof. Dr. Muzaffer SİNDEL baőta olmak üzere bütun anabilim dalımız hocalarına, deney ve yazım aőamalarında yapmış olduğu yardımları ve sıcak ilgisi için Genel cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nezihi OYGÜR'E, biyokimyasal analizleri yapan Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı Dr. Halide AKBAŐ'A, deney hayvanları ünitesinin tüm çalıőanlarına, istatistiksel analizleri yapan Biyoistatistik ve Tıp Biliőimi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Özgür TOSUN'A, gösterdikleri sabır ve verdikleri manevi destek için araştırma görevlisi arkadaşlarıma, sevgi ve desteklerini ömrüm boyunca arkamda hissettiğim aileme sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Böbreklerin Anatomisi	2
2.1.1. Böbrekleri Saran Kılıflar	3
2.1.2. Böbrekleri Yerinde Tutan Yapılar	4
2.1.3. Böbreklerin Kesitsel Yapısı	4
2.1.4. Böbreğin Kanal Sistemi (tubulus renalis)	5
2.1.5. Böbreğin Segmentleri	6
2.1.6. Böbreğin Damarları	6
2.1.7. Böbreklerin Sinirsel İnnervasyonu	7
2.2. Böbreklerin İşlevi	7
2.2.1. Glomerüler Filtrasyon	8
2.2.2. Böbrek Tübülleri Tarafından Geri Emilim ve Salgilama	8
2.3. Akut Böbrek Yetmezliği	9
2.3.1. Akut Böbrek Yetmezliği Etiolojisi ve Fizyopatolojisi	9
2.3.2. İskemik Akut Böbrek Yetmezliği	10
2.3.3. Akut Böbrek Yetmezliğinin Patolojisi	11
2.4. İskemik ve Hipoksik Zedelenme	11
2.4.1. İskemi/ Reperfüzyon Zedelenmesi	12
2.5. Serbest Radikalle Oluşan Hücre Zedelenmesi	12
2.6. Nitrik Oksit (NO)	14
2.7. Böbrek Fonksiyon Testleri	14
2.7.1. Üre (BUN)	14
2.7.2. Kreatinin	15
2.7.3. Cystatin C	15
2.7.4. İdrarda Elektrolitler	15

GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Deney Düzenegi ve Deney Grupları	16
3.2. Biyokimyasal İnceleme Yöntemler	21
3.2.1. Serum ve İdrar Kreatinin Analizi	21
3.2.2. Serum ve İdrar Elektrolitlerinin Analizi (Na,K,Cl Analizi)	21
3.2.3. Serum Cystatin C Analizi	21
3.2.4. Serum Nitrik Oksit Analizi	21
3.2.5. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) Hesaplanması	21
3.2.6. Fraksiyonel Sodyum İtrahi (FENa)	22
3.2.7. Sodyum Ekskresyon Değeri	22
3.3. İstatistiksel Analiz	22
BULGULAR	23
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	41
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

kont	: Kontrol
nef	: Nefrektomi
nef30isk	: Nefrektomi 30 dakika iskemi
nef60isk	: Nefrektomi 60 dakika iskemi
nefdn	: Nefrektomi denervasyon
nefdn30isk	: Nefrektomi denervasyon 30 dakika iskemi
nefdn60isk	: Nefrektomi denervasyon 60 dakika iskemi
S.BUN 1	: Serum üre azotu 1. saat
S.BUN 24.	: Serum üre azotu 24. saat
S.CRE1.	: Serum kreatinin 1. saat
S.CRE.24	: Serum kreatinin 24. saat
S.NA1.	: Serum sodyum 1. saat
S.NA24.	: Serum sodyum 24. saat
S.K.1	: Serum potasyum 1. saat
S.K.24	: Serum potasyum 24. saat
S.CL.1	: Serum klor 1. saat
S.CL.24	: Serum klor 24. saat
U.CRE24	: İdrar kreatinin 24. saat
U.NA.24	: İdrar sodyum 24. saat
U.K.24	: İdrar potasyum 24. saat
U.CL.24	: İdrar klor 24. saat
U.VOL.	: İdrar hacmi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
UFR	: Dakikadaki idrar hacmi
NO 1.	: Nitrik Oksit 1. saat
NO 24	: Nitrik Oksit 24. saat
FeNa	: Fraksiyonel sodyum itrahi
UNaV	: Sodyum ekskresyon değeri
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
NSAI	: Non-steroid anti-inflamatuar
ACE	: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü
ATP	: Adenintrifosfat
ATN	: Akut tübüler nekroz
PGL₂	: Prostoglandin ₂
OH	: Hidroksit
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
1	Anestezi uygulanışı.	19
2	Deneklerin karın tüylerinin kesilip insizyon bölgesinin temizlenişi.	19
3	Kalan böbreğin klempe edilişi.	20
4	Böbrek kapsülünün soyularak uzaklaştırılışı.	20

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
1	Nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının nef grubuyla karşılaştırılması.	23
2	Nef30isk, nef60isk gruplarının karşılaştırılması.	25
3	Nef30isk, nefden30isk gruplarının karşılaştırılması.	26
4	Nef60isk, nefden60isk gruplarının karşılaştırılması.	27
5	Nefden, nefden30isk gruplarının karşılaştırılması.	28
6	Nefden, nefden60isk gruplarının karşılaştırılması.	29
7	Nefden30isk, nefden60isk gruplarının karşılaştırılması.	30
8	S.BUN 1, S.BUN 24. gruplarının karşılaştırılması.	31
9	S.CRE1, S.CRE.24. gruplarının karşılaştırılması.	31
10	S.NA1., S.NA24. gruplarının karşılaştırılması.	32
11	S.K.1, S.K.24 gruplarının karşılaştırılması.	32
12	S.CL.1, S.CL.24 gruplarının karşılaştırılması.	33
13	NO 1., NO 24 gruplarının karşılaştırılması.	33
14	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının S.BUN 1, S.BUN 24. değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması.	34
15	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının S.CRE 1, S.CRE 24.değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması.	34
16	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının NO 1, NO 24. değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması.	35
17	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarınınS.NA 1, S.NA 24. değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması.	35
18	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının S.K 1, S.K 24. değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması..	36
19	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının S.CL 1, S.CL 24. değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması.	36
20	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarınıngruplarının U.CRE24 değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması.	37

21	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının U.NA24 değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması.	37
22	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının U.K24 değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması.	38
23	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının U.CL24 değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması..	38
24	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının GFR değerlerinin nef grubuyla karşılaştırılması.	39
25	Nef, nef30isk, nef60isk, nefden, nefden30isk, nefden60isk gruplarının FeNa24 değerleri	39

GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrekteki iskemi-reperfüzyon hasarı, klinik önemi ve görülme sıklığı dolayısıyla son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan konudur[1]. Renal iskemi-reperfüzyon hasarı vasküler ve organ nakli cerrahisini yakından ilgilendirir [2]. Bununla birlikte hasarın patogenezi tam olarak tanımlanamamıştır[1].

İskemi-reperfüzyon hasarı sonucu hızla enerji tüketimi, toksik metabolitlerin birikimi, elektrolit hemostazisinde bozulma, serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkması [1], bunun sonucu DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, protein hasarı ve inaktivasyonu görülür. Böbreklerde iskemi reperfüzyon hasarı bölgesel kan akımında bozulma, endotelyal/epitelyal disfoksiyon, inflamasyon ve tubuler tıkanıklığa sebep olur. Transplantasyonda da iskemi reperfüzyon hasarı sonucu böbrekte primer fonksiyon bozukluğu, gecikmiş graft bozukluğu, artmış akut rejeksiyon, geç allograft fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir [3].

Böbrek veya diğer organ nakilleri yapılırken nakledilen organ tümüyle iskeletize edildiği için organ denervedir. Yani organın sinirsel iletişimi tamamen kesilmiştir. Biz bu çalışmamızla iskemi reperfüzyon hasarının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini ve iskemi süresindeki farklılıkların bu hasarın derecesini ne kadar etkilediğini belirlemeye çalıştık. Bunun için deneysel organda farklı iskemi reperfüzyon süreleri kullanarak organın bu süreler karşısındaki cevabını ve organ fonksiyonunun geri dönebilmesi için gerekli olan minimum süreyi saptamaya çalıştık. Ayrıca denervasyonun, iskemi reperfüzyon hasarının yol açtığı böbrek fonksiyon bozukluklarında ne gibi farklılıklar yarattığı inceledik. İskemi reperfüzyon hasarı sonucu sentezi hızla artan Nitrik oksit (NO)'in hasardan sonraki serum düzeylerinin farklı iskemi süreleri ve denervasyondan nasıl etkilendiğini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Vücut sıvılarının kimyasal bakımdan değişmez tutulması hayatın devamı için gereklidir. Bunun için de canlının metabolizma artıklarının organizmada birikmemesi, vücuttan uzaklaştırılması zorunludur. Gereksiz ve zararlı maddelerin organizmadan atılması işinin bir kısmını üriner sistem organları yürütür. Bu organlar; idrarın yapıldığı böbrekler, idrarı ileten ureter ve depolayan mesanedir. Mesanede biriken idrarın zaman zaman boşaltılması, yani vücuttan dışarı atılması ise uretra yolu ile olur [4].

Böbrekler üre ve vücudun metabolik faaliyet ürünlerinin atılmasını dolayısı ile elektrolit ve su dengesini sağlarlar. Sistemik kan basıncı üzerine de dolaylı etkileri vardır [5-7].

2.1. Böbreklerin Anatomisi

Böbrekler çift organlar olup, karın boşluğunun üst ve arka tarafında, retroperitoneal aralıkta, columna vertebralis'in iki yanında yer alırlar. Böbreklerin her tarafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar, ön yüzünü de peritoneum örter. Üst uçları 11. göğüs omurunun üst kenarı, alt uçları ise 3. bel omuru seviyesinde bulunur. Karın boşluğunun sağ üst kısmında karaciğerin bulunması nedeniyle, sağ böbrek soldakine oranla biraz daha aşağıda bulunur. Böbreklerin uzun eksen, omurgaya hemen paraleldir. Fakat üst uçları birbirine daha yakındır. Her bir böbrek yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5–7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Sol böbrek sağ böbreğe oranla biraz daha uzun ve dardır. Ağırlığı erişkin erkeklerde, 125 ila 170 gr, kadınlarda ise 115 ila 155 gr kadardır. İki böbreğin toplam ağırlığı vücut ağırlığının, yaklaşık 1/240'ı kadardır. Yeni doğan bebeklerde bu oran, üç kat daha büyüktür [4-6].

Böbrekler bir kuru fasulye şeklinde olup, facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüzü, margo medialis ve margo lateralis olmak üzere iki kenarı, extremitas superior ve extremitas inferior olmak üzere iki de ucu vardır.

Böbreklerin ön yüzleri (facies anterior) konveks olup, öne ve biraz da dışa doğru bakarlar. Bu yüzün komşuları sağ ve sol tarafta farklıdır. Sağ böbreğin ön yüzünün yukarıda kalan küçük bir sahası sağ böbreküstü bezi, bunun aşağısında kalan geniş saha karaciğerin sağ lobu, alt uçtaki küçük bir bölge flexura coli dextra, ve iç kenarına yakın şerit şeklindeki dar bir bölgede duodenum'un ikinci bölümü ile komşuluk yapar. Genellikle alt ucun medial bölümü, ince bağırsak kıvrımlarıyla komşuluk yapar. Sadece karaciğer ve ince bağırsaklar ile sağ böbrek arasında peritoneum bulunur. Diğer komşuları ile aralarında peritoneum bulunmaz, dolayısıyla bunlar fasya renalis'e yapışık durumdadırlar. Sol böbreğin ön yüzünün medial kenara yakın olan bölümünün üst kısmı gl. suprarenalis sinistra dış kenara yakın geniş bir bölge dalak, böbrek hilusunun yukarısında ve bu iki saha arasında kalan bölüm mide, böbrek hilusuna komşu bölüm pankreas, alt ucun lateral yarısı

flexura coli sinistra, medial yarısı da jejunum kıvrımları ile komşuluk yapar. Bu komşularından sadece dalak ve jejunum periton aracılığı ile komşuluk yapar. Diğer komşuları ile aralarında peritoneum bulunmaz, dolayısıyla bunlar fascia renalis'e yapışık durumdadırlar [5].

Böbreklerin arka yüzleri (facies posterior) arkaya ve biraz içe bakar. Retroperitoneal organlar olmaları nedeniyle böbreklerin arka yüzlerinde, peritoneum bulunmaz. Her iki böbreğin de arka yüzleri, üst yarımda diaphragma, alt yarımda içten dışa doğru sırasıyla m. psoas major, m. quadratus lumborum ve m. transversus abdominis ile komşudur. Bu kaslar ile böbreklerin arka yüzü arasında, yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla n. subcostalis, n. iliohypogastricus ve n. ilioinguinalis yer alır. Sağ böbrek arka yüzü üst yarımda diaphragma aracılığı ile recessus costodiaphragmaticus ve 12. kosta ile komşuluk yaparken, sol böbrek biraz daha yüksekte yer alması nedeniyle 11. ve 12. kosta'lar ile komşudur [4].

Her iki böbreğin dış kenarı (margo lateralis) karın duvarının arka dış kısmına yönelmiş olup dışa, biraz da arkaya ve yukarı bakar. Sol böbreğin dış kenarının üst kısmı dalak ile komşudur. Her iki böbreğin dış kenarı (margo medialis) orta kısmı konkav, her iki ucu ise konvektir. Bu kenar mediale, biraz da öne ve aşağıya bakar. Konkav olan orta kısmında vertikal yönde bulunan yarığa hilum renale denilir. Buradan böbreğin damarları sinirler ve pelvis renalis (bazen ureter) geçer. Bunlar önden arkaya doğru sırasıyla v. renalis, a. renalis'in 2–3 dalı, ureter ve a. renalis'in bir dalıdır. Bazen ureter'in arkasında a. renalis'in bir dalı ile birlikte v. renalis'in bir dalı da bulunabilir.

Her iki böbreğin iç kenarı (margo medialis) böbrek hilusunun yukarısında gl. suprarenalis, aşağısında ise ureter ile komşuluk yapar.

Üst uçları alt uçlarına oranla daha kalın, daha künt ve birbirine daha yakındırlar. Gl. suprarenalis, üst uca ve biraz da ön yüze doğru oturur. Alt uçları (extremities inferior) üst uçlarına oranla daha küçük, daha ince ve birbirinden daha uzakta bulunurlar. Alt uç, crista iliaca'dan yaklaşık 5 cm yukarıda bulunur [5].

2.1.1. Böbrekleri Saran Kılıflar

Böbreği içten dışa doğru capsula fibrosa, capsula adiposa ve fascia renalis olmak üzere üç kılıf sarar.

Capsula fibrosa: Böbreği saran ince fakat sağlam bu fibröz kılıf, böbreğe parlak bir görüntü verir. Bu kapsül normal bir böbrekten kolayca sıyrılabilir. Capsula fibrosa, hilum renale'ye gelince iki yaprağa ayrılır. Dış yaprak hilum renale'de bulunan yapıların üzerine atlayarak, onların tunica adventitia'sı olarak devam eder. İç yaprak ise hilum renale'den içeri girerek, papilla'lar hariç olmak üzere sinus renalis'in iç yüzünü ve kalikslerin duvarlarını döşer. Capsula fibrosa ile böbrek dokusu arasında tunica subfibrosa denilen ince bir tabaka bulunur. Düz kas lifleri de içeren tunica subfibrosa, sinus renalis'in iç yüzünü de döşer. Sinus renalis'i döşeyen bu bölümde düz kas lifleri daha fazla oranda bulunur ve özellikle papillalar etrafında yoğunlaşarak kas halkaları oluşturur. Tunica subfibrosa böbrek dokusuna sıkıca yapışmasına karşılık, capsula fibrosa'ya gevşek olarak tutunur.

Capsula adiposa (perirenal yağ tabakası): Capsula fibrosa'yı saran zengin yağ dokusudur. Bu yağ tabakasının kalınlığı şahsın şişmanlık durumuna bağlı olarak değişir. Capsula adiposa, böbreğin arka ve yan yüzlerinde daha zengin olmasına karşılık, ön yüzünde az miktarda bulunur. Perirenal yağ tabakası, hilum renale'den geçerek sinus renalis'e girer ve buradaki yapıların arasını doldurur.[4, 5]

Fascia renalis: Karın duvarındaki fasya subserosa'nın capsula adiposa'yı dıştan saran bölümüne, fasya renalis denilir. Fasya subserosa, böbreğin dış kenarı yakınında yoğunlaşır ve iki yaprağa ayrılır. Bu yaprakların birisi böbreğin ön, diğeri ise arka tarafından geçerek mediale doğru uzanır. Fasya prerenalis de denilen ön yaprak, medialde böbrek damarları, v. cava inferior ve aorta'nın önünden geçerek karşı tarafın aynı yaprağı ile birleşir. Fasya retrorenalis de denilen arka yaprak, ön yapraktan daha kalındır. Arka yaprak m. psoas major'un faciası ve fasya prevertebralis ile kaynaşır. Fasya renalis'in iki yaprağı yukarıda kaynaşarak diafragmanın fasyasına, lateralde fasya transversalis'e tutunur. Aşağıda, daha gevşek olarak kaynaşan bu yapraklar, fasya iliaca ile devam ederler. Fasya renalis'den çıkan bir kısım fibröz lifler, corpus adiposum'dan geçerek capsula fibrosa'ya tutunur. Fasya renalis'in arkasında da bir miktar yağ tabakası bulunur. Buna da corpus adiposum pararenale (para renal yağ tabakası) denilir.[5, 6]

2.1.2. Böbrekleri Yerinde Tutan Yapılar

Karın arka duvarında retroperitoneal olarak bulunan böbreklerin üst-arka yüzleri ile diaphragma'ya yaslanmış olmaları nedeniyle inspirasyon-ekspirasyon sırasında 1-2 cm aşağıya yukarıya hareket ederler. Böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlar, fasya renalis ve böbreğin damarlarıdır. Ayrıca capsula adiposa ve pararenal yağ tabakası da böbreklerin karın arka duvarında uygun pozisyonda bulunmasına yardımcı olur [5, 6].

2.1.3. Böbreklerin Kesitsel Yapısı

Böbreği kenarlarından geçen vertikal bir kesitle ikiye ayırdığımızda, renk, fonksiyon ve orijin olarak farklı iki bölümden oluştuğunu gözleriz. Daha açık renkli olan dış kısmına cortex renalis. daha koyu renkli ve çizgili görünümlü iç kısmına medulla renalis denilir. Orta kısmında bulunan ve hilum renale'ye açılan boşluk ise sinus renalis adını alır. Cortex renalis, kökenini nefrojen dokudan alır ve idrar süzen yapılar ihtiva eder. Medulla renalis ise kökenini ureter tomurcuğundan alır ve toplayıcı kanallardan oluşur.

Medulla renalis: Medulla renalis'i, malpighi piramitleri (pyramis renalis) denilen 8-10 adet (bazen 18-20) koni şeklindeki yapı oluşturur. Bu piramitlerin basis pyramidis denilen taban kısımları böbreğin dış yüzüne, papilla renalis denilen tepe kısımları ise sinus renalis'e yönelmiştir. Pyramis renalis'ler birbirlerine değmeyecek şekilde sinus renalis etrafında dizilmişlerdir. Bunların aralarında columnae renalis (Bertin sütunları) denilen kortikal cevher uzantıları bulunur. Üç boyutlu olarak düşünüldüklerinde, bir pyramis renalis'in sadece papilla renalis kısmı hariç olmak üzere, diğer yüzleri tamamen kortikal cevherle sarılıdır. Bir pyramis renalis ve etrafını saran kortikal cevher bölümüne bir böbrek lobu (lobi renalis) denilir. Buna göre bir böbrekte piramit sayısı kadar böbrek lobu bulunur. Yeni doğanlarda

böbreğin dış yüzünde bu lobların sınırlarını belirleyen sığ oluklar görülür. Daha sonra bu oluklar kaybolarak böbreğin dış yüzü, düz bir görünüm alır. Kesitlerde koyu kırmızı renkte olan pyramis renalis'lerin taban kısımlarından kortikal cevhere parmak gibi uzantılar girer. Medullar cevhere ait olan bu uzantılara pars radiata (stria medullaris= Ferrein uzantıları) denilir.

Cortex renalis: Papillalar hariç olmak üzere, pyramis renalis'lerin her tarafını saran böbrek dokusudur. Cortex renalis'in iki bölümü vardır. 6 mm kalınlığındaki birinci bölümü, böbreği bir kabuk gibi sarar. Bu bölüm, capsula fibrosa ile pyramis renalis'ilerin taban kısımları arasında bulunur. İkinci bölüm ise böbrek piramitleri arasında bulunur. Sinus renalis'e kadar uzanan bu ikinci bölüm, kesitlerde pyramis renalis'ler arasında bir sütun şeklinde görülürler. Bunlara columnae renalis denilir. Cortex renalis'in kabuk şeklindeki bölümü incelendiğinde, medullaya ait olan pars radiata ve Cortex renalis'e ait olan pars convoluta olmak üzere, farklı iki bölümden oluştuğu görülür. Kortekste pars radiata, daha koyu renkli ve koni şeklinde sahalar olup, medullar cevherin kortikal cevher içerisine gönderdiği uzantılardır. Pars convoluta ise, iki pars radiata arasında kalan daha açık renkli ve daha karmaşık yapılı sahalaradır. Burada kandan idrarı süzen corpusculum renale denilen yapılar ve idrar kanalcıkları'nın bir kısmı bulunur. Corpusculum renale, küçük kırmızı nokta şeklinde yapılar olarak görülürler. Kandan idrarı süzen damar yumağını (glomerulus) içerirler. Pars radiata ile pars convoluta birlikte, bir böbrek lopçuğunu (lobuli corticalis) oluştururlar.

Sinus renalis: Böbrek, her iki kenarından geçecek şekilde ön-arka yarılmasına ayrıldığında, hilum renale'nin böbrek içinde bir boşlukla devam ettiği görülür. Böbrek şeklinde olan bu boşluğa, sinus renalis denilir. Sinus renalis'de pelvis renalis'in üst bölümü, calices renales, böbrek damarları (a. segmentalis'ler) ve bunlar arasındaki boşlukta da yağ dokusu bulunur [5-7].

2.1.4. Böbreğin Kanal Sistemi (tubulus renalis)

Glomerulus'da süzülen idrar, bir takım kanal sisteminden geçerek, sonunda papilla renalis'deki foramina papillare denilen deliklerden kalikslere dökülür. Süzülmenin başladığı yerden sonlanma yerine kadar olan kanal sistemine tubulus renalis denilir. Tubulus renalis hem köken, hem de fonksiyon bakımından farklı iki bölümden oluşur.

İdrar kanalcıkları: İdrarın kandan süzülerek hazırlanması ile ilgili olup, kökenini nefrogen dokudan alır. Bu kanal sistemi capsula glomerularis (Bowman kapsülü) ile başlar. Bowman kapsülünün içinde glomerulus denilen damar yumağı bulunur. Glomerulus ve bunu saran bowman kapsülüne birlikte corpusculum renale denilir. Her bir böbreğin korteksinin pars convoluta denilen bölümünde yaklaşık 1.250.000 adet corpusculum renale bulunur. Her bir Bowman kapsülünden bir adet idrar kanalcığı başlar. Bu kanallar böbrek dokusunun muhtelif kısımlarında birçok kıvrımlar yaparak uzanır ve sonunda toplayıcı kanallara açılırlar. Seyri esnasında bir takım genişleme ve daralmalar gösteren idrar kanalcıkları, birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Bu bölüme ait kanalcıklarda glomerulusta kandan süzülen idrarın suyu tekrar emilerek kan dolaşımına geçer. Her bir corpusculum renale ve buna ait idrar kanalcığı, kandan idrarı süzen bir birim oluşturur. Nefron denilen bu birimler, her bir böbrekte yaklaşık 1.250.000 adet bulunur.

Toplayıcı kanallar: Kökenini ureter tomurcuğundan alır. Bu kanallar sadece idrarın nakli ile ilgilidirler ve idrar burada herhangi bir değişikliğe uğramaz. İdrar kanalcıkları toplayıcı kanallara açılırlar. Toplayıcı kanallar da birleşerek daha kalın toplayıcı kanalları oluşturur. Sonunda her bir papilla renalis'de bulunan ve sayıları 10 -25 arasında değişen (her böbrekte toplam 116-776) deliklerle (foramen papillare) calix renalis minor'a açılırlar. Toplayıcı kanallar, böbreğin medullasında bulunur [5].

2.1.5. Böbreğin Segmentleri

Böbrek, kan damarlarının dağılım sahasına göre 5 segmente ayrılır. Bunlardan birisi üst kutupta (segmentum superius), birisi alt kutupta (segmentum inferius), ikisi ön yüzün orta kısmında (segmentum anterius superius, segmentum anterius inferius), birisi de arka yüzün orta kısmında (segmentum posterius) bulunur.

2.1.6. Böbreğin Damarları

L₁ –L₂ omurlar seviyesinde aortadan çıkan a. renalis'lerden beslenirler. Böbreklerin pozisyonundan dolayı, sol arter sağ arterden biraz daha yukarıda bulunur. A. renalis'ler böbreğin hacmine göre kalın damarlardır. Bu da, kısa zamanda böbrekten fazla miktarda kanın geçmesini sağlar. Bu damarlar böbreğin hem fonksiyonel damarları, hem de besleyici damarlarıdır. A. renalisler geniş ön ve ince arka dallarına ayrılırlar. Ön dal pelvis renalis ve v. renalis'ler arasında, arka dal ise pelvis renalis'in arkasında seyrederek. Ön dallardan segmental dalların dördü ayrılırken, arka dallardan sadece arkaya giden segmental dal ayrılır. A. segmentalis'ler sinus renalis'de tekrar dallarına ayrılarak calix renalis minor'ların çevresinde columna renalis'lere girerler. Böbrek lobları arasında uzanan bu dallara a. interlobaris denilir. A. interlobaris'ler korteks ve medulla hizasında yan tarafa kıvrılarak iki cevher arasında bir kavis şeklinde uzanırlar. A. arcuata denilen bu arterler, birbirleriyle anastomoz yapmazlar. A. arcuata'lardan dik olarak çıkan ince dallara, böbrek lobçukları arasında uzanmaları nedeniyle a. interlobularis adı verilir. A. interlobularis'lerden yan taraflara uzanan ince dallara arteriola glomerularis afferens denilir. Bunlar capsula glomerularis'in damar kutbundan girerek içeride rete capillare glomerulare denilen kılcal damar yumağını oluştururlar. Bu kılcal damar yumağı, tekrar birleşerek arteriola glomerularis efferens'i oluşturur ve arterin damar kutbundan çıkarak v. interlobularis'e açılır. V. interlobularis de arterleri takip ederek sırasıyla v. arcuata, v. interlobularis, v. segmentalis ve sonuçta v. renalis aracılığıyla v. cava inferior'a açılır. Arteriola glomerulares efferentes, kortekse gelince tekrar kılcal dallara ayrılır. Bu kılcal damarlar kökenini nefrogen dokudan alan idrar kanalcıklarının etrafında rete capillare peritubulare corticale denilen bir ağ oluştururlar. Bu ağdaki kan, konsantre olup yavaş seyrederek. İdrar kanalcığındaki idrar ise fazla dilüedir. Bu nedenle kan idrar kanalındaki suyu tekrar emer. Bu şekilde glomerulustan süzülerek Bowman kapsülüne geçen suyun büyük bir kısmı, bu ağ vasıtasıyla tekrar emilmiş olur. Bu emilme esnasında bir takım maddeler de kan dolaşımına geri döner. Böbreğin medullayı besleyen damarları (fasciculus vascularis [vasa recta]), kısmen arteriola glomerularis efferens'ten, kısmen de a. arcuata'dan çıkar. Bunlar pyramis renalis'in tepesine doğru uzanırlar. Medullar cevheri besleyen bu damarlar venula recta denilen venler aracılığı ile tekrar dönerek v. arcuata'ya açılırlar. A. interlobularis'lerin uç kısmından ayrılan ince dallar böbreğin dış yüzüne doğru uzanırlar. Rr. capsulares denilen bu dalcıklar, böbrek dokusundan çıkarak capsula fibrosa içinde bir ağ oluştururlar. Capsula fibrosa ve capsula adiposa'yı

besleyen küçük dallar, a. suprarenalis, a. lumbalis ve a. testicularis'den gelenler ile anastomoz yaparlar. Bu küçük dallar getirdiği kanı drene eden venlere, v. capsularis denilir. Bu venler venula stellata'lara, bunlar da v. interlobularis'e açılırlar. Böbrek hilusunda a. renalis'den ayrılan bir kısım dallar pelvis renalis, calix renalis ve capsula adiposa'yı besler. Böbrekte arteriovenöz anastomozlar vardır. Bu tür anastomozlar calix renalis'ler civarında, a. ve v. interlobularis'ler arasında, kortikal cevherin ince damarları arasında tespit edilmiştir. Bu anastomozlar sayesinde, herhangi bir nedenle glomerulustan geçemeyen kanın bir kısmı veya tamamı, süzülmezsizin doğrudan venöz sisteme geçebilir. Kalbin pompaladığı kanın yaklaşık 1/4'ü böbrekten geçer, diğer bir deyişle her bir böbrekten dakikada 1.200 ml kan geçer. 24 saatte kandan 180 litre filtrat (yaklaşık vücut ağırlığının iki katından fazla) süzülür. Bunun %99'u geri emilir, geri kalanı da idrar olarak dışarı atılır.

Lenf damarları 3 pleksus oluşturur. Bunlardan birincisi tubulus renalis'lerin çevresinde, ikincisi fasya renalis'in altında, üçüncüsü de corpus adiposum pararenale'de bulunur. Birinci pleksustaki damarlar birleşerek 3-4 ana dal oluşturur. Hilum renale'den çıkarken diğer iki pleksus'un damarları ile birleşirler. Böbrekten çıkan lenf damarları v. renalis'i takip ederek aorta'nın yan tarafındaki nodi lymphatici lumbales'e açılırlar [4, 5].

2.1.6. Böbreklerin Sinirsel İnnervasyonu

Böbreklerin sempatikleri T10-12 ve L1 segmentlerden gelirler. Sempatikler n.splanchnicus minor ve n.splanchnicus imus içinde seyreder. Ganglion coeliacum ve ganglion aorticorenale de sinaps yaparlar. Damarların etrafında oluşan plexus renalis vasıtasıyla böbreğe dağılırlar. Parasempatikler vagus ve nn.splanchnici pelvici (n.erringentes) olmak üzere iki kaynaktan gelirler. Sempatikler damarların düz kaslarına, pelvis ve kaliks'lerin düz kaslarına, tubulus renalis'lere ve jukstaglomerüler apparatus'lara giderler. Parasempatikler pelviste dağılırlar. Duyu lifleri hem sempatikler hem de parasempatikler tarafından taşınırlar [6].

2.2. Böbreklerin İşlevi

Böbreklerin en önemli fonksiyonu, dışarıdan alınan veya vücutta metabolizma sonucu oluşan atıklardan arındırmak, vücut sıvılarının hacim ve bileşimini kontrol etmektir. Vücutta su ve bütün elektrolitlerin, giren (sindirilmeye veya metabolik yapıma bağlı) ve çıkan (atılana veya metabolik tüketime bağlı) miktarları arasındaki denge, önemli ölçüde böbrekler tarafından sağlanır. Böbreklerin bu düzenleyici görevi hücrelerin, değişik aktivitelerini gerçekleştirebilmeleri için gerekli çevrenin sabit tutulmasını sağlar. Böbrekler, en önemli görevlerini plazmayı süzerek filtre eder ve filtrattan vücudun ihtiyacına göre maddeleri değişik hızda uzaklaştırarak yaparlar. Kısaca, böbrekler gerekli maddeleri kana geri döndürürken istenmeyen maddeleri idrarla itrah ederek filtrattan ve dolayısı ile kandan uzaklaştırırlar [8].

Böbreklerin genel özellikleri kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1. Vücut sıvı ve elektrolit dengesinin korunması:
Su, sodyum, potasyum, hidrojen, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum.
2. Metabolik artık ürünlerin atılımı:
Üre, ürik asit, kreatinin.
3. İlaçlar, toksinler ve metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımı
4. Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi:
Renin angiotensin sistemi
Renal prostaglandinler
Renalkallikrein-kinin sistemi
5. Hormon üretimi ve metabolizmasına katkı:
Eritropoietin,
D vitamini
6. Peptit hormonların yıkımı:
İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu.
7. Küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı:
Hafif zincirleri beta2-mikro globülin
8. Metabolik etki:
Glukoneogenez, lipid metabolizması [9].

2.2.1. Glomerüler Filtrasyon

İdrar oluşumu, fazla miktarda sıvının glomerüler kapillerden Bowman kapsülüne filtrasyonu ile başlar. Kapillerlerin pek çoğu gibi, glomerüler kapiller de proteinlere geçirgenliği oldukça azdır, bundan dolayı glomerüler filtrat denen filtrasyon sıvısı esas olarak proteinsizdir ve eritrosit dahil hücresel eleman içermez. Tuzlar ve glukoz, aminoasitler gibi plazma proteinlerine bağlanmayan organik moleküller dahil, plazmanın yapısındaki diğer maddelerin konsantrasyonu, plazma ve glomerüler filtratla aynıdır. Kalsiyum ve yağ asitleri gibi bazı küçük molekül ağırlıklı maddeler kısmen proteinlere bağlı oldukları için serbestçe filtre edilemediklerinden bu genellemenin dışındadır. Hemen hemen plazma kalsiyumunun yarısı ve plazma yağ asitlerinin çoğu proteinlere bağlıdır ve bu bağlı kısımlar glomerüler kapillerden filtre olmaz [8, 10].

2.2.2. Böbrek Tübülleri Tarafından Geri Emilim ve Salgilama

Glomerüler filtrat böbrek tübüllerine girdiği zaman idrar olarak atılmadan önce tübülün birbirini izleyen proksimal tübül, Henle kıvrımı, distal tübül, toplayıcı tübül ve nihayet toplayıcı kanal kısımları boyunca akar. Bu yol boyunca bazı maddeler selektif olarak tübülde kana geri emilir, plazmadaki istenmeyen bazı maddeler tübüleri döşeyen epitel hücreleri tarafından tübül sıvı içerisine sekrete edilir. Sonunda idrar oluşur ve idrardaki bütün maddeler filtrasyon, tübül geri emilim ve tübül salgılamadan oluşan üç ana böbrek işleminin toplamını temsil eder [8].

2.3. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY), glomerüler filtrasyon hızında akut azalma ve nitrojenli atık madde retansiyonu ile karakterize olan bir sendromdur. ABY renal fonksiyonların vücutta üre ve kreatinin gibi nitrojenik artıkların birikmesine neden olacak düzeyde bozulmasıdır. Oligüri (günlük idrar miktarının 400ml'nin altında olması), oliguların ancak yarısında görülür. Daha önceden böbrek fonksiyonu normal olan şahıslarda ABY, genellikle geridönüşümlüdür. Reversibilite, ABY'yi kronik böbrek yetmezliğinden ayıran önemli bir özelliktir. Önceden kronik böbrek parankim hastalığı olanlarda ABY, kronik böbrek yetmezliği zemininde gelişebilir. ABY, temelde yatan hastalığın ağırlığı ve önemli komplikasyonları dolayısıyla yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. ABY'nin birçok nedeni vardır. Tanı ve tedavi açısından etiyolojik faktörleri 3 ana grupta toplamak olasıdır.

1. Prerenal azotemi (Prerenal ABY), %55
2. İntrinsik renal azotemi (İntrinsik renal ABY), %40
3. Postrenal azotemi (Postrenal ABY), %5

2.3.1. Etiyoloji ve Fizyopatoloji

1-Prerenal Azotemi (Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği): Akut böbrek yetmezliklerinin %50–55 ini prerenal azotemiler oluşturur. Bu sendrom, renal hipoperfüzyona karşı oluşan fonksiyonel bir yanıttır. Böbrek kan akımının ve glomerüler filtrasyon basıncının düzeltilmesi ile hızla düzelir. Böbrekte parankim hasarı yoktur. Ancak, hipoperfüzyon şiddetli olursa veya uzun sürerse iskemik renal parankim hasarı ve intrinsik renal azotemi gelişir. Prerenal azotemi hipovolemi, düşük kalp debisi, sistemik vazodilatasyon ve selektif renal vazokonstriksiyon gibi çeşitli hemodinamik bozukluklar sonucunda oluşabilir. Akut böbrek yetmezliğine yol açan hipovolemi nedenleri arasında hemorajiler (cerrahi, travmatik ve gastrointestinal), yanıklar, dehidratasyon, gastrointestinal kayıplar (kusma, diyare ve cerrahi drenaj), renal kayıplar (ilaca veya osmotik etkenlere bağlı aşırı diürez) ve sıvı sekestrasyonu (peritonit, pankreatit, travma, yanık ve ağır hipoalbuminemi) sayılabilir. Prerenal azotemi, intravasküler volümün normal veya artmış olmasına rağmen efektif arteriyel kan volümünün azalması sonucunda da gelişebilir. Düşük kalp debisine yol açan durumlar (myokardial, valvuler, perikardial hastalıklar ve aritmiler) ve sistemik vazodilatasyonun eşlik ettiği durumlar (sepsis, vazodilatör tedavi, anestezi ve anafilaksi) da efektif arteriyel kan volümünü azaltarak prerenal azotemiye neden olabilir. Gerçek hipovolemi, ortalama arteriyel kan basıncını düşürür. Arteriyel ve kardiyak baroreseptörlerin gerginliğini azaltır. Sonuçta, kan basıncını yükseltmek amacıyla bir seri nörohümorale yanıt ortaya çıkar. Bunlar arasında sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin aktivasyonu arginin vasopressin açığa çıkışı ve endotelin sekresyonu sayılabilir. Norepinefrin, angiotensin II, AVF ve endotelin kas, deri ve karın organlarındaki vasküler yatakta vazokonstriksiyona neden olur. Ter bezlerinden tuz kaybını azaltır, susuzluk ve tuz alımını stimüle eder ve böbrekte tuz ve su tutulumunu sağlar. Bu şekilde kalp ve beyin perfüzyonu diğer

organlara göre daha iyi korunmuş olur. Glomerüler perfüzyon ve filtrasyonun devamlılığı bakımından bazı renal yanıtlarda olaya katılır. Afferent arteriyeldeki gerilme reseptörleri perfüzyon basıncındaki azalmaya yanıt olarak arteriolar vazodilatasyonu tetikler (otoregülasyon). Sentezi artan vazodilatör renal prostaglandinler (prostasiklin ve prostaglandin E2 gibi) ve NO özellikle afferent arteriyolü dilate ederler. Angiotensin II, reseptör dansitesinin daha fazla olması nedeniyle efferent arteriyolde daha belirgin vazokonstriksiyon oluşturur. Sonuçta, intraglomerüler basınç korunur ve filtre olan plazma miktarı artar (filtrasyon fraksiyonu). Ancak, ciddi hipoperfüzyon sırasında bu reaksiyonlar yetersiz kalır ve ABY gelişir [10, 11].

2- Renal Azotemi (İntrinsik ABY): Tüm ABY olgularının %35-40'ını oluşturur. Vasküler, glomerüler, tübüler, interstisyel böbrek patolojileriyle uzamış hipoperfüzyonla ve toksinlerle ortaya çıkar.

3-Post Renal ABY : ABY olgularının % 15'ini oluşturur. İdrar yollarının obstrüksiyonu sonucu oluşur.

2.3.2. İskemik Akut Böbrek Yetmezliği

Prerenal azotemi ve iskemik ABY aynı hastalıklara bağlı olarak gelişir. Prerenal azotemiden farklı olarak ABY de böbrek perfüzyonu hızla normale dönmez. Herhangi bir nedene bağlı renal hipoperfüzyon renal otoregülasyon ve nörohümorale savunma mekanizmalarını aşacak kadar şiddetli olursa iskemik ABY oluşur. İskemik ABY'nin en sık rastlanan nedenleri kardiyovasküler cerrahi girişimler, travma, hemoraji, sepsis veya dehidratasyondur. Non-steroid anti-inflamatuar (NSAI) ilaç ve anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörü alan hastalarda ve renovasküler hastalığı olanlarda hafif düzeydeki gerçek veya efektif hipovolemi ABY'ye yol açabilir. Renal hipoperfüzyon ve iskeminin glomerüler filtrasyonun bozulması aşağıdaki olası mekanizmalarla olmaktadır. 1. Glomerüler perfüzyon ve filtrasyonda azalma, 2. Hücreler ve iskemik tübüler epitelyumdan dökülen debrislerin oluşturduğu tübüler obstrüksiyon, 3. glomerüler filtratın iskemik tüp epitelinde geri kaçması (tubular backleak).

Böbrek damarlarındaki nötrofillerin aktivasyonu ve nötrofil aracılı hücre zedelenmesinin de ABY oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Renal vazokonstriksiyon, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyonu azaltarak böbrek oksijenizasyonunu tehlikeye sokar. Renal endotel hücrelerindeki iskemi bu hücrelerin oluşturduğu vasodilatör maddelerin (NO ve PGI₂ gibi) yapımını azaltırken vazokonstriktör maddelerin (endotelin gibi) açığa çıkışına neden olur. Renal hipoperfüzyon renal tubulus hücrelerinde özellikle de proksimal tubulusun düz kısmında (S3 segmenti) ve Henle kulpunun kalın çıkan kolunda iskemiye neden olur. Bu segmentler normal koşullarda bile kortekse göre daha hipoksik olan kortikomedüller bileşken ve dış medüller tabakadan geçerler. Bu özel anatomik yapı söz konusu tubulusları iskemiye duyarlı kılar. Diğer taraftan, yüksek metabolik aktiviteleri [adenozin trifosfat (ATP) ye bağımlı sodyum transportu dolayısıyla] bu kısımların oksijen gereksinimleri fazladır. Proksimal tubulus hücreleri ATP sentezini sadece mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yoluyla yaptıkları ve aneorobik glikolizden ATP sentezleyemedikleri için iskemik zedelenmeye daha duyarlıdır. Sellüler iskemi, enerji metabolizmasında, iyon transportunda ve membran

bütünlüğünde değişikliklere neden olur. ATP deplesyonu, sodyum ve diğer solutlerin aktif transportunda inhibisyon, hücre volüm regülasyonunun bozulması ve hücre şişmesi, hücre iskeletinin bozulması, fosfolipid metabolizması anormallikleri, serbest radikal oluşumu ve membran lipitlerinin peroksidasyonu hücre zedelenmesine yol açan mekanizmalar arasında sayılabilir. Serbest radikallere bağlı hücre zedelenmesi özellikle reperfüzyon ve reoksijenizasyon sırasında görülür. Nekrotik tüp epiteli üre, kreatinin ve diğer nitrojenli artık maddeler gibi çeşitli solütlerin geri kaçışına izin vererek glomerüler filtrasyonu etkisiz kılar. Ayrıca, nekrotik tüp epiteli lümen içine dökülerek idrar akımını engeller, intratübüler basıncı artırır ve glomerüler filtrasyonu daha fazla azaltır. Epitel hücre zedelenmesi tubuloglomerüler feedback olayı ile vazokonstriksiyona neden olur. Proksimal tübülüsteki reabsorbsiyonun bozulması nedeniyle distale daha fazla ulaşan tuz (olasılıkla klorid), distal tubulusun makula densa'sındaki özelleşmiş hücreler tarafından algılanır ve bitişiğindeki afferent arteriyolün vazokonstriksiyonuna neden olarak glomerüler perfüzyonu ve filtrasyonu daha fazla azaltır.

2.3.3. Akut Böbrek Yetmezliğinin Patolojisi

İskemik akut tubuler nekrozda nefron boyunca çeşitli noktalarda fokal tübüler nekroz, bazal membranlarda rüptür (tübüloreksis) ve tüp lümeninin silindirlerle tıkanması karakteristik bulgulardır. Proksimal tubulusun S3 segmenti ile Henle kulpunun çıkan kolu, zedelenmeye en yatkın tübüler yapılardır. Fokal nekrotik lezyonlar, ayrıca distal tubulusta da oluşabilir. Eozinofilik hyalin ve pigmente granüler silindirler özellikle distal tubulus ve kollektor kanallarda oluşurlar. Bu silindirler Tamm-Horsfall proteini, hemoglobin, myoglobulin ve diğer plazma proteinlerinden oluşur. Akut tübüler nekrozda (ATN) görülen diğer bulgular arasında interstitiel ödem, lökosit infiltrasyonu, vasa recta'larda dilatasyon ve iyileşme sürecinde epiteliyal regenerasyona ilişkin değişiklikler sayılabilir [11].

2.4. İskemik ve Hipoksik Zedelenme

İskemi klinik'te hücre zedelenmesinin en sık görülen tipidir. Genellikle belirli dokuların damar yatağında kan akımının azalmasından dolayı ortaya çıkar. Glikolitik enerji üretiminin devam edebildiği hipoksinin aksine (her ne kadar oksidatif yollardan daha az etkili ise de), iskemi glikoliz için gerekli maddelerin salınmasına olanak sağlar. Sonuç olarak, iskemik dokularda anaerobik enerji üretimi de yeterli maddelerin tükenmesi veya normalde kan akımı ile temizlenen metabolitlerin birikimiyle glikolizin engellenmesinden sonra durur. Sonuçta, iskemi dokuları hipoksinin zedelediğinden daha çabuk zedeler. Hipoksinin ilk etkisi hücrenin aerobik solunumu yani mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyon üzerinedir oksijen basıncının azalması sonucu hücre içi ATP üretimi belirgin olarak azalır. ATP azalmasının hücre içindeki birçok sistemler üzerinde yaygın etkisi olur. Plazma membranının ATP enerjili "sodyum pompası"nın aktivitesi azalır. Bunu, sodyumun hücre içinde birikimi ve potasyumun hücre dışına geçişi izler. Sodyum eriğinin net artışı, suyun izoosmotik artışı ile birlikte olup akut hücresel şişme oluşturur. Bu şişme, inorganik fosfatlar, laktik asit ve pürin nükleozitleri gibi diğer metabolitlerin birikimi ile artan osmotik yükü daha da artır.

ATP'de azalma ile birlikte fosfofruktokinaz enzimini uyaran adenozin monofosfatta artma nedeniyle anaerobik glikoliz artar. Glikojenden ATP üretimi ile

hücresinin enerjisini temin etme amaçlı olan bu yolun uyarılması hızla glikojen depolarının tükenmesine yol açar.

Bu durum, histolojik olarak karbonhidratların boyanmasının azalması ile gösterilebilir. Artan glikoliz de, fosfat esterlerinin hidrolizi ile laktik asit ve inorganik fosfatların birikimine neden olur, böylece hücre içi pH azalır. Azalan pH ve ATP seviyeleri ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılmasına ve polizomların monozomlara ayrışmasına neden olur. Bu durum protein sentezinde azalma ile sonuçlanır. Hipoksi düzelmez ise, mitokondrial fonksiyonun daha da kötüleşmesi ve membran permeabilitesinin artması daha fazla morfolojik bozulmaya neden olur. Hücre iskeleti dağılırken, mikrovilluslar gibi ultrastrüktürel özellikler kaybolur ve hücre yüzeyinde "kabarcıklar" oluşur, mitokondriler, endoplazmik retikulum ve gerçekte tüm hücreler osmotik regülasyonun kaybından dolayı çoğunlukla şişmiş görülür. Eğer oksijen eski haline dönerse tüm yukarıdaki bozukluklar reverzibldir. Bununla beraber eğer iskemi devam ederse irreversibl zedelenme gelişir [12].

2.4.1. İskemi/ Reperfüzyon Zedelenmesi

Eğer hücreler geridönüşümlü olarak zedelenirse, kan akımının düzelmesi hücreyi iyileştirebilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, iskemik fakat yaşayabilen dokularda kan akımının düzeltilmesi, aksine zedelenmeyi hızlandırarak şiddetlendirir [13]. Akut renal iskemik hasarın epitel hücrelerinde ve özellikle proksimal tubul epitelinde önemli yapısal değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir [14-16]. Sonuç olarak, dokular iskemik olayın sonunda geridönüşümsüz zedelenmiş hücrelere ek olarak hücre kaybını sürdürür. İskemi/reperfüzyon zedelenmesi olarak adlandırılan zedelenme klinik olarak önemli bir olaydır. Özellikle myokardial ve serebral enfarktüslerde doku hasarına katkıda bulunur ancak aynı zamanda da tedaviyi değiştirmeye yol açar. Tam olarak mekanizmaları açık olmamakla birlikte iskemik dokuların yeniden kanlanmasının daha fazla hasar oluşturabilmesi şöyle açıklanır.

Kan akımının yeniden temini ile etkilenen hücreler henüz kendi iyonik çevrelerini tam olarak düzeltmemiş iken yüksek konsantrasyondaki kalsiyumla karşı karşıya kalır. Artan hücre içi kalsiyum hücre bütünlüğünün kaybına neden olur. Zedelenmiş hücrelerin yeniden kanlanması iltihabı hücrelerin lokal olarak yeniden gelmesini artırır. Bu hücreler membran hasarı yansın mitokondrial permeabilite geçişini biraz daha arttıran yüksek seviyelerde oksijen kaynaklı reaktif türevleri serbest bırakır. Etkilenmiş fakat henüz yaşayan hücrelerde mitokondri hasarı tam olmayan oksijen azalmasını ve böylece serbest radikal türevlerinin üretimini artmasını sağlar. Ayrıca iskemik olarak zedelenen hücrelerde antioksidan savunma mekanizmaları da etkilenmiştir.

2.5. Serbest Radikalle Oluşan Hücre Zedelenmesi

Serbest radikaller dış yörüngelerinde çiftleşmemiş tek bir elektron bulunan kimyasal türevlerdir. Bu gibi kimyasal durumlar son derece değişken olup kolayca inorganik ve organik kimyasallarla reaksiyona girerler. Hücrelerde oluştuğu zaman özellikle nükleik asitler ve yanı sıra çeşitli membran molekülleri ile etkileşerek onları parçalar. Serbest radikaller ayrıca otokatalitik reaksiyonları başlatır. Serbest radikallerle reaksiyona giren moleküller sıra ile serbest radikallere dönüşerek hasar

zincirini ilerleterek yayarlar. Organizmada serbest radikallerin rol oynadığı olayların en önemlilerinden biri, son yıllarda birçok hastalığın fizyopatolojisinden sorumlu tutulan iskemi reperfüzyon hasarıdır. İskemi reperfüzyon hasarı, farklı organ ve sistemlerde farklı durumlarda yaşanır ve bir takım biyokimyasal süreçleri başlatır.

Serbest radikallerin hücre içerisinde oluşturabildiği olaylar şunlardır:

Normal fizyolojik olaylar sırasında oluşan redüksiyon-oksidasyon (redoks) reaksiyonları. Normal solunum esnasında, örneğin, mitokondrilerde moleküler oksijen su oluşturmak için dört elektronun ilavesi ile birbiri ardına indirgenir. Bu olayda az miktarda toksik ara türevler meydana gelir; bunlar, süperoksit radikalleri (OH_2), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve OH^\cdot 'ı kapsar. Ayrıca, bazı hücre içi ksantin oksidaz gibi oksidazlar aktivitelerinin sonucunda direkt olarak süperoksit radikalleri oluşturur. Bakır ve demir gibi değişimli metaller de hücre içi bazı reaksiyonlar sırasında serbest elektron alıp vererek Fenton reaksiyonunda olduğu gibi serbest radikal oluşumunu katalize eder

Çeşitli hücre tiplerinde normal olarak sentezlenen önemli bir kimyasal mediyatör olan NO, serbest radikal olarak etki edebilir veya son derece reaktif nitrit türevlerine dönüşebilir.

Serbest radikaller aracılığı ile gelişen hücre zedelenmesinde özellikle üç reaksiyon ilgilidir.

1-Membranların lipit peroksidasyonu: Membranda çift bağlı poliansatüre lipitler oksijen türevi serbest radikallerin etkisi ile kolayca zedelenir. Lipit-radikal etkileşimleri değişken olan peroksitleri oluşturarak otokatalitik zincir reaksiyonları meydana gelir.

2-DNA parçalanması: Timinle serbest radikal reaksiyonları nükleer ve mitokondrial DNA'da tek-iplik kırılmaları oluşturur. Bu gibi DNA hasarı hem hücre ölümünü hem de hücrelerin malin değişiminde rol alır.

3-Proteinlerin çapraz bağlanması: Serbest radikaller sülfidril aracılı protein çapraz bağları oluşturarak parçalanmanın artmasına veya enzimatik aktivitenin kaybına neden olur. Serbest radikal reaksiyonları direkt olarak polipeptit parçalanmasına da yol açabilir.

Serbest radikal oluşumu, kimyasal ve radyasyon zehirlenmesi, solunum, rutin hücresel aktiviteler ve mikrobiyolojik savunmada da yer alır. Serbest radikallerin değişken tabiatlı ve kendiliğinden yok olması bir şanstır; örneğin süperoksit, su varlığında hızla oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüşür. Bununla beraber, hücrelerde serbest radikalleri inaktive eden birçok enzimatik ve enzimatik olmayan sistemler de gelişir [12]. Böbrek iskemi reperfüzyon hasarı klinik önemi ve görülme sıklığı dolayısıyla üzerinde yoğun olarak çalışılan bir konudur [1, 17]. Bununla birlikte hasarın patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. En çok oksijen serbest radikallerinin iskemi reperfüzyon hasarına sebep olduğu üzerinde durulmaktadır [15, 18, 19].

2.6. Nitrik Oksit (NO)

Günümüzde nitrik oksitin böbrek gelişimi, afferent ve efferent renal sinir aktivitesi, renal hemodinamikler, eksreksiyon, böbrek hasarı ve patolojilerindeki önemi üzerine bir çok çalışma yapılmaktadır [20-22]. Böbrek de iskemi-reperfüzyon sırasında böbrek fonksiyonlarının korunmasında, artmış nitrik oksit düzeylerinin büyük rolü olduğu bildirilmiştir. Son yıllardaki çalışmalar, nitrik oksitin arteriyel basınç ve renal fonksiyonlarda akut ve uzun vadeli bir regülasyon rolü oynadığını göstermektedir. L-Arginin bu maddenin prekürsörüdür. Endotelden kaynaklanan nitrik oksit, bütün vücut damarlarının endotelinden salgılanan ve damar direncini azaltan bir otokoiddir. Nitrik oksit oluşumunu önleyici nitrik oksit sentez inhibitörleri kullanılırsa arteriyel basınç ve periferik vasküler dirençte artma meydana gelmektedir. Bunun sonucu böbrekte kan akımı düşer bu durum renal damarlarda diğer damarlara nazaran daha çok nitrik oksit üretilmesine bağlanır. Nitrik oksit, aynı zamanda renal ekskretuar fonksiyonun uzun vadeli regülasyonunda da önemli rol oynar. Natriüretik etkisi de vardır. Nitrik oksit olmaması halinde sodyum dengesini muhafaza etmek için hipertansiyon oluşturmaktadır. Nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile angiotensin II de artmaktadır. Bazal nitrik okside bağlı dilatasyon azalırsa kan basıncı artar [8, 11].

2.7. Böbrek Fonksiyon Testleri

Fonksiyon gören böbreği değerlendirmede renal plazma ve kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve filtrasyon fraksiyonu gibi yöntemler kullanılabilir. Ancak en uygun yol GFR'nin değerlendirilmesidir. Renal plazma ve kan akımı daha çok klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır.

Klinik pratikte böbreklerin fonksiyonlarının değerlendirilmesi GFR'in hesaplanması yada daha basit testlere dayalı olarak GFR'nin tahmini ile yapılır. Bunun için ideal olan maddenin kana sabit bir hızla girmesi (endojen yada eksojen), ekstrasellüler sıvıda serbestçe dağılması, proteine bağlanmaması, glomerülden serbestçe filtre olması, renal metabolizmasının, tübüler reabsorbsiyonun ve sekresyonun olmaması ve ekstra renal degradasyonunun yada eliminasyonunun olmaması gereklidir. Bu özellikleri taşıyan, ayrıca klinik pratikte kullanılabilmesi için yöntemin ucuz, güvenilir, kesin olması ve kandaki diğer bileşiklerle etkileşime girmemesi ve kendisinin GFR üzerinde herhangi bir etkisinin olmaması gereklidir. Bu değerlendirme, basitten karmaşığa doğru, serum üre (BUN) ve kreatinin değerleri, yaşa göre hesaplanmış kreatinin klirensi, kreatinin klirensi, sintigrafik yöntemler ve inülin klirensi ile yapılabilir.

2.7.1. Üre (BUN)

Birçok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucu vermektedir. Bu nedenle üre ve BUN arasındaki ilişkinin bilinmesi önemlidir. Bu ilişki: $\text{Üre} = \text{BUN} \times 2.14$ olarak formüle edilir. Üre molekül ağırlığı 60 olan ve karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenen bir maddedir. Kan BUN düzeyleri laboratuardan laboratuara değişmekle birlikte 10-21 mg/dl'dir. Karaciğerde sentezlendiği ve tübüler reabsorbsiyonu da olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olmadan da kan BUN düzeylerinde değişimler

olabilmektedir. Artmış protein alımı, amino asid infüzyonu, gastrointestinal sistem kanaması, her türlü katabolik durumlar ile kortikosteroid yada tetrasiklin kullanımı artmış BUN düzeylerine yol açabilmektedir. Protein eksikliği (ciddi malnütrisyon, çölyak hastalığı, nefrotik sendrom), herhangi bir nedenle oluşmuş akut yada kronik ağır karaciğer hastalığı gibi durumlarda kan BUN düzeyleri düşük çıkabilmektedir.

2.7.2. Kreatinin

Pratikte serum kreatinin düzeyi renal fonksiyonları değerlendirmede üreye göre daha değerlidir. Kreatinin kas metabolizmasının sonucunda kreatinden oluşur ve yapım oranı kas kitlesi ile yakından ilgilidir. Sağlıklı bir insanda kreatininin tübüler sekresyonu %10-15'tir, ilerlemiş böbrek yetmezliğinde bu oran % 40'lara kadar çıkabilir. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klirens hesaplaması, gerçek GFR'den bu oranlarda daha yüksek çıkacaktır [9].

2.7.3. Cystatin C:

122 aminoasitten oluşan düşük molekül ağırlıklı sistein proteinaz inhibitörü bir proteindir . Tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilir ve üretim hızı, inflamatuvar koşullardan etkilenmez. Glomerullerce filtre edildiği için glomerüler filtrasyon hızını göstermekte alternatif ve yararlı yeni bir marker olarak kabul edilmektedir. GFR yi göstermede etkin bir alternatif olarak son zamanlarda sunulan bir markerdir. Cystatin C düşük molekül ağırlığı ve pozitif yükü dolayısıyla glomerul membranından kolayca filtre edilir ve proksimal tübül hücrelerince reabsorbe edilerek burada katabolize edilir [23]. Kreatininin aksine renal tübülden sekrete edilmez [24]. Cystatin C'nin glomeruller tarafından direkt olarak filtre edildiği, proksimal tübüler hücrelerce geri emilip sonra metabolize olduğunu bildirilmiştir [25].

2.7.4. İdrarda Elektrolitler

Renal fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde spot idrarda bakılan sodyumun 20 mEq/l'nin altında olması prerenal nedenlere, üstünde olması prerenal dışındaki akut böbrek yetmezliklerine yada kronik renal hasara işaret eder. Bu ayrımın daha sağlıklı yapılabilmesi için fraksiyone sodyum ekskresyonu (FeNa) hesaplanabilir. Normal koşullarda FeNa % 1'in altındadır. Prerenal akut böbrek yetmezliğinde FeNa % 1'in altında, diğer bütün renal fonksiyon bozukluklarında (akut yada kronik) % 1'in üzerindedir. Hesaplama su formülle yapılır: $FeNa (\%) = \frac{(idrara\ Na \times plazma\ kreatinin)}{(idrara\ kreatinin \times Plazma\ Na)} \times 100$ Ayrıca diüretik kullanmayan bir hastada günlük atılan total Na miktarı o gün diyetle alınan tuz miktarına eşittir [10].

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Bakım ve Kullanım Kurulu'na sunuldu ve etik onay alındıktan sonra cerrahi işlemler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney hayvanları ünitesinde gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizler Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı ve daha sonra istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.1. Deney Düzenegi ve Deney Grupları

Deneyde 36 adet 350-450 gr ağırlığında Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Deney öncesi tüm denekler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney hayvanları ünitesinde 12 saat gece, 12 saat gündüz aydınlatması yapılan odada tel kafes içerisinde, 22 +/- 3°C sıcaklığında saklandı ve tüm denekler standart yem ve suyla beslendi. Toplam 36 hayvan 6'şarlı 6 gruba ayrıldı ve kafeslendi. Deneklere intraabdominal 10 mg/ kg xylazine HCl (Alfazyne %2, Alfasan int. B.V.), 50 mg/kg ketamin HCl (Alfamine %10, Alfasan int. B.V.) ile anestezi uygulandı. Deneklerin karın tüyleri traşlanıp insizyon bölgesi %10 luk (a/h) polivinilpirolidon iyot kompleksi (Polyad, Drogan) uygulanarak temizlendi. Orta hat laparatomisi yapıldı. Grup I ye ait deneklere tek taraflı nefrektomi yapıldı. Grup IV e ait deneklerde tek taraflı nefrektomi ve denervasyon yapıldı. Grup II, III, V, VI ye ait deneklerin sol böbrek damarları expoze edildi ve non travmatik clamp takılarak geçici iskemi oluşturuldu. Clamp takıldıktan sonra böbrekte renk değişimi gözlemlendi. Grup II ve V ya 30 dakikalık ve grup III, VI ye 60 dakikalık iskemi uygulandıktan sonra klempler kaldırıldı ve reperfüzyondan sonra böbrek renginin geri döndüğü gözlemlendi. İskeminin uygulandığı süre içerisinde batın bölgesi üzerine serum fizyolojikle ıslatılmış tampon konularak bölge korundu. Cerrahi işlemler sırasında eksilen kan ve sıvı miktarını dengelemek için tüm deneklerin cilt altına serum fizyolojik uygulandı.

Grup I - Bu gruptaki sıçanlara abdominal orta hat kesisi yapıldı. Sağ böbreğe ait arter ve ven ekspozite edildikten sonra 3/0 ipekle bağlanarak bu böbrek çıkarıldı. Laparotomi insizyonu kas 3/0 katküt, deri 3/0 ipek ile dikilerek kapatıldı.

Grup II - Bu gruptaki sıçanlara abdominal orta hat kesisi yapıldı. Sağ böbreğe ait arter ve ven ekspozite edildikten sonra 3/0 ipekle bağlanarak bu böbrek çıkarıldı. Sol renal artere bulldog clamp yerleştirilerek 30 dakika iskemi uygulandı. İskemiden sonra laparotomi insizyonu kas 3/0 katküt, deri 3/0 ipek ile dikilerek kapatıldı.

Grup III - Bu gruptaki sıçanlara abdominal orta hat kesisi yapıldı. Sağ böbreğe ait arter ve ven ekspozite edildikten sonra 3/0 ipekle bağlanarak bu böbrek çıkarıldı. Sol renal artere bulldog clamp yerleştirilerek 60 dakika iskemi uygulandı. İskemiden sonra laparotomi insizyonu kas 3/0 katküt, deri 3/0 ipek ile dikilerek kapatıldı.

Grup IV - Bu gruptaki sıçanlara abdominal orta hat kesisi yapıldı. Sağ b6reğe ait arter ve ven ekspozede edildikten sonra 3/0 ipekle bağlanarak bu b6brek çıkarıldı. Sol b6breğe ait arter ve ven dikkatlice iskeletize edildi. Renal arter boyunca uzanan sinirler arter ve ven arasındaki bağ dokusu soyulmak suretiyle kesildi. Fasya renalis soyularak uzaklaştırıldı. Fiziki renal denervasyon, sol b6breğe ait damarlar etrafındaki bağ dokusu ve fasya renalis soyularak ve arter boyunca uzanan sinirler kesilerek gerçekleştirildi. Denervasyondan sonra laparotomi insizyonu kas 3/0 katküt, deri 3/0 ipek ile dikilerek kapatıldı.

Grup V - Bu gruptaki sıçanlara abdominal orta hat kesisi yapıldı. Sağ b6breğe ait arter ve ven ekspozede edildikten sonra 3/0 ipekle bağlanarak bu b6brek çıkarıldı. Sol b6breğe ait arter ve ven dikkatlice iskeletize edildi. Renal arter boyunca uzanan sinirler arter ve ven arasındaki bağ dokusu soyulmak suretiyle kesildi. Fasya renalis soyularak uzaklaştırıldı. Fiziksel renal denervasyon, sol b6breğe ait damarlar etrafındaki bağ dokusu ve fasya renalis soyularak ve arter boyunca uzanan sinirler kesilerek gerçekleştirildi. Bu b6breğe ait artere bulldog clamp takılarak 30 dakika iskemi uygulandı ve deklempe edildi. Laparotomi insizyonu kas 3/0 katküt, deri 3/0 ipek ile dikilerek kapatıldı.

Grup VI - sıçanlara abdominal orta hat kesisi yapıldı. Sağ b6breğe ait arter ve ven ekspozede edildikten sonra 3/0 ipekle bağlanarak bu b6brek çıkarıldı. Sol b6breğe ait arter ve ven dikkatlice izole edildi. Renal arter boyunca uzanan sinirler arter ve ven arasındaki bağ dokusu soyulmak suretiyle kesildi. Fasya renalis soyularak uzaklaştırıldı. Renal denervasyon, sol b6breğe ait damarlar etrafındaki bağ dokusu ve fasya renalis soyularak ve arter boyunca uzanan sinirler kesilerek gerçekleştirildi. Bu b6breğe ait artere bulldog clamp takılarak 60 dakika iskemi uygulandı ve deklempe edildi. Laparotomi insizyonu kas 3/0 katküt, deri 3/0 ipek ile dikilerek kapatıldı.

Cerrahiden sonra denekler 22 +/- 3°C sıcaklıktaki, 12 saat gece, 12 saat gündüz aydınlatması yapılan odada bulunan metabolik kafeslere yerleştirildi.

I. gruptaki deneklerden nefrektomiden sonraki birinci saatte kuyruktan kan alındı. Laparatomiden sonra 24 saatlik idrar toplandı ve ardından eter anestezisi altında laparotomi insizyonu açıldı aortadan incelemeler için gerekli kan alınarak denekler sakrifiye edildi.

II. gruptaki deneklerden bir saatlik reperfüzyonun ardından kuyruktan kan alındı. Reperfüzyondan sonra 24 saatlik idrar toplandıktan sonra laparotomi insizyonu açıldı aortadan incelemeler için gerekli kan alınarak denekler sakrifiye edildi.

III. gruptaki deneklerden bir saatlik reperfüzyonun ardından kuyruktan kan alındı. Reperfüzyondan sonra 24 saatlik idrar toplandıktan sonra laparotomi insizyonu açıldı aortadan incelemeler için gerekli kan alınarak denekler sakrifiye edildi.

IV. gruptaki deneklerden denervasyondan sonraki birinci saatte kuyruktan kan alındı. Denervasyondan sonra 24 saatlik idrar toplandıktan sonra laparotomi insizyonu açıldı aortadan incelemeler için gerekli kan alınarak denekler sakrifiye edildi.

V. gruptaki deneklerden bir saatlik reperfüzyonun ardından kuyruktan kan alındı. Reperfüzyondan sonra 24 saatlik idrar toplandıktan sonra laparotomi

insizyonu açıldı aortadan incelemeler için gerekli kan alınarak denekler sakrifiye edildi.

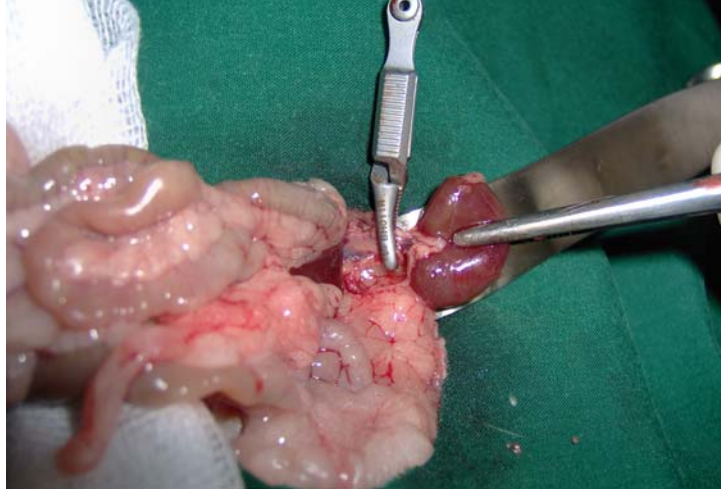
VI. gruptaki deneklerden bir saatlik reperfusyonun ardından kuyruktan kan alındı. Reperfusyondan sonraki 24 saatlik idrar toplandıktan sonra laparotomi insizyonu açıldı aortadan incelemeler için gerekli kan alınarak denekler sakrifiye edildi.



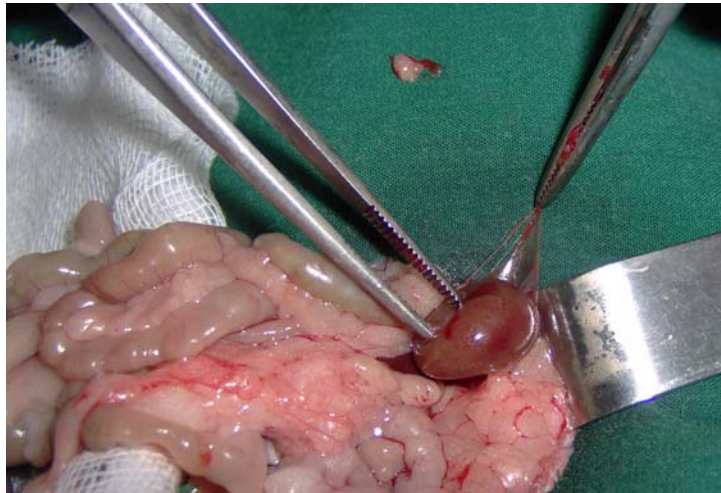
Resim1: Anestezi uygulanışı.



Resim2: Deneklerin karın tüylerinin kesilip insizyon bölgesinin temizlenmiş hali.



Resim3: Kalan böbreğin klempe edilişi.



Resim4: Fasya renalis'in soyularak uzaklaştırılışı.

3.2. Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri

Grup I deki deneklerden nefrektomiden sonraki 1. ve 24. saatte, grup II, III, V, VI deki deneklerden reperfüzyondan sonraki 1. ve 24. saatte, grup IV deki deneklerden denervasyondan sonraki 1. ve 24. saatte jelli vacutainer biyokimya tüplerine alınan kanlar 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar önceden numaralandırılmış ependorflar içerisine konularak ivedilikle -20° C de analiz gününe kadar donduruldu.

3.2.1. Serum ve İdrar Kreatinin Analizi

Serum ve idrar kreatinin düzeyleri “rate-blanked and compensated” Jaffe yöntemi ile orijinal Roche kitleri kullanılarak, Moduler PP otoanalizatöründe (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim) ölçüldü. Serum BUN düzeyi, kinetik UV yöntemi ile moduler PP otoanalizatöründe ölçüldü. Elde edilen kreatinin ve BUN düzeyleri mg/dl cinsinden hesaplandı.

3.2.2. Serum ve İdrar Elektrolitlerinin Analizi (Na, K, Cl Analizi)

Serum ve idrarda sodyum, potasyum ve klor elektrolitleri ölçümü “ion selektif elektrot” yöntemi ile, orijinal Roche kitleri kullanılarak, Moduler PP otoanalizatöründe (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim) ölçüldü. Elde edilen Na, K, Cl düzeyleri mEq/L cinsinden hesaplandı.

3.2.3. Serum Cystatin C Analizi

Serum cystatin C düzeyleri nefelometrik yöntemle, Dade Behring’e ait ticari kitler kullanılarak BN II nefelometre cihazında (Dade Behring, Marburg, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mg/L cinsinden hesaplandı.

3.2.4. Serum Nitrik Oksit Analizi

Serum nitrik oksit düzeyleri Calbiochem (Kat.No: 482650) marka kit kullanılarak spektrofotometrik olarak Griess yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen sonuçlar µmol/L cinsinden hesaplandı.

3.2.5. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) Hesaplanması:

Glomerüler filtrasyon hızı aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{Kreatinin klirens formülü} = \frac{\text{İdrar Kreatinin Konsantrasyonu} \times \text{İdrar volümü}}{\text{Plazma Kreatinin Konsantrasyonu} \times \text{zaman}}$$

3.2.6. Fraksiyonel Sodyum İtrahi (FENa)

Fraksiyonel sodyum itrahi aşağıdaki formülle hesaplandı

$$\text{FENa}(\%) = \frac{\text{İdrar Na konsantrasyonu} \times \text{Plazma kreatinin konsantrasyonu}}{\text{Plazma Na konsantrasyonu} \times \text{İdrar kreatinin konsantrasyonu}} \times 100$$

3.2.7. Sodyum Ekskresyon Değeri

Sodyum ekskresyon değeri aşağıdaki formülle hesaplandı

$$\text{UNaV} = \text{İdrar sodyum konsantrasyonu} \times \text{dakikadaki idrar hacmi (UFR)}$$

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama (+/-) standart sapma şeklinde gösterildi. Aynı grup içindeki parametrelerin karşılaştırılmasında Wilcoxon, farklı grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS (versiyon 11.0) programı kullanılarak yapıldı ve anlamlılık düzeyi tüm testler için 0,05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmamıza yönelik ölçümlerin tüm sonuçları tablo 1-25 da gösterilmiştir

Tablo 1 : nefrektomi+30dkiskemi, nefrektomi+60dkisk, nefrektomi+denervasyon, nefrektomi+denervasyon+30dkiskemi, nefrektomi+denervasyon+60dkiskemi gruplarının nefrektomi grubuyla karşılaştırılması.

* nefrektomi grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

ortalama	nefrektomi	Nefrektomi 30dk iskemi	Nefrektomi 60 dk iskemi	Nefrektomi denervasyon	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
S.BUN 1 (mg/dl)	25±2	30±2*	36±1*	33±3*	36±3*	40±4*
S.BUN24.(mg/dl)	26±3	52±25*	77±30*	32±21	78±31*	110±29*
S.CRE1. (mg/dl)	0,38±0,05	0,64±0,07*	0,7±0,08*	0,5±0,07*	0,7±0,1*	0,81±0,07*
S.CRE.24(mg/dl)	0,52±0,06	0,8±0,3*	1,3±0,6*	0,5±0,09	1,2±0,6*	1,8±1*
S.NA1. (mEq/L)	135±2	135±2	133±1	134±2	135±1	132±2
S.NA24. (mEq/L)	140±3	137±4	138±1	139±2	140±3	138±2
S.K.1 (mEq/L)	5,5±0,7	6,6±0,6*	5,6±0,3	5,2±0,3	6±0,3	6±0,8
S.K.24 (mEq/L)	5,1±0,7	4,9±0,2	4,4±0,2*	4,6±0,2	4,9±0,6	4,9±0,7
S.CL.1 (mEq/L)	95±1	97±2	92±2*	94±1	93±1	93±2
S.CL.24 (mEq/L)	98±2	99±3	97±1	98±1	97±3	98±7
NO 1. (mmol/L)	336±111	326±119	313±89	337±200	520±129*	539±129*
NO 24 (mmol/L)	108±38	131±24	98±24	226±186	367±150*	402±260*
U.CRE24(mg/dl)	71±14	63±22	35±15*	85±21	34±10*	31±15*
U.NA.24(mEq/L)	59±29	30±12	23±5	31±22	34±15	45±32
U.K.24 (mEq/L)	135±20	118±37	85±11*	149±37	79±13*	87±35*
U.CL.24(mEq/L)	62±35	23±12	16±4*	38±29	26±16	23±27
U.VOL. (cc/ml)	15±3	14±4	20±3	11±5	14±6	12±2
GFR (ml/dk)	1,4±0,5	0,8±0,3	0,5±0,4*	1,2±0,5	0,4±0,3*	0,19±0,14*
UFR (ml/dk)	0,01±0,002	0,009±0,002	0,01±0,002	0,008±0,004	0,009±0,004	0,008±0,002
FeNa24 %	0,3±0,2	0,3±0,1	0,8±0,6	0,15±0,12	1,09±1,01	1,4±0,9*
UNaV (mEq/dk)	0,6±0,3	0,3±0,1	0,3±0,09	0,2±0,1	0,3±0,2	0,4±0,3

Tek böbrekte otuz dakika iskemi-reperfüzyon hasarının böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin anlaşılması için, tek taraflı nefrektomi grubu ve tek taraflı nefrektomi+30dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığında S.NA1., S.NA24., S.K.24, S.CL.1, S.CL.24, U.CRE24, U.NA.24, U.K.24, U.CL.24, U.VOL., GFR, UFR, NO1., NO24, FeNa24, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. S.BUN 1 (25-30), S.BUN 24. (26-52), S.CRE1. (0,38-0,64), S.CRE.24 (0,52-0,8), S.K.1 (5,5-6,6) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+30 dk iskemi grubunda anlamlı artış gözlendi(Tablo1, Tablo14-25).

Tek böbrekte iskemi süresinin uzatılmasının atmış böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin anlaşılması için, tek taraflı nefrektomi ile tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığında S.NA1., S.NA24., S.K.1, S.CL.24, U.NA.24, U.VOL, UFR, NO 1., NO 24, FeNa24, UNaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi.S.BUN 1 (25-36), S.BUN 24 (26-77), S.CRE1.(0,38-0,7), S.CRE.24 (0,52-1,35) değerlerinde tek taraflı nefrektomi-60 dk iskemi grubunda anlamlı artış gözlenirken, S.K.24 (5,1-4,4), S.CL.1 (95-92), U.CRE24 (71-35), U.K.24 (135-85), U.CL.24 (62-16), GFR (1,4-0,51) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi grubunda anlamlı azalma gözlendi(Tablo1, Tablo14-25).

Tek böbrekte denervasyonun böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin anlaşılması için, tek taraflı nefrektomi ile tek taraflı nefrektomi+denervasyon uygulanan grup karşılaştırıldığı zaman S.BUN 24., S.CRE.24, S.NA1., S.NA24., S.K.1, S.K.24, S.CL.1, S.CL.24, U.CRE24, U.NA.24, U.K.24, U.CL.24, U.VOL., GFR, UFR, NO 1., NO 24, FeNa24, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. S.BUN1 (25-33), S.CRE1.(0,38-0,53) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon grubunda anlamlı artış gözlendi(Tablo1, Tablo14-25).

Tek taraflı nefrektomi ile tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığı zaman S.NA1., S.NA24., S.K.1, S.K.24, S.CL.1, S.CL.24, U.NA.24, U.CL.24,U.VOL., UFR,, FeNa24, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. S.BUN 1 (25-36), S.BUN 24. (26-78), S.CRE1. (0,38-0,77), S.CRE.24 (0,52-1,2), NO 1 (336-520), NO24 (108-367) değerlerinde tek taraflı nefrektomi-denervasyon+30+dk iskemi grubunda anlamlı artış gözlenirken, U.CRE24 (71-34), U.K.24 (135-79), GFR (1,4-0,4) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi grubunda anlamlı azalma gözlendi(Tablo1, Tablo14-25).

Tek taraflı nefrektomi ile tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığı zaman S.NA1., S.NA24., S.K.1, S.K.24, S.CL.1, S.CL.24, U.NA.24, U.CL.24,U.VOL., UFR, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. S.BUN 1 (25-40), S.BUN 24. (26-110), S.CRE1. (0,38-0,81), S.CRE.24 (0,52-1,8), NO 1. (336-539), NO 24 (108,-402), FeNa24 (0,33-1,4) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi grubunda anlamlı artış gözlenirken, U.CRE24 (71-31), U.K.24 (135-87), GFR (1,4-0,19) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi grubunda anlamlı azalma gözlendi(Tablo1, Tablo14-25).

Tablo 2: nefrektomi+30dkiskemi, nefrektomi+60dkisk gruplarının karşılaştırılması.
* nefrektomi 30dk iskemi grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

<i>ortalama</i>	Nefrektomi 30dk iskemi	Nefrektomi 60dk iskemi
S.BUN 1 (mg/dl)	30±2	36±1*
S.BUN24. (mg/dl)	52±25	77±30
S.CRE1. (mg/dl)	0,64±0,07	0,7±0,08
S.CRE.24 (mg/dl)	0,8±0,3	1,3±0,6
S.NA1. (mEq/L)	135±2	133±1
S.NA24. (mEq/L)	137±4	138±1
S.K.1 (mEq/L)	6,6±0,6	5,6±0,3*
S.K.24 (mEq/L)	4,9±0,2	4,4±0,2*
S.CL.1 (mEq/L)	97±2	92±2*
S.CL.24 (mEq/L)	99±3	97±1
NO 1. (mmol/L)	326±119	313±89
NO 24 (mmol/L)	131±24	98±24*
U.CRE24 (mg/dl)	63±22	35±15
U.NA.24 (mEq/L)	30±12	23±5
U.K.24 (mEq/L)	118±37	85±11
U.CL.24 (mEq/L)	23±12	16±4
U.VOL. (cc/ml)	14±4	20±3
GFR (ml/dk)	0,8±0,3	0,5±0,4
UFR (ml/dk)	0,009±0,002	0,01±0,002
FeNa24 %	0,3±0,1	0,8±0,6
UNaV (mEq/dk)	0,3±0,1	0,3±0,09

İnerve tek böbrekte iskemi süresinin uzatılmasının böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin anlaşılması için tek taraflı nefrektomi+30 dk iskemi grubu ile tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığında S.BUN 24., S.CRE1., S.CRE.24, S.NA1., S.NA24., S.CL.24, U.CRE24, U.NA.24, U.K.24, U.CL.24, U.VOL., GFR, UFR ,NO 1., FeNa24, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. S.BUN 1 (30-36) değerinde tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi grubunda anlamlı artış gözlenirken, S.K.1 (6,6-5,6), S.K.24 (4,9-4,4), S.CL.1 (97-92), NO 24 (131-98) değerlerinde tek taraflı nefrektomi-60 dk iskemi grubunda anlamlı azalma gözlendi(Tablo2).

Tablo 3: nefrektomi+30dkiskemi, nefrektomi+denervasyon+30dk iskemi gruplarının karşılaştırılması.
* nef30isk grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler

<i>ortalama</i>	Nefrektomi 30 dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi
S.BUN 1 (mg/dl)	30±2	36±3*
S.BUN24. (mg/dl)	52±25	78±31
S.CRE1. (mg/dl)	0,64±0,07	0,7±0,1
S.CRE.24 (mg/dl)	0,8±0,3	1,2±0,6
S.NA1. (mEq/L)	135±2	135±1
S.NA24. (mEq/L)	137±4	140±3
S.K.1 (mEq/L)	6,6±0,6	6±0,3
S.K.24 (mEq/L)	4,9±0,2	4,9±0,6
S.CL.1 (mEq/L)	97±2	93±1*
S.CL.24 (mEq/L)	99±3	97±3
NO 1. (mmol/L)	326±119	520±129*
NO 24 (mmol/L)	131±24	367±150*
U.CRE24 (mg/dl)	63±22	34±10
U.NA.24 (mEq/L)	30±12	34±15
U.K.24 (mEq/L)	118±37	79±13
U.CL.24 (mEq/L)	23±12	26±16
U.VOL. (cc/ml)	14±4	14±6
GFR (ml/dk)	0,8±0,3	0,4±0,3
UFR (ml/dk)	0,009±0,002	0,009±0,004
FeNa24 %	0,3±0,1	1,09±1,01
UNaV (mEq/dk)	0,3±0,1	0,3±0,2

Tek böbrekte otuz dakika iskemi süresine böbrek denervasyonunun etkisinin anlaşılması için tek taraflı nefrektomi+30 dk iskemi grubu ile tek taraflı nefrektomi+denervasyon+ 30 dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığında S.BUN 24., S.CRE1, S.CRE.24, S.NA1., S.NA24., S.K.1, S.K.24, S.CL.24, U.CRE24, U.NA.24, U.K.24, U.CL.24, U.VOL., GFR, UFR, FeNa24, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. S.BUN 1 (30-36), NO1. (326-520), NO24 (131-367) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi grubunda anlamlı artış gözlenirken, S.CL.1 (97-93,8) değerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30dk iskemi grubunda anlamlı azalma gözlendi(Tablo3).

Tablo 4: nefrektomi+60dkiskemi, nefrektomi+denervasyon+60dk iskemi gruplarının karşılaştırılması.

* nef60isk grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

<i>ortalama</i>	Nefrektomi 60dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
S.BUN 1 (mg/dl)	36±1	40±4
S.BUN24 .(mg/dl)	77±30	110±29
S.CRE1 . (mg/dl)	0,7±0,08	0,81±0,07
S.CRE.24 (mg/dl)	1,3±0,6	1,8±1
S.NA1 . (mEq/L)	133±1	132±2
S.NA24 . (mEq/L)	138±1	138±2
S.K.1 (mEq/L)	5,6±0,3	6±0,8
S.K.24 (mEq/L)	4,4±0,2	4,9±0,7
S.CL.1 (mEq/L)	92±2	93±2
S.CL.24 (mEq/L)	97±1	98±7
NO 1 . (mmol/L)	313±89	539±129*
NO 24 (mmol/L)	98±24	402±260*
U.CRE24 (mg/dl)	35±15	31±15
U.NA.24 (mEq/L)	23±5	45±32
U.K.24 (mEq/L)	85±11	87±35
U.CL.24 (mEq/L)	16±4	23±27
U.VOL. (cc/ml)	20±3	12±2*
GFR (ml/dk)	0,5±0,4	0,19±0,14
UFR (ml/dk)	0,01±0,002	0,008±0,002*
FeNa24 %	0,8±0,6	1,4±0,9
UNaV (mEq/dk)	0,3±0,09	0,4±0,3

Tek böbrekte iskemi süresi atılmış dakikaya çıkarıldığında iskemi reperfüzyon hasarına denervasyonunun etkisinin anlaşılması için tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi grubu ile tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığı zaman S.BUN 1, S.BUN 24., S.CRE1., S.CRE.24, S.NA1., S.NA24., S.K.1, S.K.24, S.CL.1, S.CL.24, U.CRE24, U.NA.24, U.K.24, U.CL.24, GFR, FeNa24, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. NO 1. (313-539), NO 24 (98-402) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60dk iskemi grubunda anlamlı artış gözlenirken, U.VOL.(20-12), UFR (0,01-0,008) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi grubunda anlamlı azalma gözlendi(Tablo4).

Tablo 5: nefrektomi+denervasyon, nefrektomi+denervasyon+30dkiskemi gruplarının karşılaştırılması.
* nefrektomi denervasyon grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

<i>ortalama</i>	Nefrektomi denervasyon	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi
S.BUN 1 (mg/dl)	33±3	36±3
S.BUN24 .(mg/dl)	32±21	78±31*
S.CRE1. (mg/dl)	0,5±0,07	0,7±0,1*
S.CRE.24 (mg/dl)	0,5±0,09	1,2±0,6*
S.NA1. (mEq/L)	134±2	135±1
S.NA24. (mEq/L)	139±2	140±3
S.K.1 (mEq/L)	5,2±0,3	6±0,3*
S.K.24 (mEq/L)	4,6±0,2	4,9±0,6
S.CL.1 (mEq/L)	94±1	93±1
S.CL.24 (mEq/L)	98±1	97±3
NO 1. (mmol/L)	337±200	520±129
NO 24 (mmol/L)	226±186	367±150
U.CRE24 (mg/dl)	85±21	34±10*
U.NA.24 (mEq/L)	31±22	34±15
U.K.24 (mEq/L)	149±37	79±13*
U.CL.24 (mEq/L)	38±29	26±16
U.VOL. (cc/ml)	11±5	14±6
GFR (ml/dk)	1,2±0,5	0,4±0,3*
UFR (ml/dk)	0,008±0,004	0,009±0,004
FeNa24 %	0,15±0,12	1,09±1,01*
UNaV (mEq/dk)	0,2±0,1	0,3±0,2

Denerve edilen tek böbrekte otuz dakika iskeminin böbrek fonksiyonlarına etkisinin anlaşılması için, tek taraflı nefrektomi+denervasyon grubu ile tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığı zaman S.BUN 1, S.NA1., S.NA24., S.K.24, S.CL.1, S.CL.24, U.NA.24, UFR NO 1., NO 24, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. S.BUN 24. (32-78), S.CRE1.(0,53-0,77), S.CRE.24 (0,57-1,2), S.K.1 (5,2-6), FeNa24 (0,15-1,09) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi grubunda anlamlı artış gözlenirken, U.CRE24 (85-34), U.K.24 (149-79), GFR (1,2-0,4) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi grubunda anlamlı azalma gözlendi(Tablo5).

Tablo 6: nefrektomi+denervasyon, nefektomi+denervasyon+60dkiskemi gruplarının karşılaştırılması.
* nefrektomi denervasyon grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

<i>ortalama</i>	Nefrektomi denervasyon	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
S.BUN 1 (mg/dl)	33±3	40±4*
S.BUN24 .(mg/dl)	32±21	110±29*
S.CRE1. (mg/dl)	0,5±0,07	0,81±0,07*
S.CRE.24 (mg/dl)	0,5±0,09	1,8±1*
S.NA1. (mEq/L)	134±2	132±2
S.NA24. (mEq/L)	139±2	138±2
S.K.1 (mEq/L)	5,2±0,3	6±0,8*
S.K.24 (mEq/L)	4,6±0,2	4,9±0,7
S.CL.1 (mEq/L)	94±1	93±2
S.CL.24 (mEq/L)	98±1	98±7
NO 1. (mmol/L)	337±200	539±129
NO 24 (mmol/L)	226±186	402±260
U.CRE24 (mg/dl)	85±21	31±15*
U.NA.24 (mEq/L)	31±22	45±32
U.K.24 (mEq/L)	149±37	87±35*
U.CL.24 (mEq/L)	38±29	23±27
U.VOL. (cc/ml)	11±5	12±2
GFR (ml/dk)	1,2±0,5	0,19±0,14*
UFR (ml/dk)	0,008±0,004	0,008±0,002
FeNa24 %	0,15±0,12	1,4±0,9*
UNaV (mEq/dk)	0,2±0,1	0,4±0,3

Denerve edilen tek böbrekte altmış dakika iskeminin böbrek fonksiyonlarına etkisinin anlaşılması için tek taraflı nefrektomi+denervasyon grubu ile tek taraflı nefrektomi+denervasyon 60 dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığında S.NA1., S.NA24., S.K.24, S.CL.1, S.CL.24, U.NA.24 U.CL.24, U.VOL., UFR, NO 1., NO 24, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. S.BUN 1 (33-40), S.BUN 24. (32-110), S.CRE1. (0,53-0,81), S.CRE.24 (0,57-1,8), S.K.1 (5,2-6,2), FeNa24 (0,15-1,42) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi grubunda anlamlı artış gözlenirken, U.CRE24 (85-31), U.K.24 (149-87), GFR (1,2-0,19) değerlerinde tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi grubunda anlamlı azalma gözlendi(Tablo6).

Tablo 7: nefrektomi+denervasyon+30dkiskemi, nefrektomi+denervasyon+60dkiskemi gruplarının karşılaştırılması.
* nefrektomi denervasyon 30dk iskemi grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

<i>ortalama</i>	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
S.BUN 1 (mg/dl)	36±3	40±4
S.BUN24 .(mg/dl)	78±31	110±29
S.CRE1. (mg/dl)	0,7±0,1	0,81±0,07
S.CRE.24 (mg/dl)	1,2±0,6	1,8±1
S.NA1. (mEq/L)	135±1	132±2
S.NA24. (mEq/L)	140±3	138±2
S.K.1 (mEq/L)	6±0,3	6±0,8
S.K.24 (mEq/L)	4,9±0,6	4,9±0,7
S.CL.1 (mEq/L)	93±1	93±2
S.CL.24 (mEq/L)	97±3	98±7
NO 1. (mmol/L)	520±129	539±129
NO 24 (mmol/L)	367±150	402±260
U.CRE24 (mg/dl)	34±10	31±15
U.NA.24 (mEq/L)	34±15	45±32
U.K.24 (mEq/L)	79±13	87±35
U.CL.24 (mEq/L)	26±16	23±27
U.VOL. (cc/ml)	14±6	12±2
GFR (ml/dk)	0,4±0,3	0,19±0,14
UFR (ml/dk)	0,009±0,004	0,008±0,002
FeNa24 %	1,09±1,01	1,4±0,9
UNaV (mEq/dk)	0,3±0,2	0,4±0,3

Denerve tek böbreğin iskemi süresinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin anlaşılması için tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi grubu ile tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi uygulanan grup karşılaştırıldığında S.BUN 1, S.BUN 24., S.CRE1. S.CRE.24 ,S.NA1., S.NA24., S.K.1, S.K.24, S.CL.1, S.CL.24, U.CRE24, U.NA.24, U.K.24 U.CL.24, U.VOL., GFR, UFR, NO 1., NO 24, FeNa24, UnaV değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi(Tablo7).

Tablo 8: S.BUN 1, S.BUN 24. gruplarının karşılaştırılması.
* S.BUN 1 grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

<i>ortalama</i>	nefrektomi	Nefrektomi 30dk iskemi	Nefrektomi 60 dk iskemi	Nefrektomi denervasyon	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
S.BUN 1 (mg/dl)	25±2	30±2	36±1	33±3	36±3	40±4
S.BUN24 .(mg/dl)	26±3	52±25*	77±30*	32±21	78±31*	110±29*

BUN 1. saat ile 24. saat değerleri karşılaştırıldığı zaman tek taraflı nefrektomi ve tek taraflı nefrektomi+denervasyon gruplarında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Tek taraflı nefrektomi+30 dk iskemi (30-52), tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi (36-77), tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi (36-78), tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi (40-110) gruplarında serum BUN 24. saat değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi(Tablo8).

Tablo 9: S.CRE1, S.CRE.24. gruplarının karşılaştırılması.
* S.CRE1 grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

<i>ortalama</i>	nefrektomi	Nefrektomi 30dk iskemi	Nefrektomi 60 dk iskemi	Nefrektomi denervasyon	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
S.CRE1 . (mg/dl)	0,38±0,05	0,64±0,07	0,7±0,08	0,5±0,07	0,7±0,1	0,81±0,07
S.CRE.24 (mg/dl)	0,52±0,06*	0,8±0,3	1,3±0,6*	0,5±0,09	1,2±0,6*	1,8±1*

Böbrek fonksiyonlarının yirmidört saat içerisindeki değişimini gözlemlemek için grup içi serum kreatininin 1. saat ile 24. saat değerleri karşılaştırıldığı zaman tek taraflı nefrektomi+30 dk iskemi, tek taraflı nefrektomi+denervasyon gruplarında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. tek taraflı nefrektomi (0,38-0,52), tek taraflı nefrektomi-60 dk iskemi (0,7-1,3), tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi (0,77-1,2), tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi (0,81-1,8) gruplarında serum kreatininin 24. saat değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi(Tablo9).

Tablo 10: S.NA1., S.NA24. gruplarının karşılaştırılması.
* S.CRE1.grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

<i>ortalama</i>	nefrektomi	Nefrektomi 30dk iskemi	Nefrektomi 60 dk iskemi	Nefrektomi denervasyon	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
S.NA1. (mEq/L)	135±2	135±2	133±1	134±2	135±1	132±2
S.NA24. (mEq/L)	140±3	137±4	138±1*	139±2*	140±3**	138±2*

Böbrek fonksiyonlarının yirmidört saat içerisindeki değişimini gözlemlemek için grup içi serum sodyum 1. saat ile 24. saat değerleri karşılaştırıldığı zaman tek taraflı nefrektomi, tek taraflı nefrektomi+30 dk iskemi gruplarında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi (133-138), tek taraflı nefrektomi+denervasyon (134-139), tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi (135-140), tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi (132-138) gruplarında serum sodyum 24. saat değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi(Tablo10).

Tablo 11: S.K.1, S.K.24 gruplarının karşılaştırılması.
* S.K.1.grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

<i>ortalama</i>	nefrektomi	Nefrektomi 30dk iskemi	Nefrektomi 60 dk iskemi	Nefrektomi denervasyon	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
S.K.1 (mEq/L)	5,5±0,7	6,6±0,6	5,6±0,3	5,2±0,3	6±0,3	6±0,8
S.K.24 (mEq/L)	5,1±0,7	4,9±0,2*	4,4±0,2*	4,6±0,2*	4,9±0,6*	4,9±0,7*

Böbrek fonksiyonlarının yirmidört saat içerisindeki değişimini gözlemlemek için grup içi serum potasyum 1. saat ile 24. saat değerleri karşılaştırıldığı zaman tek taraflı nefrektomi grubunda anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Tek taraflı nefrektomi+30 dk iskemi (6,6- 4,9), tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi (5,6-4,4), tek taraflı nefrektomi+denervasyon (5,2-4,6), tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi (6 -4,9), tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi (6-4,9) gruplarında serum potasyum 24. saat değerlerinde anlamlı azalma gözlemlendi(Tablo11).

Tablo 12: S.CL.1, S.CL.24 gruplarının karşılaştırılması.
* S.CL.1.grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

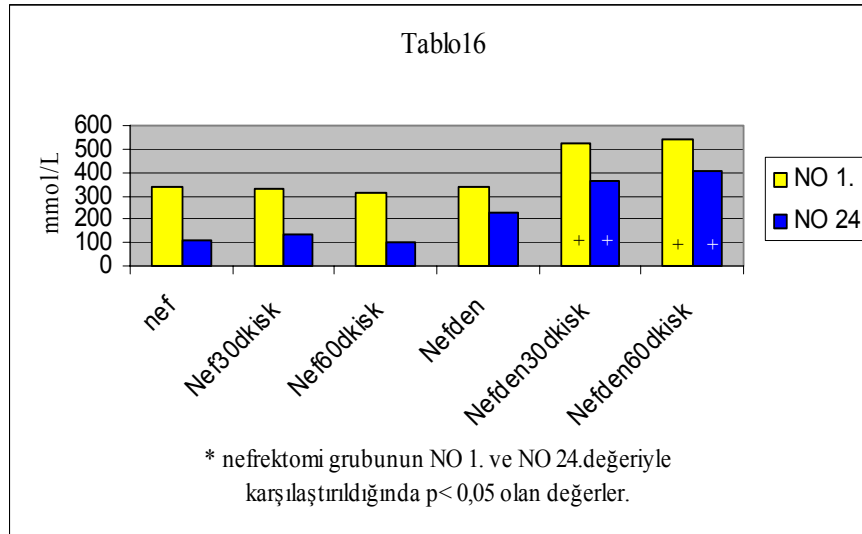
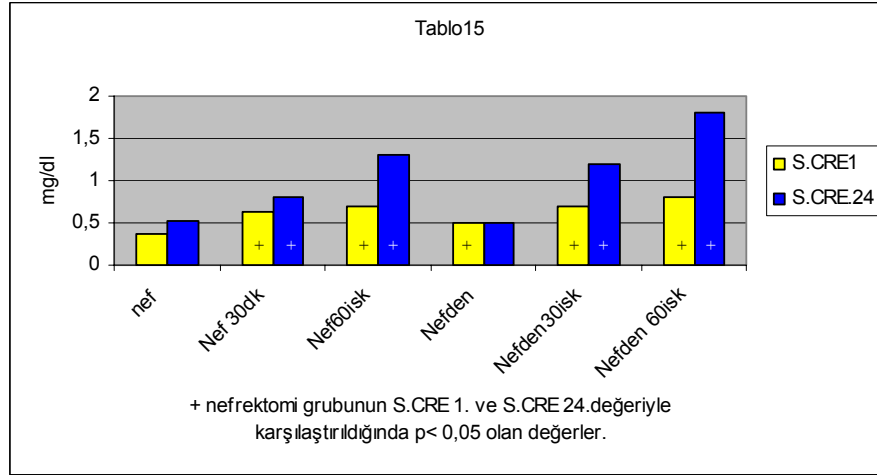
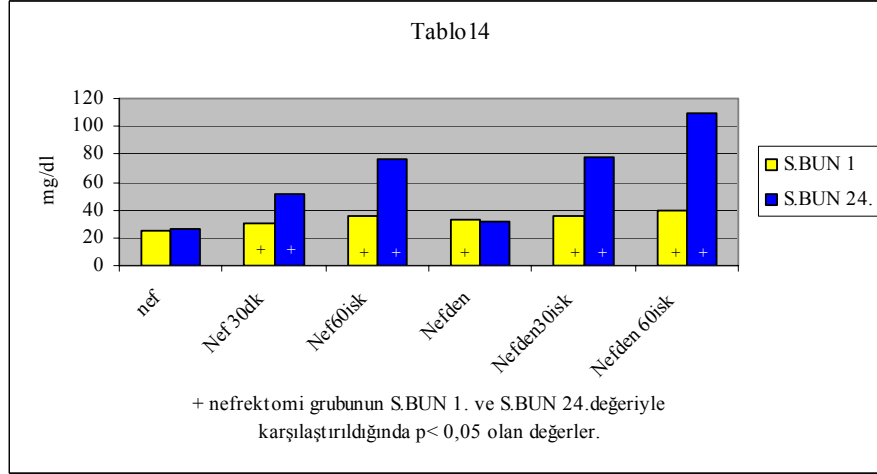
<i>ortalama</i>	nefrektomi	Nefrektomi 30dk iskemi	Nefrektomi 60 dk iskemi	Nefrektomi denervasyon	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
S.CL.1 (mEq/L)	95±1	97±2	92±2	94±1	93±1	93±2
S.CL.24 (mEq/L)	98±2*	99±3	97±1*	98±1*	97±3*	98±7

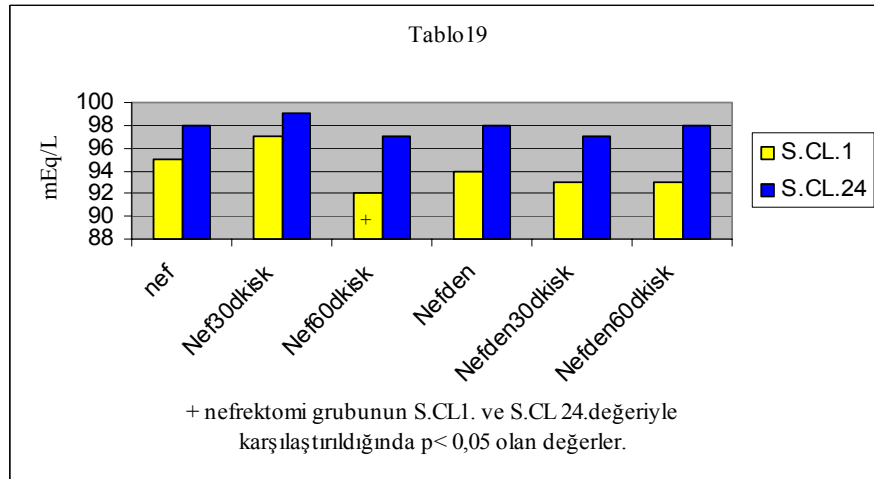
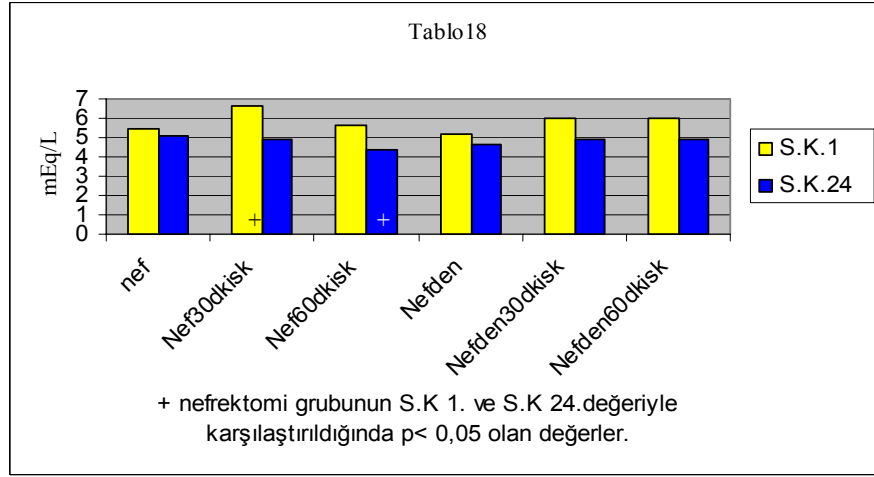
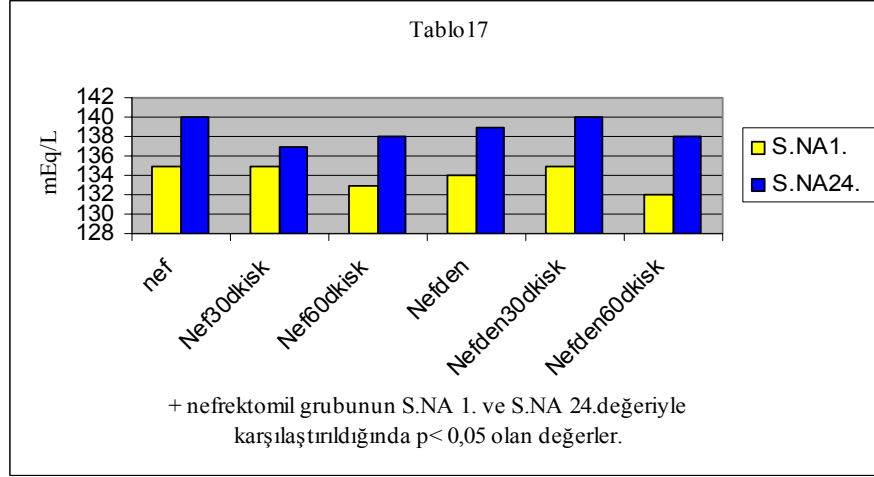
Böbrek fonksiyonlarının yirmidört saat içerisindeki değişimini gözlemlemek için grup içi serum klor 1. saat ile 24. saat değerleri karşılaştırıldığı zaman tek taraflı nefrektomi, tek taraflı nefrektomi+30 dk iskemi, tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi gruplarında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi (92-97), tek taraflı nefrektomi+denervasyon (94-98), tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi (93-97) gruplarında serum klor 24. saat değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi(Tablo12).

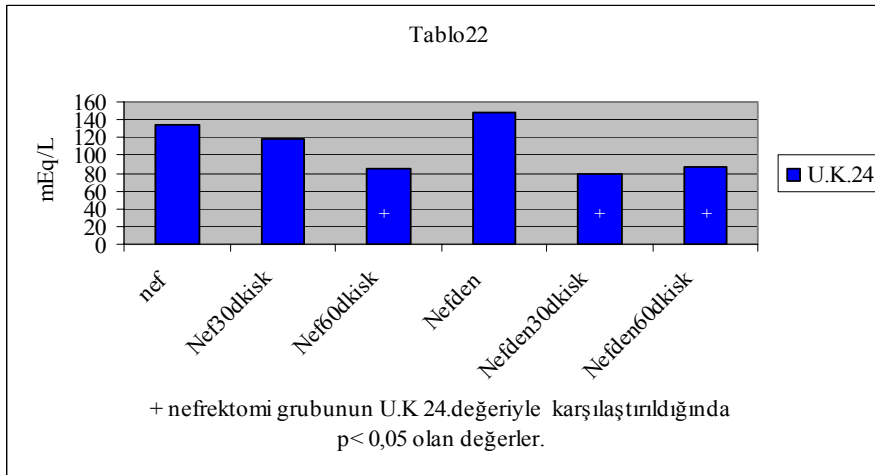
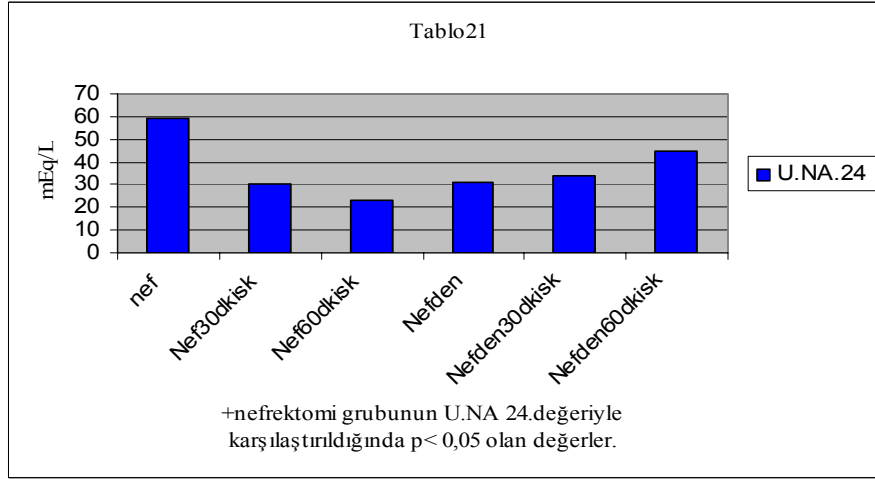
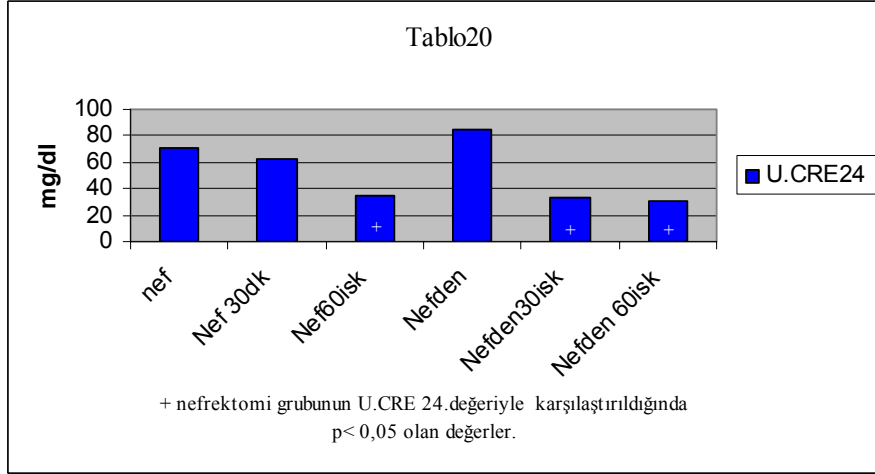
Tablo 13: NO 1., NO 24 gruplarının karşılaştırılması.
* NO 1.grubuyla karşılaştırıldığında p< 0,05 olan değerler.

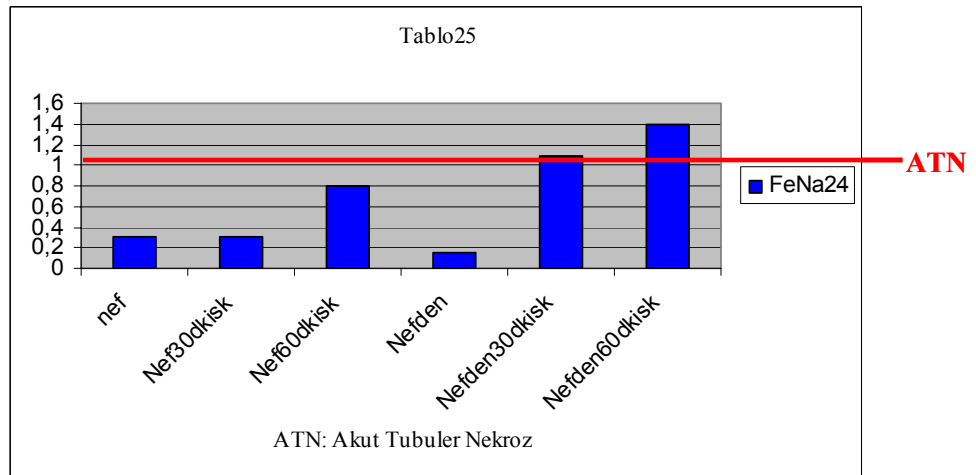
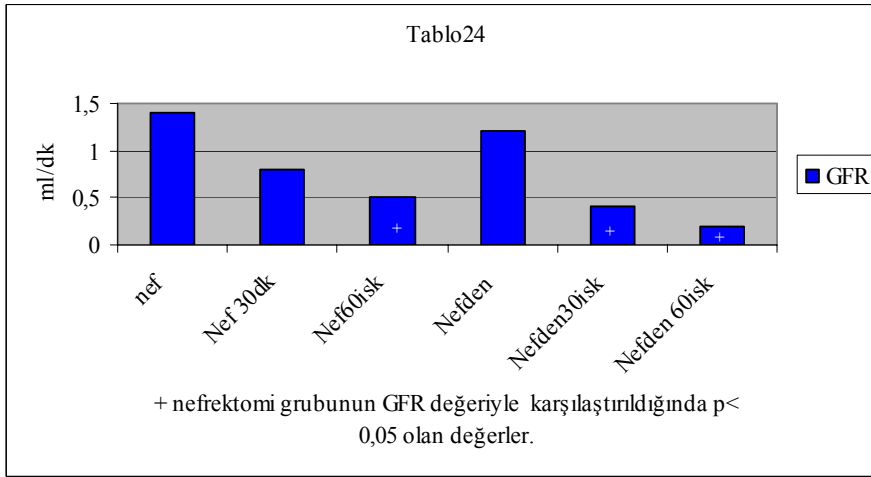
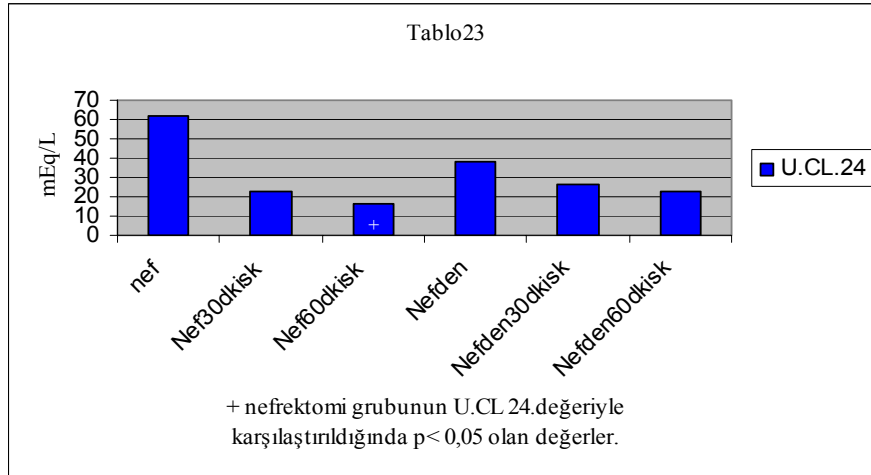
<i>ortalama</i>	nefrektomi	Nefrektomi 30dk iskemi	Nefrektomi 60 dk iskemi	Nefrektomi denervasyon	Nefrektomi denervasyon 30dk iskemi	Nefrektomi denervasyon 60dk iskemi
NO 1. (mmol/L)	336±111	326±119	313±89	337±200	520±129	539±129
NO 24 (mmol/L)	108±38*	131±24*	98±24*	226±186	367±150	402±260

Serum nitrik oksit değerlerinin yirmidört saat içerisindeki değişimini gözlemlemek için grup içi serum nitrik oksit 1. saat ile 24. saat değerleri karşılaştırıldığı zaman tek taraflı nefrektomi+denervasyon, tek taraflı nefrektomi+denervasyon+30 dk iskemi, tek taraflı nefrektomi+denervasyon+60 dk iskemi gruplarında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Tek taraflı nefrektomi (336-108), tek taraflı nefrektomi+30 dk iskemi (326-131), tek taraflı nefrektomi+60 dk iskemi (313-98) gruplarında serum nitrik oksit 24. saat değerlerinde anlamlı azalma gözlemlendi(Tablo13).









TARTIŞMA

İskemi-reperfüzyon hasarında böbrek kan akımındaki azalma sonucu oluşan klinik tablo prerenal azotemiden tübüler veya kortikal nekroza bağlı ciddi akut böbrek yetmezliğine kadar farklı şekillerde olabilir [26, 27]. İskemi-reperfüzyon hasarında böbrek kan akımında ciddi azalma ile yüksek enerjili fosfatların tüketilmesi sonucu hücre membranında fizyolojik iyonlara geçirgenlik bozulur ve hücre içi kalsiyum artışı hücre hasarına yol açar. İskemik fazda serbest radikaller üretilir ve kemoakraktan maddeler salınır. Sonuçta biriken nötrofil akımı da hasarın oluşumuna katkıda bulunur [27]. Bu hasarın derecesi iskeminin süresiyle direkt bağlantılıdır. Literatürde böbreklerde iskemi reperfüzyon hasarının ortaya çıkabilmesi için minimum iskemi süresi 30 dakika olarak belirtilmektedir [28-30]. Sıçan böbreğinde Williams ve arkadaşları [31] 45 dakikalık, Paller ve arkadaşları [32] 60 dakikalık iskemi süresinden sonra hasarın ortaya çıktığını göstermişlerdir. Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızda 30 ve 60 dakikalık iki iskemi periyotlarını uyguladık. Paller ve arkadaşlarının [32, 33] yaptıkları çalışmalarda renal iskemi reperfüzyon hasarında biyokimyasal ve immünohistokimyasal hasarın en erken 4 saatte ortaya çıktığı ve tepe noktasına 24 saatte ulaştığı gösterilmiştir. Post iskemik değişiklikler de en erken 24 saatte başlamaktadır. Bu nedenle biz de çalışmamızda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum ve idrar biyokimyasal analizlerini için 1. ve 24. saatleri baz aldık [34]. Çalışmamızın amacına uygun olması ve dolayısıyla verilerin sağlıklı elde edilebilmesi için tek böbrek modeline ihtiyaç vardı. Bu nedenle tüm gruplara tek taraflı nefrektomi yaptık.

İskemi sonucu innerve grupta 30. dakikada serum BUN ve Creatinin değerlerinde 1 ve 24 saatlerde artış gözlemledik. 60 dakikalık iskemi süresinde ise serum BUN ve Creatinin'de artma üre Creatinin' de ve GFR' de azalma gözlemledik. GFR'deki bu anlamlı azalma bize 60 dakikalık iskemi süresinin böbrek fonksiyonlarında bozulmaya sebep olduğunu göstermektedir. Yapılan birçok çalışma tolere edilebilir maximum limiti 30 dakika olarak belirtmektedir[35]. Wahlberg ve arkadaşları 50 dakikanın altındaki iskemi süresini güvenli ve tolere edilebilir olarak belirlemişlerdir[36].

Renal dolaşım, tubular reabsorbsiyon ve renin salgılanması, renal sinirler, hormonlar ve parakrin ajanların kontrolü altındadır [37]. Böbrekte artmış sempatik sinir aktivitesi böbrek içi efektörler olan tubuller, kan damarları ve juxtaglomerular granuler hücrelerin fonksiyonlarını düzenler. Böylelikle dolaşım, filtrasyon, geri emilim, renin salgılanması arasındaki fizyolojik koordinasyon sağlanır [38]. Bu yüzden renal denervasyonla bu sinirlerin kesilmesi tübüler transportun inhibisyonuna (denervasyon natriürezisi), bazı durumlarda renin sekresyonunda azalmaya ve renal kan akımında artışa sebep olabilir. Zıt yönde çalışan bazı mekanizmalar tarafından renal kan akımındaki değişiklikler kompanse edilebilir. Örneğin humoral vazokonstriktör ajanlar sinir uçlarından salgılanan noradrenalince sağlanan vazokonstriksiyon

kaybının dengelenmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte bazı kompensasyon mekanizmaları denervasyonun ardından hemen devreye girmeyebilir veya devreye girmeleri zaman alabilir[39]. İnnerve ve denerve böbreklerdeki bulgularımızda denerve böbrekte serum BUN ve Creatinin değerlerinde innerve böbreğe göre anlamlı bir artış saptadık. Diğer parametrelerde ise anlamlı bir fark bulamadık. Bu da tek başına denervasyonun böbrek fonksiyonlarında bir değişikliğe sebep olmadığını düşündürmektedir. Ogawa ve arkadaşlarının çalışmasında denervasyonun böbrek fonksiyonlarında etkisi olmadığı belirtilmiştir[40]. Bu bizim çalışmamızla da uyumluluk göstermektedir.

Denerve grupta 30 dakika iskemi süresi sonucu serum BUN ve Creatinin değerlerinde artış gözlemlenirken, FeNa24 değerinin de 1 in üzerine çıktığı gözlemlendi. Yine bu grupta üre creatinin ve GFR'de anlamlı bir azalma saptandı. Sürenin 60 dakikaya uzatılmasıyla serum BUN ve Creatinin değerlerinde artış gözlemlenirken, FeNa24 değerinin 1 in üzerine çıktığı, üre Creatinin ve GFR' de ise anlamlı bir azalma olduğu saptandı. Denerve edilen grupta 30 ve 60 dakikalık iskemi sürelerinin her ikisinde de GFR de anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu da bize denervasyonun kısa süreli iskemilerde bile böbrek fonksiyonlarında bozulmaya sebep olabileceğini düşündürmektedir. Ogawa ve arkadaşları denervasyonun böbrekler üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada iskemik ön koşullandırmanın böbrek üzerindeki koruyucu etkisinin denervasyonla ortadan kalktığını göstermişlerdir[40].

İskemi ve denervasyonun birlikte etkisinin araştırılmasında ise 30 dakika iskemi süresinin denerve grupta innerve gruba göre sadece serum BUN değerinde anlamlı bir artışa sebep olduğu saptandı. Sürenin 60 dakikaya çıkarılmasıyla ise hiçbir parametrede anlamlı fark bulunamadı. Bu da bize denerve edilen grupta iskemi reperfüzyon hasarının erken gelişmesini düşünmemiz nedeniyle iki grubun karşılaştırılmasının anlamlı olmayacağını düşündürmektedir. Sonuç olarak böbrek fonksiyonlarının geri dönebilmesi için belirlenen 30 dakikalık kritik sürenin denerve böbrekler için daha kısa olduğunu söyleyebiliriz.

NO, L-argininden NO sentaz (NOS)enzimiyle sentezlenir. NO endotel hücrelerinden, macula densadan salgılanır. Damarlar üzerinde vasodilatör bir etkiye sahiptir ayrıca renal Na ekskresyonunu artırır. Nitrik oksit sentaz'ın blokajı kan basıncında artış, GFR ve renal kan akımında azalmayla sonuçlanır [15, 41]. Nefrektomiden sonra böbrekte hemodinamik ve yapısal değişiklikler gelişir. Hemodinamik değişiklik renal kan akımında artış ve renal vasküler dirençte azalma. Yapısal değişiklik ise kalan böbrekte hipertrofidir [42]. NO nun nefrektomiden kaynaklanan hemodinamik değişikliklerin giderilmesinde önemli bir rolü vardır [43]. NO nun aktivasyonu nörotransmitterleri inhibe ederek böbrek sinirlerinin aktivasyonunu kontrol eder [44] Nefrektomiden sonra meydana gelen böbrek kanlanmasındaki artış NO nun vasodilatör etkisiyle oluşmaktadır [44, 45]. Aortanın suprarenal seviyede clamplenmesi ve reperfüzyonundan sonra, NO sentezindeki artış ve buna paralel olarak, medullar ve kortikal kan akımında artış meydana gelmiştir [46]. İskemi reperfüzyon hasarı sırasında renal NO seviyesinin arttığı belirtilmiştir [47, 48]. İskemi reperfüzyon hasarı sırasında artan NO düzeyleri aynı anda görüntüleme yöntemiyle ölçülmüş ve NO düzeyinin iskemi uygulamasına eş zamanlı

olarak artmaya başladığı ve reperfüzyonla da kısa sürede bazal seviyesine döndüğü gösterilmiştir [49]. Biz de çalışmamızda denerve ve inerve grubun 1. saat NO değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda inerve grubun 1. saat NO değerlerinde anlamlı bir fark gözlemezken 30 ve 60 dakika iskemi uygulanan denerve grupların NO değerlerinde anlamlı bir artış gördük. Yani inerve grupların NO değerleri 1. saatte bazal seviyeye dönerken 30 ve 60 dakika iskemi uygulanan denerve grupların NO değerleri bazal seviyenin üzerindeydi. Bunun nedeninin de NO nun nefrektomi ve iskemi hasarındaki hemodinamik değişikliklerin giderilmesindeki rolünden ve bu nedenle sentezinin hala devam ediyor olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamız sonucunda tek başına denervasyonun böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olmadığını ve böbrek sinirlerinin böbrek üzerindeki etkisinin denervasyonla ortadan kalkmasının iskeminin oluşturduğu hasarın etkisini arttırdığını düşünüyoruz. Ancak denerve böbreklerde inerve böbreklere nazaran gözlemlenen iskemik hasarın fazlalığının bir kısmının denervasyon uygularken medyana gelen travma ve operasyon süresinin artışından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Söz konusu bu farkın ne kadarının böbrek sinirlerinin etkisinin ortadan kalkmasından kaynaklandığını tam olarak bilememekteyiz. Bazı araştırmacılar böbrek fonksiyon markırı olarak sadece kreatininin kullanılmasının klinikte ve bilimsel araştırmalarda yetersiz olacağını belirtmişlerdir[50, 51]. Uzun süre iskemiden kaynaklanan iskemik hasarın değerlendirilebilmesi için gerekli klinik ve deneysel markırlarda yetersizdir[30]. Bu sebepten dolayı ileriki çalışmalarda yeni yöntemler ve parametreler kullanılarak bu konunun açıklığa kavuşturulması gerektiğini düşünüyoruz. NO' nun bu parametrelerden birisi olabileceği inancındayız. Böbrek tübülleri, arterleri ve juxtaglomerular granular hücrelerin her biri üzerinde bağımsız etkisi olan renal sempatik postgangliyonik lifler tarafından mı, yoksa hepsinin birden tek bir sinir lifi tarafından mı inerve edilip edilmediği tam olarak bilinmemektedir [52]. İlerde yapılacak histolojik çalışmalarla bu nöroefektör bağlantıların şeklinin açıklığa kavuşturulmasının böbreğin normal ve patolojik koşullarda verdiği cevabın anlaşılmasında önemli olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca iskemi sonucu oluşan serbest radikallere karşı koruyucu ön tedavilerin geliştirilmesiyle organ hasarı da önenebilecektir.

SONUÇLAR

1. Çalışmamız sonucunda tek başına denervasyonun böbrek fonksiyonlarında bir değişiklik yaratmadığını düşünmekteyiz.
2. Böbrek sinirlerinin böbrek üzerindeki etkisinin denervasyonla ortadan kalkmasının iskeminin oluşturduğu hasarın etkisini arttırdığını düşünüyoruz.
3. Ancak denerve böbreklerde innerve böbreklere nazaran gözlemlenen iskemik hasarın fazlalığının bir kısmının denervasyon uygularken medyana gelen travma ve operasyon süresinin artışından kaynaklanabileceği düşünülebilir.
4. Söz konusu bu farkın ne kadarının böbrek sinirlerinin etkisinin ortadan kalkmasından kaynaklandığını tam olarak bilememekteyiz.
5. Bu sebepten ileriki çalışmalarda yeni yöntemler ve parametreler kullanılarak bu konunun açıklığa kavuşturulması gerektiğini düşünüyoruz.
6. NO' nun bu parametrelerden birisi olabileceği inancındayız.
7. Ayrıca iskemi sonucu oluşan serbest radikallere karşı koruyucu ön tedavilerin geliştirilmesiyle organ hasarı da önlenebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Plestina S, Gamulin S (2001) Kidney ischaemia-reperfusion injury and polyribosome structure. *Nephron* 89, 201-7
2. Weight S C, Furness P N, Nicholson M L (1998) New model of renal warm ischaemia-reperfusion injury for comparative functional, morphological and pathophysiological studies. *Br J Surg* 85, 1669-73
3. Yang B, Jain S, Pawluczyk I Z, Imtiaz S, Bowley L, Ashra S Y, Nicholson M L (2005) Inflammation and caspase activation in long-term renal ischemia/reperfusion injury and immunosuppression in rats. *Kidney Int* 68, 2050-67
4. Gökmen FG, Ertürk M, Bilge O (2003) editor: Gövsa FG Üriner sistem Sistematik Anatomi. pp.531-37 İzmir=Güven Kitapevi.
5. Arıncı K, Elhan A. (2001) Üriner sistem. Anatomi cilt1 Güneş Kitapevi. pp.311-14
6. Dere F (1999) Genitoüriner Sistem. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı Cilt 2 pp.957-976 Adana= Nobel tıp Kitapevi
7. Cumhuriyet M, Yener N, Tuncel M. (2002) Editör: Cumhuriyet M Üriner sistem. Temel Anatomi pp.257-60 Ankara=Metu pres
8. Guyton CA, Hall JE. (1996) Çeviri editörü: Çavuşoğlu H Böbrekler ve vücut sıvıları Tıbbi Fizyoloji pp.297-367 İstanbul= Nobel Tıp Kitapevi
9. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (2000) Nefroloji El Kitabı, pp.1-267. İstanbul=Nobel tıp Kitapevi
10. Yasavul Ü, Çelık I, Arıncı M (2004) Editör: Yasavul Ü Böbrek Fizyolojisinin Temel Prensipleri, Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı pp.1121-1213 Ankara=Hacettepe Üniversitesi Yayınları
11. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (2003) Editör: İliçin G Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları İç Hastalıkları cilt 1, pp 691, 712-15, 763-64, 1228, 1286-98 Ankara =Günes Kitabevi Ltd. Sti
12. Kumar V, Cotran RS, Robbins S (2003) Temel Patoloji Çeviri Editörü: Çevikbas U Hücre zedelenmesi Adaptasyonu ve Ölümü pp.8-16 İstanbul=Nobel tıp Kitapevi
13. Willgoss D A, Zhang B, Gobe G C, Kadkhodae M, Endre Z H (2003) Repetitive brief ischemia: intermittent reperfusion during ischemia ameliorates the extent of injury in the perfused kidney. *Ren Fail* 25, 379-95

14. Sutton T A, Molitoris B A (1998) Mechanisms of cellular injury in ischemic acute renal failure. *Semin Nephrol* 18, 490-7
15. Mashiach E, Sela S, Winaver J, Shasha S M, Kristal B (1998) Renal ischemia-reperfusion injury: contribution of nitric oxide and renal blood flow. *Nephron* 80, 458-67
16. Mashiach E, Sela S, Weinstein T, Cohen H I, Shasha S M, Kristal B (2001) Mesna: a novel renoprotective antioxidant in ischaemic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 16, 542-51
17. Chien C T, Yu H J, Cheng Y J, Wu M S, Chen C F, Hsu S M (2000) Reduction in renal haemodynamics by exaggerated vesicovascular reflex in rats with acute urinary retention. *J Physiol* 526 Pt 2, 397-408
18. Hughes A K, Stricklett P K, Padilla E, Kohan D E (1996) Effect of reactive oxygen species on endothelin-1 production by human mesangial cells. *Kidney Int* 49, 181-9
19. Erol U, Gurdal M, Erol A, Aslan R, Konukoglu D, Onmus H (2002) Is midazolam effective as an antioxidant in preventing reperfusion injury in rat kidney? *Int Urol Nephrol* 34, 121-7
20. Persson A E, Bachmann S (2000) Constitutive nitric oxide synthesis in the kidney--functions at the juxtaglomerular apparatus. *Acta Physiol Scand* 169, 317-24
21. Persson A E, Brown R, Liu R, Ollerstam A (2002) Nitric oxide modulates and adenosine mediates the tubuloglomerular feedback mechanism. *Acta Physiol Scand* 176, 91-4
22. Persson P B (2002) Nitric oxide in the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283, R1005-7
23. Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D (1999) Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem* 45, 2243-9
24. Jefayri M K, Grace P A, Mathie R T (2000) Attenuation of reperfusion injury by renal ischaemic preconditioning: the role of nitric oxide. *BJU Int* 85, 1007-13
25. Hermansson K, Ojteg G, Wolgast M (1984) The cortical and medullary blood flow at different levels of renal nerve activity. *Acta Physiol Scand* 120, 161-9
26. Dosluoglu H H, Aktan A O, Yegen C, Okboy N, Yalcin A S, Yahn R, Ercan S (1993) The cytoprotective effects of verapamil and iloprost (ZK 36374) on ischemia/reperfusion injury of kidneys. *Transpl Int* 6, 138-42
27. Woolfson R G, Millar C G, Neild G H (1994) Ischaemia and reperfusion injury in the kidney: current status and future direction. *Nephrol Dial Transplant* 9, 1529-31

28. Desai M M, Gill I S, Ramani A P, Spaliviero M, Rybicki L, Kaouk J H (2005) The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int* 95, 377-83
29. Islam C F, Mathie R T, Dinneen M D, Kiely E A, Peters A M, Grace P A (1997) Ischaemia-reperfusion injury in the rat kidney: the effect of preconditioning. *Br J Urol* 79, 842-7
30. Laven B A, Orvieto M A, Chuang M S, Ritch C R, Murray P, Harland R C, Inman S R, Brendler C B, Shalhav A L (2004) Renal tolerance to prolonged warm ischemia time in a laparoscopic versus open surgery porcine model. *J Urol* 172, 2471-4
31. Williams P, Lopez H, Britt D, Chan C, Ezrin A, Hottendorf R (1997) Characterization of renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods* 37, 1-7
32. Paller M S, Hebbel R P (1986) Ethane production as a measure of lipid peroxidation after renal ischemia. *Am J Physiol* 251, F839-43
33. Paller M S, Hoidal J R, Ferris T F (1984) Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 74, 1156-64
34. Miller S B, Martin D R, Kissane J, Hammerman M R (1994) Rat models for clinical use of insulin-like growth factor I in acute renal failure. *Am J Physiol* 266, F949-56
35. Novick, A. C.: *Surgery of the kidney* (2002). Editör: P. C. Walsh, A. B. Retik, E. D. Vaughan, Jr. and A. J. Wein. In: *Campbell's Urology*, 8th ed., vol. 4, sect. XIII, hapt. 102, pp. 3570–3643. Philadelphia: W. B. Saunders Co.
36. Wahlberg E, Dimuzio P J, Stoney R J (2002) Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: The influence of clamping time on renal function. *J Vasc Surg* 36, 13-8
37. DiBona G F, Kopp U C (1997) Neural control of renal function. *Physiol Rev* 77, 75-197
38. DiBona G F (2000) Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279, R1517-24
39. Kompanowska-Jezierska E, Walkowska A, Johns E J, Sadowski J (2001) Early effects of renal denervation in the anaesthetised rat: natriuresis and increased cortical blood flow. *J Physiol* 531, 527-34
40. Ogawa T, Mimura Y, Kaminishi M (2002) Renal denervation abolishes the protective effects of ischaemic preconditioning on function and haemodynamics in ischaemia-reperfused rat kidneys. *Acta Physiol Scand* 174, 291-7
41. Patzak A, Mrowka R, Storch E, Hocher B, Persson P B (2001) Interaction of angiotensin II and nitric oxide in isolated perfused afferent arterioles of mice. *J Am Soc Nephrol* 12, 1122-7

42. Brenner B M (1985) Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249, F324-37
43. Lahera V, Salom M G, Miranda-Guardiola F, Moncada S, Romero J C (1991) Effects of NG-nitro-L-arginine methyl ester on renal function and blood pressure. *Am J Physiol* 261, F1033-7
44. Kopp U C, Cicha M Z, Smith L A, Hokfelt T (2001) Nitric oxide modulates renal sensory nerve fibers by mechanisms related to substance P receptor activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281, R279-90
45. Sigmon D H, Gonzalez-Feldman E, Cavasin M A, Potter D L, Beierwaltes W H (2004) Role of nitric oxide in the renal hemodynamic response to unilateral nephrectomy. *J Am Soc Nephrol* 15, 1413-20
46. Myers S I, Wang L, Liu F, Bartula L L (2005) Suprarenal aortic clamping and reperfusion decreases medullary and cortical blood flow by decreased endogenous renal nitric oxide and PGE2 synthesis. *J Vasc Surg* 42, 524-31
47. Aragno M, Cutrin J C, Mastrocola R, Perrelli M G, Restivo F, Poli G, Danni O, Boccuzzi G (2003) Oxidative stress and kidney dysfunction due to ischemia/reperfusion in rat: attenuation by dehydroepiandrosterone. *Kidney Int* 64, 836-43
48. Salom M G, Arregui B, Carbonell L F, Ruiz F, Gonzalez-Mora J L, Fenoy F J (2005) Renal ischemia induces an increase in nitric oxide levels from tissue stores. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289, R1459-66
49. Saito M, Miyagawa I (2000) Real-time monitoring of nitric oxide in ischemia-reperfusion rat kidney. *Urol Res* 28, 141-6
50. Ward J P (1975) Determination of the Optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischaemia. *Br J Urol* 47, 17-24
51. Shemesh O, Golbetz H, Kriss J P, Myers B D (1985) Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28, 830-8
52. DiBona G F (2003) Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 41, 621-4

ÖZGEÇMİŞ

2.7.1979 tarihinde Erzurumda doğdu. İlk öğrenimini Erzurum Aliravi İlkokulunda tamamladı. 1997 yılında Erzurum Anadolu Lisesin'den mezun oldu. Lisans öğrenimini 2002 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nde tamamladı. 2003 yılında Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Anatomi yüksek Lisans Eğitimine başladı. Halen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.