

60618

T. C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**Oligürük Akut Tübüler Nekrozda  
Dopamin ve Furosemid'in Kombine Etkisi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zafer TANRIVERDİ

ADANA — 1987

## İ Ç İ N D E K İ L E R

### Sayfa No.

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL ve METOD.....	23
SONUÇLAR.....	25
TARTIŞMA.....	32
ÖZET.....	38
KAYNAKLAR.....	40

## G İ R İ Ő

Akut böbrek yetmezliği klinikte sık karŐılaŐtıđımız hastalıklardan birisidir. Klinikte akut böbrek yetmezliği ile eŐdeđer anlamda anılan akut tübüler nekroz, nedenleri, klinik ve laboratuvar bulguları iyi bilinmesine karşın, fizyopatolojisi halen tam olarak belirlenememiŐtir. Çeşitli deneysel metodlar uygulanarak yapılan akut tübüler nekroz üzerinde yoğun çalışmalar olmasına ve değişik hipotezler ortaya atılmasına rağmen, henüz herkesin fikir birliği ettiği patoloji ve fizyopatoloji saptanamamıŐtır.

Akut tübüler nekrozun oluşumunda rol oynayan fizyopatolojik mekanizmaları açıklamak için Şu teoriler ileri sürülmüştür:

1. Glomerüler filtratın tübül epitelinden geri diffüzyon teorisi,

2. Tübüler obstrüksiyon teorisi

3. Vasküler teori

-Afferent arteriol vazokonstrüksiyonu

-Efferent arteriol vazodilatasyonu,

-Glomeruler membranda permeabilitenin azalması,

4. Renin-Angiotensin sisteminin rolü

5. Hücre şişme teorisi

6. Prostoglandinlerin etkisi

Halen mortalitesi yüksek, ancak reversible bir hastalık olan akut tübüler nekrozun tedavi yöntemlerinin saptanabilmesinde, fizyopatolojisinin aydınlatılmasının büyük yar-dımı olacaktır.

Bu nedenle değişik etyolojik etkenlerle oluşan akut tübüler nekroz vakalarında ilk 48 saatte böbrek kan akımını arttırmak ve beraberinde diürez sağlamak amacıyla dopamin ve furosemidin kombine etkisini kontrollu olarak inceledik. Bu iki grup hastanın klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırmalı olarak değerlendirdik.

## GENEL BİLGİLER

Akut böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının hızla bozulması olup, oligüri ve azotemi ile kendini gösteren bir klinik tablodur.

Akut böbrek yetmezliği prerenal, renal ve postrenal olmak üzere gruplandırılır. Prerenal ve postrenal akut böbrek yetmezliğinde, neden ortadan kaldırılırsa renal bulgular, tübüler nekroz meydana gelmeden düzelecektir.

Renal nedenli akut böbrek yetmezliği, primer vasküler veya glomerüler anatomik lezyon sonucu gelişmemişse akut tübüler nekroz gelişmiş demektir. Gerçekte bugün akut böbrek yetmezliği akut tübüler nekrozla sinonim olarak kullanılmaktadır. Mamafih akut tübüler nekroz histolojik bir bulgudur ve tüm akut böbrek yetmezlikli hastalarda gözlenmeyebilir.

**ETYOLOJİ:** Akut böbrek yetmezliğinin oluşmasında değişik faktörler rol oynar. Bunlar iskemik nedenler, nefrotoksik nedenler, küçük ve büyük damar hastalıkları ve glomerüler bozukluklar olarak genel başlıklar altında toplanabilir (Tablo 1).

Hollenberg ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda

akut böbrek yetmezliğinde renal kan akımının % 75 oranında azaldığını göstermişlerdir(26). Renal kan akımı azalması sonucu preglomerüler vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyonda azalma oluşur. Böbrek kan akımındaki azalma daha çok kortikal bölgede olur. Renal kortikal bölgedeki iskeminin 24 - 48 saat sonra normale döndüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(27). Bu çalışmalara dayanarak akut böbrek yetmezliğinin ileri dönemlerinde iskemik faktörler haricinde başka faktörlerin de rol oynadığı söylenebilir.

Nefrotoksinler tarafından oluşturulan deneysel akut böbrek yetmezliğinde erken dönemde renal kan akımında azalma yanında, tübül epitelinden glomerüler filtratın pasif geri diffüzyonu mikroponksiyon çalışmalarıyla gösterilmiştir(1).

Nefrotoksik maddelerden aminoglikozidler ve radyokont- rast maddeler önemli rol oynar. Renal fonksiyonlarda akut bozukluk oluştururlar(2).

Aminoglikozidlerin gram negatif enfeksiyonlarda major ilaç olarak sık kullanılması nefrotoksik akut böbrek yetmezliği için yüksek risk oluşturur. Gentamisin, Amikasin, Tobramisin, Kanamisin, Sisomisin gibi tüm aminoglikozidler renal fonksiyonları bozar. Aminoglikozidlerin nefrotoksisitesi onların renal kortikal dokuya bağlanmasına bağlı olarak gelişir. Renal dokuda bulunması çok uzun süreli olabilir. Örneğin Gentamisin tek bir enjeksiyonu müteakip renal dokuda 109 saat sonra bile bulunur(1). Aminoglikozidler proximal tübülde hasar oluşturarak ve glomerüler permeabiliteyi azaltarak renal fonksiyonu azaltırlar.

Aminoglikozid nefrotoksisitesine pek çok faktör yar-

dım eder(yaş, altta yatan renal hastalık, volüm azalması, diğler nefrotoksik ilaçlar) (25 ).

Klinik çalışmalar aminoglikozid nefrotoksisitesinin genellikle tedrici olduğunu, doz ve süreyle ilgili olduğunu göstermiştir.

Radyokontrast maddelere bağlı akut böbrek yetmezliği, aminoglikozidlere benzer etki gösterir. İntravenöz pyelografi, kolangiografi ve oral kolesistografi çekilirken akut böbrek yetmezliği gösterilmiştir(2).

İskemik nedenlere bağlı akut böbrek yetmezliği, renal kan akımının azalması ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesine bağlıdır. Munck yaptığı çalışmada, şok böbreğinde renal kan akımının normalin % 22 si oranında azaldığını göstermiştir(34).

Sepsiste ise etki endotoksinler yoluyla olmaktadır. Endotoksinlerin yapısındaki lipid A direkt arterioller vazokonstriksiyon yaptığı gibi sempatik sinir sistemini etkileyerek katekolamin salınımını arttırarak vazokonstriktif etki yapmaktadır(34).

Major travma ve Crush sendromunda rhabdomyolisis olur. Rhabdomyolisisinde temel karakteristik bulgular idrarda myoglobin ve serum kreatinin fosfokinaz ile aldolase aktivitesinin artmasıdır. Myoglobinürinin olması, tübül lümen obstrüksiyonu, glomerüler filtratın tübüler geri diffüzyonu ve glomerüler filtrasyon hızının azalmasına neden olarak akut böbrek yetmezliği oluşturur (35).

Tablo 1: Akut Böbrek Yetmezliği Nedenleri

İskemik Nedenler
Major Travma Massif hemorajiler Crush sendromu Septik şok Transfüzyon reaksiyonları Myoglobinüri Postpartum hemoraji Postoperatif (genellikle kardiyak, aortik ve bilier cerrahi) Pankreatit, gastroenterit
Nefrotoksinler
Ağır metaller (civa, arsenik, bizmut, uranyum, kadmiyum, kurşun) Karbon tetraklorür Etilen glikol Diğer organik çözücüler X-Ray kontrast maddeler (genellikle diabetli hastalarda) Böcek zehirleri Antibiotikler (aminoglikozidler, penisilinler, tetrasiklinler, amfoterisin) Diğer ilaçlar ve kimyasal ajanlar (difenilhidantoin, fenilbutazon, kalsiyum)
Glomerül ve Küçük Damar Hastalıkları
Akut poststreptokokal glomerülonefrit Sistemik lupus eritematosus Poliarteritis nodoza Henoch-Schönlein purpura İnfektif endokardit Serum hastalığı Goodpasture sendromu Malign Hipertansiyon Hemolitik üremik sendrom İlaçlara bağlı vaskülit Gebelik: Abruptio plasenta, septik abortus, postpartum böbrek yetmezliği. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit.
Büyük damar hastalıkları
Renal arter trombozu, embolisi veya stenozu Renal ven trombozu



**PATOGENEZ:** Suni böbrek kullanımı ile akut böbrek yetmezliğinde mortalite azaltılmıştır. Ancak travmatik akut böbrek yetmezliğinde mortalite halen % 50-75 arasındadır(6).

Akut böbrek yetmezliğinde patogenezi hakkında pek çok teori ileri sürülmüştür. Ancak bunların hiçbiri tek başına patogenezi açıklamaya yeterli olmamaktadır.

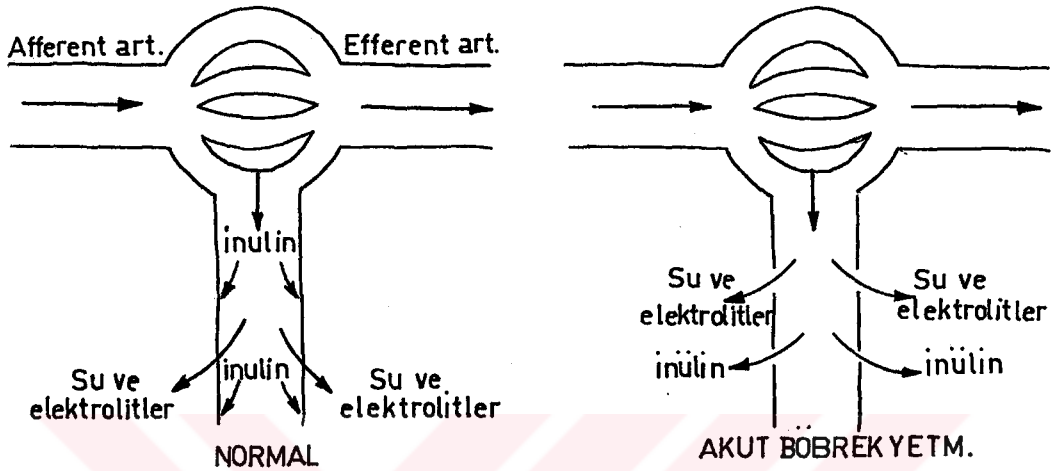
Bunları sırayla gözden geçirelim:

- Glomerüler filtratın tübül epitelinden geri diffüzyon teorisi: Bu teoriye göre glomerüler filtrasyon normal olup, olay tübül epitel nekrozudur (4). Böyle olunca normalde reabsorbe edilmeyen maddeler(örn. inülin veya kreatinin gibi) tübül epitel nekrozu sonucu reabsorbe olarak peritübüller sirkülasyona geçer(Şekil 1). İnülin veya kreatinin minimal atılımına bağlı olarak oligüri ve azotemi gelişir.

Nefrotoksik maddelerin verilmesiyle deneysel olarak akut böbrek yetmezliği oluşturulabilir(4). Bu teori üzerinde çok önceden araştırmalar yapılmıştır. 1929'da Richard mikroponksiyon çalışmaları ile civa klorür verdiği kurbağalarda glomerüler filtrasyonun normal veya fazla olmasına karşın, phenolsulfonphthaleinin böbrek tübülüslerinden geri diffüze olduğunu göstermiştir(5). Oligürinin distal nefron segmentlerindeki tübül sıvının geriye diffüze olmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Bank ve çalışma arkadaşları civa klorür verilerek akut böbrek yetmezliği oluşturulmuş farelerde 24- 48 saat sonra mikroponksiyon çalışmaları yapmış ve verilen radyoaktif inülinin distal nefron segmentlerinden % 63 oranında geriye diffüze olduğunu göstermişlerdir(4).

Şekil 1: Geri Diffüzyon Teorisi



Lissamine yeşili primer olarak glomerülden filtre edilen, reabsorbe ve sekrete edilmeyen bir boya olduğundan, intravenöz enjekte edilerek böbrek tübül epitel bütünlüğünün araştırılmasında önemli ölçüde yararlanılmıştır. Normal deney hayvanlarına lissamine yeşili verildiğinde tübüler reabsorpsiyon olmadığından, distal nefron segmentlerine ilerlediğinde koyuluk artacaktır. Buna karşın civa klorür verilerek akut böbrek yetmezliği oluşturulmuş deney hayvanlarına verildiğinde proksimal tübülünden distal tübülüne doğru boya renginin açıldığı ve distal tübülüslerde artık boyanın görüldüğü saptanmıştır(4). Bu gözleme dayanılarak civa klorür etkisiyle inülin, su, boya ve diğer solütlerin tübül epitelinin dejenerasyonuna bağlı olarak geçirgenliğinin artarak peritübüler mesafeye geçtiği ileri sürülmüştür.

Steinhousen ve arkadaşları farelere civa klorür verdikten sonra inüline renal tübüler geçirgenliğinin arttığını göstermişlerdir(6). Civa klorür verilen farelere  $C^{14}$  ile işa-

retli inülinin intratübüler enjeksiyonundan sonra karşıt böbrekten elde edilen idrarda radyoaktif inülin göstermişlerdir. Bu sonuçlarda göstermektedir ki inülin normalde reabsorbe edilmediği halde akut böbrek yetmezliğinde bu maddeye tübüler geçirgenlik artmaktadır(6).

Bunlara karşılık yüksek dozda civa klorür verilerek oluşturulan akut böbrek yetmezliğinde yapılan diğer erken çalışmalar Bank ve arkadaşları ile Steinhausen ve arkadaşlarını desteklememektedir. Flanigen ve Oken 12 mg/kg civa klorür vererek oluşturdukları akut böbrek yetmezlikli farelerde 6 saat sonra yaptıkları mikroponksiyon çalışmalarında intratübüler hidrostatik basıncın değişmediğini, tek nefron glomerüler filtrasyonun % 55 düşme gösterdiğini ve intratübüler akım hızında azalma olduğunu göstermişlerdir(7).

Berenberg ve arkadaşları düşük doz civa klorür verdikten 5 saat sonra yaptıkları fareler üzerindeki araştırmalarında tek nefron glomerüler filtrasyonun tüm proksimal tübül boyunca sabit kaldığını göstermişlerdir(7).

Flamenbaum ve arkadaşları uranyl nitrat verilerek deneysel olarak oluşturulan akut böbrek yetmezlikli köpeklerde yaptıkları çalışmalarda: renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalmanın gösterildiği ilk 6 saatteki histolojik incelemelerde, tübül epitelinde önemli hasar bulunmuş, tübüler nekrozu 96 saat sonra saptayabilmişlerdir(6,8). Bu çalışmalar göstermektedir ki akut böbrek yetmezliğindeki erken değişiklikler glomerüler filtratın tübül epitelinden geri diffüzyonuna değil, renal kan akımı ve glomerüler filt-

rasyon hızındaki azalmaya bağılı olarak oluşmaktadır.

Yapılan değişik çalışmalarda da tübüler obstrüksiyon ve glomerüler filtratın tübüler geri diffüzyonunun düşük glomerüler filtrasyon hızına bağılı olduğu şeklindedir(9).

Mason ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile osmotik diürez sağlayarak deneysel olarak oluşturulan akut böbrek yetmezliğinin önlendiğini, ancak tübüler nekrozun histolojik değişikliklerine bir etkisi olmadığını göstermişlerdir(9,10).

Bütün bu son çalışmalar glomerüler filtratın geri diffüzyonunun akut böbrek yetmezliğinde başlangıcı oluşturmadığını göstermektedir. Tübüler nekroz derecesi ile renal fonksiyon arasında tam bir ilişkinin saptanamaması bu teoriyi geri plana itmektedir.

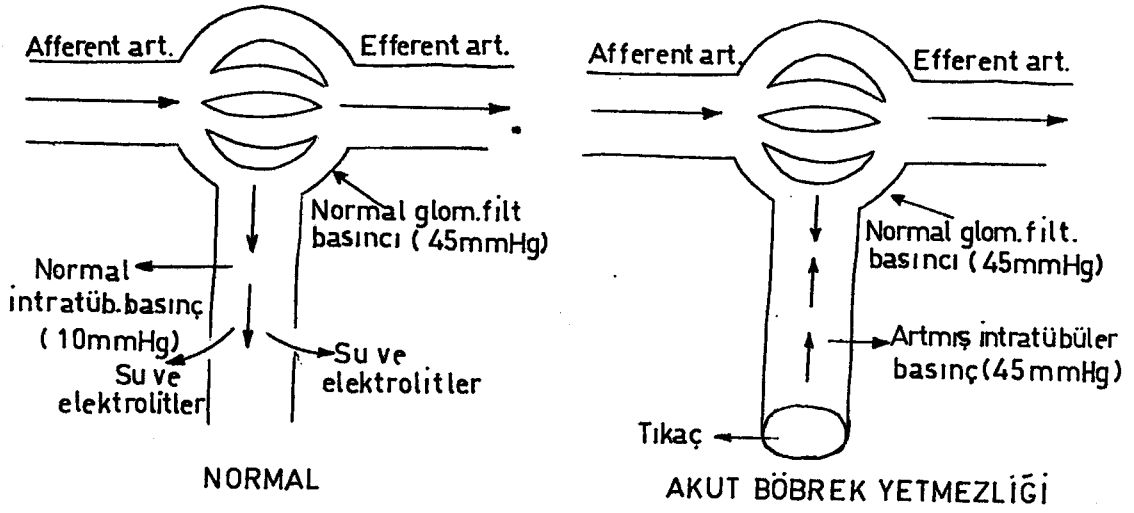
#### - Tübüler Obstrüksiyon Teorisi:

Tübüler obstrüksiyon, tübül içine dökülmüş hücrelerin ve silendirlerin birikimi ve/veya interstisyel ödemin baskısı sonucu oluşan tübül içi hidrostatik basıncın artması, buna karşın glomerüler filtrasyon basıncının azalması ve glomerüler filtrasyon hızının azalması olarak yorumlanmıştır (Şekil 2).

Patogeneizde bu teoriyi savunanlar değişik deneysel metodlar geliştirmişlerdir. Bunlar içinde hemoglobin, methemoglobin, myohemoglobin sayılabilir.

Oken ve arkadaşları glycerolun % 50'lik solusyonunun farelere intramusküler verilmesiyle oluşturulan akut böbrek yetmezliğinde, enjeksiyondan 26 saat sonra yüzeysel renal kortikal tübüllerde yaptığı mikroponksiyon çalışmalarında intra-tübüler hidrostatik basıncı düşük olarak saptamışlardır(12).

Şekil 2: Tübüler Obstrüksiyon Teorisi



Cirksene ve arkadaşları farelere methemoglobin ferro-  
syanid solusyonunun intravenöz verilmesinden sonra tübüller-  
de pigment silendirleri görmeden önce intralüminal basınçta  
% 25'lik bir azalma olduğunu göstermişlerdir(6). İntratübü-  
ler basınç pigment silendirlerin görülmesinden 48 saat son-  
ra dahi normalin % 50 si kadar düşük saptanmıştır.

Ruiz Guinazu ve arkadaşları deneysel olarak farele-  
re methemoglobin enjeksiyonundan 1 saat sonra intratübüler  
basıncın yüksek olduğunu ancak bunun intraglomerüler basın-  
ca göre düşük olup, glomerüler filtrasyonu durduracak düzey-  
de olmadığını göstermişlerdir(6).

Akut böbrek yetmezliğinde böbreklerde şişme ve intra-  
tübüler silendirler sık görülen bulgulardır. İskemik ve nef-  
rotoksik nedenlere bağlı olarak gelişen akut tübüler nekroz-  
da harap olan tübül epitel hücreleri ve tübül hücrelerin bir  
ürünü olan Tamm-Horsfall mukoproteini tübülsler içinde çöke-  
rek akut böbrek yetmezliğinin oluşumundan çok, kliniği ağır-

laştırıcı bir neden olarak düşünölmektedir. Nitekim akut tübüler nekrozun erken diürez döneminde Tamm-Horsfall mukoproteininde artma saptanmıştır(11).

- Vasküler Teori:

Glomerüler filtratın tübüler epitelden geri diffüzyonu ve tübüler obstrüksiyonun akut böbrek yetmezliği patogenezinde primer bir rol oynamadığı yolundaki çalışmaların artması dolayısıyla, vasküler teoriler önem kazanmıştır. Pek çok incelemeler indirekt olarak akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde hemodinamik değişikliklerin önemli olduğunu göstermiştir. Deneysel modellerde yüzeysel tek nefron glomerüler filtrasyon hızının azaldığı mikroponksiyon çalışma teknikleriyle gösterilmiştir(12,13).

Chedru ve arkadaşları ile Ayer ve arkadaşları deneysel olarak glycerol ile akut böbrek yetmezliği oluşturulan farelerde hidrojenle yıkama(washout) ve <sup>133</sup>Xe vashout ile renal kan akımı çalışmaları yapmışlar ve her iki çalışmada da renal kortikal kan akımında düşme olduğunu saptamışlardır. Bu renal hemodinamik değişiklikle birlikte glomerüler filtrasyon hızında düşme ve azotemi saptamışlardır(6,14).

Uranyl nitrat verilen farelerde 6, 24, 48. saatlerde böbrek fonksiyonları incelenmiştir. Mikroponksiyon çalışmaları ile proksimal tübülüste intraluminal basıncın normal olduğu , 6 ve 48. saatlerde tek nefron glomerüler filtrasyonun kontrole göre üçte iki oranında azaldığı, tek nefron glomerüler filtrasyonun proksimal ve distal tübülüste aynı olduğu ve intravenöz verilen Lissamine yeşilinin proksimal tübülde geçerek distal tübülde görüldüğü gözlenmiştir. Bütün



bunlar akut böbrek yetmezliğinin oluşumunda tübüler obstrüksiyon ve glomerüler filtratın tübüler geri diffüzyonu teorilerininin önemli rol oynamadığını, aksine patogeneizde renal hemodinamik değişikliklerin önemini destekler görünmektedir.

Uranyl nitrat verildikten 6 saat sonra renal kan akımında % 36, glomerüler filtrasyon hızında % 53 azalma, 48 saat sonunda renal kan akımında % 23, glomerül filtrasyon hızında % 26 oranında azalma bulunmuştur(6). Buna karşın histopatolojik değişiklik 48 saat sonra gelişmektedir. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın histopatolojik değişikliklerden önce gelişmesi, patogeneizde renal hemodinamik değişikliklerin önemini göstermektedir(6).

Arendshorst ve arkadaşları tek taraflı renal artere 1 saat klemo koyup açtıktan 1-3 saat sonra renal kan akımında % 50 azalma ve renal vasküler resistansta belirgin artma saptamışlardır. Histolojik çalışmalarda glomerül normal bulunmuş ancak korteksteki tübüler dilate olarak saptanmıştır. 22-26 saat sonra renal kan akımı normalin(oklüzyon öncesi) % 45'i oranında azalmış, renal vasküler resistans yine artmış bulunmuştur(15).

Ruiz Guinase ve arkadaşları akut böbrek yetmezlikli farelerde afferent arteriolde vazokonstrüksiyon ve hidrostatik basınçta artma, efferent arteriolde vazodilatasyon ve hidrostatik basınçta azalma olduğunu saptamışlardır(6).

Hollenberg ve arkadaşları insanlarda değişik nedenlerle oluşan akut böbrek yetmezliğinde renal arteriografi ve  $Xe^{133}$  yöntemleri ile renal hemodinamik değişiklikleri in-

celemişlerdir. Arteriografi ile arcuat arterlerde ve distalindeki arterlerde incelme ve dolum azlığı,  $Xe^{133}$  ile de renal kortikal kan akımında önemli düzeyde azalma saptamışlardır(1).

Yapılan çalışmalar gösteriyor ki insanlarda ve deneysel olarak akut böbrek yetmezliği oluşturulmuş hayvanlarda renal hemodinamik değişiklikler benzerlik göstermektedir. Bu benzerlikler dikkate alınarak neden gözetilmeksizin akut böbrek yetmezliğinde damarların ortak son yol (final common pathway) olduğu ileri sürülmektedir(6).

- Renin Angiotensin Sistemi:

Akut böbrek yetmezliğinde renin angiotensin sisteminin rolü, hastalarda juxtaglomerüler hiperplazi saptanmasıyla yıllar önce düşünülmüştür.

40 sene önce Goormaghtigh Crush sendromu ile oluşan akut böbrek yetmezlikli hastaların hasara uğrayan böbreklerini incelemiş ve juxtaglomerüler aparatustaki hücrelerde hipertrofi gözlemiş ve crush sendromunda bu bölgeden salınan vazopressör bir maddenin renal kan akımı ve glomerüler filtrasyonunda azalmaya neden olup, akut böbrek yetmezliği oluşturduğunu düşünmüştür(6,17).

Thrau ve arkadaşları nefrotoksik veya iskemik zararlanma sonucu makula densada intraluminal ve/veya intrasellüler sodyum klorür konsantrasyonunda artma saptamışlardır(20). Bunun sonucu renin salınımı stimüle olacak ve renin angiotensin sistemi ile afferent arteriolde vazokonstriksiyon oluşacaktır.



İnsanlardaki akut böbrek yetmezliğinde renin angiotensin sisteminde artmış aktivite görülmesi konuyu güncel hale getirmiştir. Tu, akut böbrek yetmezliğinin oligürrik döneminde angiotensin değerinin normalin 7 misli arttığını ve diüretik fazda normale döndüğünü göstermiştir(6,18).

Brown ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda kandaki angiotensin düzeyi ile idrar volümü arasında korelasyon kuramamışlardır(6).

Bi bona ve Sawin glycerol ile akut böbrek yetmezliği oluşturulmuş farelerde yaptıkları çalışmalarda, glycerol verildikten 3- 7 saat sonra plazma renin aktivitesi(PRA) iki katına çıkmakta, ancak 24 saat sonra kontrol seviyelerine inmektedir(6).

Ruiz Guinazu methemoglobin vererek oluşturduğu akut böbrek yetmezlikli köpeklerde yaptığı çalışmada, enjeksiyondan sonra renin angiotensin artış göstermekte ve 24 saat sonra normale dönmektedir(17).

Akut böbrek yetmezliğindeki renin angiotensin sisteminin aktivitesindeki artmanın neden değil, renal kortikal iskeminin sonucu olduğu ileri sürülmüştür(17).

Thurau ve Boylan'a göre tüm vasküler yatakta hidrostatik ve kolloid onkotik basınç arasında belirli bir balans mevcuttur. Glomerüller filtrasyon ve tübüler reabsorbsiyon birbirleriyle denge halindedir ve buna tübülo glomerüller balans denir. Bu sistem makula densa kısmındaki sodyum konsantrasyonu ile devreye girer. İskemik veya nefrotoksik maddelerle ortaya çıkan ilk değişiklik proksimal tübüldeki sodyum reabsorbsiyonundaki azalmadır. Bunun sonucu makula densada

sodyum konsantrasyonunun yüksek olması renin angiotensin sistemini uyararak afferent arteriolde vazokonstrüksiyona ve glomerüler filtrasyonda azalmaya neden olur. Sonuç olarak oligüri, BUN, kreatinin, su ve tuz tutulması oluşur. Thurau, bu olaya ani volüm kaybının önlenmesini akut renal başarı olarak nitelendirir(20).

Gürçay ve arkadaşlarının civa klorür vererek oluşturdukları deneysel modelde ve klinik çalışma grubunda anigotensin II antagonisti vererek yaptıkları çalışmalarda her iki grupta da diürez sağlanamadığı gözlenmiştir. Klinik ve deneysel çalışmada angiotensin II antagonistleri ile diürez sağlanamaması akut böbrek yetmezliğinde renin angiotensin sisteminin primer bir mekanizma olmadığını düşündürmektedir (21).

- Glomeraller membran permeabilitesinde azalma:

Akut böbrek yetmezlikli hastaların glomerüllerinin ışık mikroskobu ile normal olması nedeniyle glomerüler filtrasyonun azalmasının, glomerül membran permeabilitesindeki azalma ile olması üzerinde durulmamıştı.

Köpeklerin renal arterine 2 saat için infüzyon şeklinde norepinefrin verilmiş, her ne kadar intravenöz sodyum klorür solusyonu verilerek renal kan akımı normale döndürülmüşse de anüri devam etmiştir(22).

Tübül obstrüksiyonu olmadan, renal kan akımı normalken glomerüler filtrasyonun azalması, afferent arterioldeki vazokonstrüksiyon ve efferent arterioldeki vazodilatasyon ile veya glomerül ultrafiltrasyon koefisientinde bir bozukluk ile olmalıdır.

Bu konu halen tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olup, daha üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

- Hücre Şişme Teorisi

Akut böbrek yetmezliği patogeneğinde bir diğer teori hücre şişme teorisidir.

Renal arter obstrüksiyonu sırasında glomerül kapillerindeki endotelial hücrelerde oluşan şişmenin, obstrüksiyonun kalktıktan sonra devam ederek glomerüller filtrasyonda azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür(22).

Son zamanlarda köpeklerde yapılan çalışmalar obstrüksiyon kaldırıldıktan sonra renal kan akımının normale döndüğünü göstermektedir. Ancak arteriyel obstrüksiyondan sonra oluşan akut böbrek yetmezliği endotelial hücre şişmesi ile açıklanamamaktadır.

- Prostaglandinlerin Etkisi:

Akut böbrek yetmezliği oluşumunda prostoglandin sentezindeki azalmanın rol oynadığı ileri sürülmüştür (17).

Torres ve arkadaşları glycerol vererek oluşturulan akut böbrek yetmezlikli tavşanlara prostoglandin inhibitörü olan indomethacin vererek akut böbrek yetmezliği şiddetinin arttığını göstermişlerdir(17).

Köpeklerde intrarenal norepinefrin verilmesine bağlı akut böbrek yetmezliği intrarenal prostoglandin E<sub>2</sub> verilerek önlenbilmesine karşı, uranyl nitrat ile oluşan akut böbrek yetmezliği üzerinde bir etkisi olmadığı gözlenmiştir(23).

Prostaglandinlerin yeni çalışma alanına görmesi nedeniyle akut böbrek yetmezliği patogeneğindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

**Akut Tübüler Nekrozda Klinik ve Laboratuar Bulguları:**

Etyolojik faktörlerin çeşitli olması ve fizyopatolojisinin tam olarak bilinmemesine rağmen, klinik ve laboratuar bulguları iyi bilinmektedir.

Genel bilgiler kısmında değinildiği gibi akut böbrek yetmezliği çoğu zaman oligüri ve azotemi ile kendini gösterir. Prerenal, renal ve postrenal olarak gruplandırılır.

Prerenal ve postrenal akut böbrek yetmezliği nedenlerini Tablo 2 ve 3'de göstermekle yetineceğiz. Bunlarda etyolojik nedenin düzeltilmesi ile renal bulguların düzeleceği aşıkardır.

Renal akut böbrek yetmezliği, primer vasküler veya glomerüler anatomik lezyon sonucu oluşmamışsa akut tübüler nekroz gelişmiş demektir.

Akut tübüler nekroz, oligürik ve nonoligürik olmak üzere gruplandırılabilir. Her ikisinde de patolojik olay tübüler hasar olmasına karşın, oligürik formda idrar volümü 400 ml nin altında, nonoligürik formda ise 400 ml nin üstündedir.

Anuri idrar volümünün günde 75 ml nin altında olması halidir. Genellikle üriner obstrüksiyon veya renal vasküler oklüzyonu düşündürür. Eğer anüri gözlenmişse, hikaye gözönüne alınarak, direkt üriner sistem grafisi çekildikten, ultrasonografi yapıldıktan sonra, retrograd katater ile idrar yolları gösterilmeli ve gerekirse renal arterografi yapılmalıdır.

Akut tübüler nekroz başlangıç safhası, oligürik safha ve diürez safhası olmak üzere üç safhada gelişir.

Tablo 2: Prerenal Azotemi Nedenleri

Hipovolemi
Hemorajiler Gastrointestinal kayıplar Yanıklar, peritonit ve travmatik doku Diüretik alımı
Kardiak Fonksiyon bozukluğu
Konjestif kalp yetmezliği Myokard infarktüsü Perikardial tamponad Akut pulmoner emboli
Periferel Vazodilatasyon
Bakteriyemi Antihipertansif ilaç alımı
Renal Vasküler Resistansın Artması
Anestezi Cerrahi girişim Hepatorenal sendrom
Bilateral Renal Vasküler Obstrüksiyon
Tromboz Emboli

Başlangıç safhası genellikle gözden kaçmaktadır, ancak hastanın yakından gözlenmesi ile bulunabilir. Oligürik safha ortalama 7-14 gün, diürez safhası da oligürik dönem kadar sürmektedir.

Akut böbrek yetmezliğine neden olan etyolojik faktörler daha önce Tablo 1'de özetlenmiştir.

Klinik olarak oligüri ve azotemi ile seyreden oligürik akut tübüler nekrozun diğer klinik bulguları komplikasyonlara ait semptom ve bulgulardır(24). Bu bulgular Tablo 4'de gösterilmiştir.

Akut tübüler nekrozda risk faktörleri: Yaşın 50 den fazla olması, hipertansiyon, gut ve/veya hiperürisemi, diabetes mellitus, multiple myeloma ve uzun süre diüretik alınmasıdır(25).

Oligürik akut tübüler nekrozda tanı genellikle laboratuvar bulgularına dayanarak konmaktadır. Bu bulgular Tablo 5' de özetlenmiştir.

Tablo 3: Postrenal Azotemi Nedenleri

Üretral Obstrüksiyon
Mesane Boynu Obstrüksiyonu
Prostat Hipertrofisi Mesane Karsinomu Mesane İnfeksiyonları Fonksiyonel nöropati veya ganglion bloke edici ajanlar
Bilateral reter Obstrüksiyonu
- İntrareteral Sulfonamid ve ürik asid kristalleri Kan pıhtıları Taş dem Nekrotizan papillit
- Ekstrareteral Tümör(cervix,prostat,endometriosis) Perireteral fibrosis Pelvik operasyon sırasında üreterlerin ligasyonu

Tablo 4: Akut Böbrek Yetmezliğinin  
Komplikasyonları

Metabolik
Hiponatremi Hiperkalemi Hipokalsemi, hiperfosfatemi Hipermagnezemi Hiperürisemi
Kardiovasküler
Pulmoner ödem Aritmiler Hipertansiyon
Nörolojik
Nöromusküler irritabilite Somnolens Koma Konvülsiyonlar
Hematolojik
Anemi Koagülopatiler Hemorajik diatez
Gastrointestinal
Bulantı Kusma
Enfeksiyonlar
Pnömoni Üriner sistem enfeksiyonu Yara enfeksiyonu Septisemi

Tablo 5: Akut Böbrek Yetmezliğinde  
Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Testi	Prerenal Azotemi	Akut Böbrek Yetmezliği
İdrar Na . (mEq/L)	< 20	> 40
İdrar Osmolalitesi (mOsm/kg)	> 500	< 350
İdrar Cr/plazma (Cr)	> 40	< 20
İdrar Osm./Plasma Osm.	> 1.14	< 1.14
Fraksiyonel Na atılımı	< 1	> 1
$FE_{Na} = \frac{\text{İd.Na} \cdot \text{Pl.Cr}}{\text{Pl.Na} \cdot \text{İd.Cr}} \times 100$		
Renal Yetmezlik İndeksi $RFI = \frac{\text{İd.Na}}{\text{İd.Cr}/\text{Pl.Cr}}$	< 1	> 1



## M A T E R Y A L   v e   M E T O D

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında 1985-1986 yıllarında yatan 26 hastada yapıldı. Hastalardan 13'üne Dopamin+Furosemid verildi. 13'üne ilaç verilmeyerek kontrol grubu olarak kabul edildi. Tedavi grubundaki hastaların 4'ü erkek, 9'u kadındı. Kontrol grubundaki hastaların 3'ü erkek, 10'u kadındı. Hastaların yaşları tedavi grubunda 17 ile 75 arasında olup, ortalama yaş 36.5 idi. Kontrol grubunda ise yaşlar 21 ile 54 arasında olup, ortalama yaş 36.6 idi.

Akut tübüler nekroz tanısı için şu kriterlere bakıldı:

1. Oligüri (idrar volümü  $< 400$  ml), 2. Azotemi, 3. İdrar Na  $> 40$  mEq/L, 4. CVP (8-10 cmH<sub>2</sub>O) 5. İdrar osmolaritesi  $< 350$ , 6. İdrar osmolaritesi/serum osmolaritesi  $< 1.14$ , 7. Fraksiyonel sodyum atılımı (FENA)  $> 1$ , 8. Renal yetmezlik indeksi (RFI)  $> 1$

Bu klinik ve laboratuvar bulgularına uyan hastaların oligürik döneminin ilk 48 saatinde olanlar çalışma grubuna alındı.

Hastalara 100 mg. Furosemid intravenöz puşe edildi. 2 saat beklendikten sonra idrar miktarı artmayan hastalar çalışma grubuna dahil edildi.

Çeşitli etyolojik nedenlerle akut tübüler nekroz gelişen 13 hastaya 2 µg/kg/dak. intravenöz infüzyon şeklinde dopamin ve birlikte 8 saatte bir 100 mg furosemid intravenöz puşe edildi. Bu protokol 48 saat süreyle uygulandı ve bu süre sonunda ilaç verilmesi sonlandırıldı. Diğer 13 hasta kontrol grubu olarak takibe alındı.

Her iki grupta da hastaların ilk 48 saatte olmasına ve akut tübüler nekroz etyolojisinde aynı nedenlerin olmasına özen gösterildi.

Daha sonra hastaların idrar volümü, idrar Na, idrar Cr ve Serum BUN, Cr ve elektrolit değerleri takip edildi.

Her iki grup arasında farklılık olup olmadığı t testi ve z testi ile belirlendi.

## S O N U Ç L A R

Her grupta 13 hasta olmak üzere toplam 26 hasta çalışmaya alındı. İki grup halinde yapılan çalışmada bir gruba Dopamin 2 µg/kg/dak İV infüzyon ve Furosemid 300(3x100 mg)mg İV puşe şeklinde(48 saat süreyle)verildi. Diğer gruba ilaç verilmeyerek ATN normal seyrine bırakıldı.

Çalışma grubunda hastaların 4 tanesi erkek, 9 u kadındı. Yaşları 17 ile 75 arasında olup ortalama yaş 36.53 idi.

Kontrol grubunda ise hastaların 3 tanesi erkek,10'u kadındı.Yaşları 21 ile 54 arasında olup,ortalama yaş 36.61 idi.

Çalışma grubundaki hastalardan 2'sinde BPH nedeniyle TUR, 2'sinde postpartum puerperal enfeksiyon ve sepsis, 2 sinde trafik kazası sonu enfeksiyon ve sepsis, 4 ünde postpartum hemoraji, 2 sinde eklampsi ve 1 tanesinde elektrik yanığı sonunda ATN gelişmişti. Bunlardan postpartum hemoraji gelişenlerde sıvı replasmanı yapılmış ve CVP normale getirilmiş olmasına rağmen oligürik ve azotemik olanlar çalışma grubuna alındı.

Kontrol grubundaki hastalarda ise etyolojik nedenler şöyle idi: 1 tanesinde BPH nedeniyle TUR, 4 ünde postpartum hemoraji, 3 ünde septik abortus, 3 ünde postoperatif hipotansiyon, 1 inde eklampsi ve 1 tanesinde elektrik yanığı sonucu ATN gelişmişti(Tablo 6).

Tablo 6: ATN Etiyolojisine Göre Vakaların Dağılımı

ETYOLOJİ	TEDAVİ GRUBU	KONTROL GRUBU
BPH + TUR	2	1
Postop.enf. ve sepsis	2	-
Trafik kazası ve sepsis	2	-
Postpartum hemoraji	4	4
Eklampsi	2	1
Elektrik yanığı	1	1
Septik abortus	-	3
Postop.hipotans(Jinekolojik)	-	3

Hastalardan 3 tanesine ATN geliştikten sonra 24 saat içinde 2 tanesine 36 saat içinde, 8 tanesine 48 saat içinde tedavi protokolu uygulandı. Buna karşılık kontrol grubundaki hastaların 4 tanesi 36 saat içinde, 9 tanesi 48 saat içinde ATN saptanan hastalardı.

Tedavi grubundaki hastaların 3 tanesinde 48 saat sonra, 7 tanesinde 72 saat sonra, 2 tanesinde 96 saat sonra, 1 tanesinde ise 10 gün sonra diürez (idrar miktarı > 700 cc) başladı. Ortalama diürez süresi 84 saattir. Buna karşılık kontrol grubunda ise, 2 tanesinde 6 gün sonra (144 saat), 2 tanesinde 7 gün sonra (168 saat), 2 tanesinde 8 gün sonra (192 saat), 1 tanesinde 10 gün sonra (240 saat), 2 tanesinde 11 gün sonra (264 saat), 1 tanesinde 12 gün sonra (288 saat), 1 tanesinde 13 gün sonra (312 saat), 2 tanesinde ise 18 gün sonra (432 saat) diürez başladı.

Tedavi grubunda ortalama diürezin başlama süresi  $84 \pm 51.6$  saat, kontrol grubunda ise  $249 \pm 97.7$  saat idi. Bu değerler istatistiksel yönden anlamlı idi ( $t=5.38 > 2.56$ ) (Tablo 7) (Şekil 3).

Tablo 7: Hastaların Diürece Başlama Süreleri

Diürece Başlama Süreleri (Saat)	
Tedavi Grubu	Kontrol Grubu
96	192
48	168
72	288
72	168
72	264
48	144
72	240
96	312
48	264
72	192
240	432
72	144
72	432
Ort.84 <sub>±</sub> 51.6	Ort.249 <sub>±</sub> 97.7

Tedavi grubunda iki hasta dialize alındı. Bunlardan biri idrar miktarı 700 cc den fazla olmasına rağmen, BUN yüksekliği ve konfüzyonu nedeniyle hemodialize, diğeri(diürece 10. günde başlayan) hiperpotasemisi nedeniyle 4. günde peritoneal dialize alındı.

Kontrol grubundaki hastalardan 1 ine 3. günde, 3 üne 4. günde, 3 üne 5. günde, 1 ine 6. günde olmak üzere 8 hastaya BUN in çok yükselmesi(BUN>100)ve hiperpotasemisi nedeniyle peritoneal dializ, 1 hastaya da 3 kez olmak üzere hemodializ

uygulandı(Tablo 8).

Dializ uygulaması yönünden iki grup arasındaki fark istatistikî yönden önemli bulundu( $Z_H: 2.7575$   $Z_C: 1.645$  old).

Tablo 8: Her İki Grupta Dialize Giren Hastaların Sayısı

	Dialize Giren	Dialize Girmeyen	Toplam
Tedavi Grubu	2	11	13
Kontrol Grubu	9	4	13
Toplam	11	15	26

Tedavi grubunda 8 hasta üriner ve/veya genital enfeksiyon, 5 hasta da sepsis nedeniyle değişik antibiotikler kullandı. Kontrol grubunda ise 11 hasta üriner ve/veya genital enfeksiyon, 2 hasta ise sepsis nedeniyle antibiotik kullandı.

Tedavi grubundaki hastaların giriş BUN değerleri, 2 tanesinde 50 nin altında, 7 sinde 50-100 arasında, 4 ünde ise 100 ün üzerinde idi. İdrar osmolariteleri 224 mOsm/kg ile 335 mOsm/kg arasında değişiyordu. Tüm hastalarda idrar osmolaritesinin serum osmolaritesine oranı 1.14 den küçüktü. İdrar sodyum değerleri hiç diüretik almadan 50-122 arasında, idrar kreatinin değerleri de 25-42 arasında değişiyordu.

Kontrol grubunda ise BUN değerleri 4 hastada 50 nin altında, 6 hastada 50-100 arasında, 3 hastada ise 100 ün üzerindeydi. İdrar osmolariteleri ancak 7 hastada bakılabildi ve bu hastalarda osmolarite değerleri 230 ile 320 arasında değişiyordu. İdrar sodyum değerleri 55-120, idrar kreatininin değerleri

27 ile 49 arasında değişiyordu.

Gerek tedavi, gerekse kontrol grubundaki tüm hastalar oligürik olduğu için yanıtıcı sonuç almamak amacıyla kreatinin klerensi çalışılmadı.

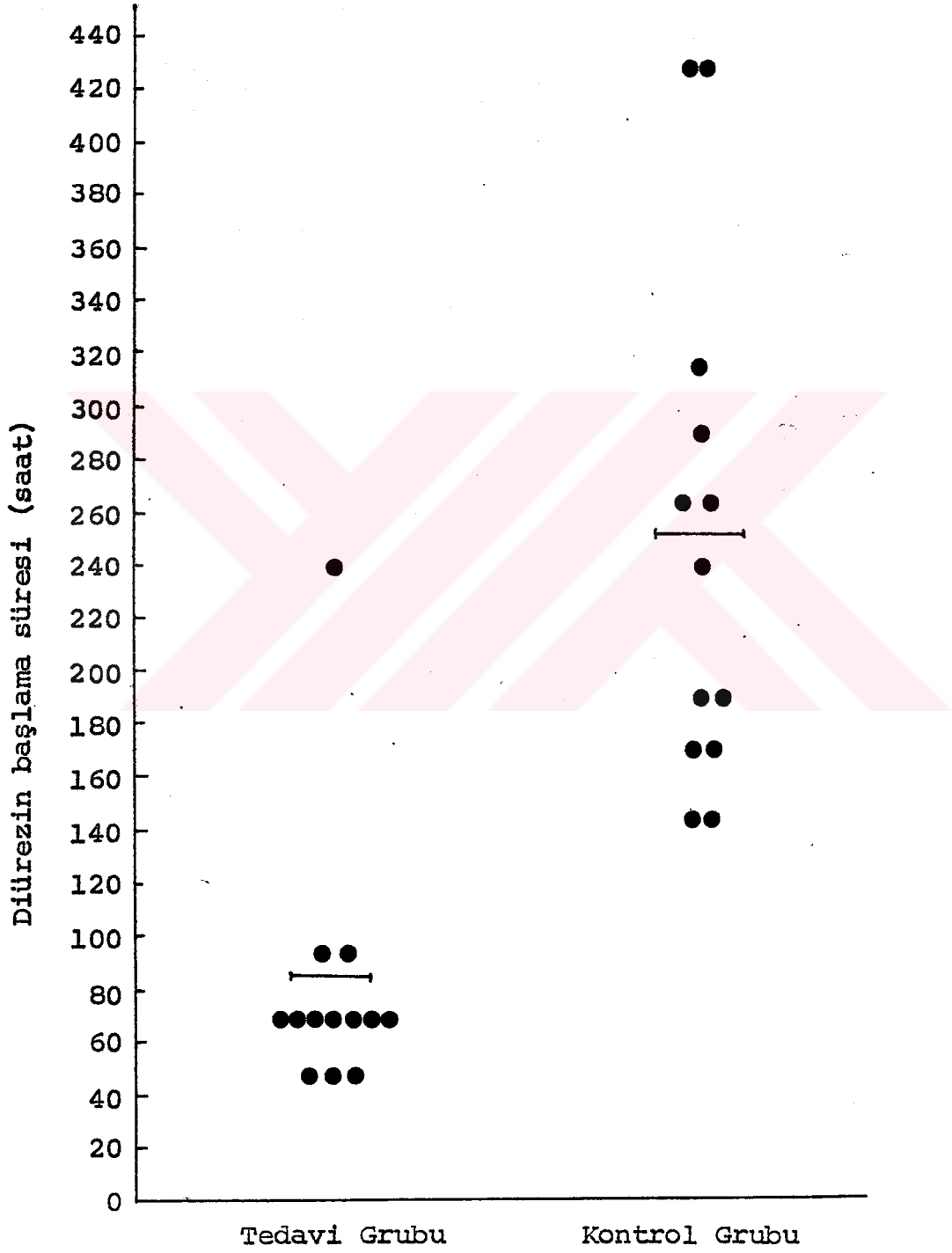
Tedavi grubundaki hastalardan 3 tanesi değişik nedenlerle öldüler. Bunlardan BPH nedeniyle yapılan TUR sonu ATN gelişen hasta, diürez başladıktan sonra 6. günde aşikar hematurisi nedeniyle tekrar ameliyata alındı. Ancak postoperatif 6 saat içinde natürünü tam olarak belirleyemediğimiz bir nedenle exitus oldu. Bir diğeri trafik kazası sonu bacağındaki enfekte yarasından sepsise girdi ve septik şoktan exitus oldu. Üçüncü bir hasta elektrik yanığı sonucu ATN gelişen hasta idi. Toksemi ve/veya sepsis+septik şoktan exitus oldu. Ancak hiçbir hasta böbrek patolojisine bağlı bir nedenden dolayı kaybedilmedi.

Kontrol grubunda da 4 hasta değişik nedenlerle exitus oldu. Bunlardan 1 tanesi geniş elektrik yanığı sonucu toksemi ve/veya sepsise bağlı septik şoktan exitus oldu. 3 hasta genital enfeksiyonlu hastalardı ve peritoneal dializ açıldıktan sonra peritonit gelişmişti. Bu hastalar sepsis ve septik şoktan exitus oldular(Tablo 9).

Tablo 9: Hastalarda Mortalite Oranları

	ÖLEN	YAŞAYAN	TOPLAM
Tedavi Grubu	3(%23.07)	10(%76.93)	13(% 100)
Kontrol Grubu	4(%30.77)	9(%69.23)	13(% 100)
Toplam	7(%26.92)	19(%73.07)	26(% 100)

Mortalite yönünden iki grup arasındaki fark istatistik yönünden önemli bulunmadı ( $Z_H = 0.4$   $Z_C = 1.645$ ).



Şekil 3: Tedavi ve kontrol grubundaki hastaların diürezeye başlama süreleri.



TABLO 10: Tüm Verilerin Toplu Halde Gösterilmesi

Etyoloji	Yaş	Sex	Tansiyon	İlaç	Oligüri Süresi	Diürez Başlama Süresi	Başl. İdrar Vol(cc)	BUN	Cr.	İdrar Osm. (mOsm/kg)	İdrarda		Dializ	Sonuç
											Na.	Cr.		
BPH+TUR	75	E	180/100	Cephotax.	48 saat	96 saat	240	52	5.0	224	50	25	-	Ex.
BPH+TUR	70	E	200/90	Amp.+genta	36 "	72 "	250	52	4.6	230	50	37	-	Yaş.
Postpart.enf. ve sepsis	20	K	120/60	Clind.+genta	48 "	72 "	300	124	10.3	310	122	27	-	Yaş.
Postpart.enf. ve sepsis	27	K	155/100	Clind.+tobra.	48 "	72 "	150	69	8.0	270	114	38	-	Yaş.
Trafik kaz. enf.ve sepsis	60	K	100/50	Amp.+amicas.	24 "	48 "	60	39	3.4	230	58	20	-	Yaş.
Trafik kaz. enf.ve sepsis	34	E	150/90	Amp.+genta	48 "	72 "	300	98	8.4	335	66	42	HD	Ex.
Postpart.hemo.	42	K	140/100	Amp.+	48 "	96 "	100	54	4.8	238	77	38	-	Yaş.
Postpart.hemo.	17	K	110/50	Cephotax.	48 "	240 "	50	105	15.0	270	93	40	PD	Yaş.
Postpart.hemo.	22	K	180/110	Amp.	48 "	72 "	200	100	9.8	280	114	28	-	Yaş.
Postpart.hemo.	20	K	120/60	Clind.+amic.	36 "	72 "	150	57	8.0	282	86	30	-	Yaş.
Eklampsi+Sez.	22	K	180/110	Amp.	48 "	72 "	150	105	11.0	290	115	28	-	Yaş.
Eklampsi+Sez.	32	K	190/120	Amp.	24 "	48 "	150	47	5.2	275	66	24	-	Yaş.
Elektrik yan.	34	E	120/70	Mezlo+Genta	24 "	48 "	300	62	5.8	290	93	36	-	Ex.
BPH+TUR	54	E	110/70	Amp.+genta	6 gün	7 gün	125	155	14.0	320	105	27	PD	Yaş.
Postpar.hemo.	30	K	130/80	Genta	6 "	7 "	100	48	4.6	280	117	45	PD	Yaş.
Postpart.hemo.	32	K	160/70	Amp.+genta	8 "	10 "	320	42	4.0	-	120	36	PD	Yaş.
Postpart.hemo.	25	K	120/65	Amp.	7 "	8 "	150	74	6.8	315	110	49	-	Yaş.
Postpart.hemo.	21	K	130/80	Tobra.	17 "	18 "	20	96	13.0	275	100	46	PD	Yaş.
Septik abortus	38	K	140/90	Amp.+genta	10 "	11 "	100	115	10.5	-	105	47	PD	Yaş.
Septik abortus	46	K	110/80	Amp.+genta	12 "	13 "	50	90	9.4	-	104	46	PD	Ex.
Septik abortus	35	K	100/60	Cephotax.	17 "	18 "	20	146	14.0	230	57	36	PD	Ex.
Postop.hipotans	44	K	130/80	Clind.+genta	7 "	8 "	50	75	8.2	-	100	34	-	Yaş.
Postop.hipotans	30	K	140/70	Amp.	11 "	12 "	100	82	9.8	-	85	38	PD	Yaş.
Postop.hipotans	49	E	130/80	Furadont.	5 "	6 "	10	65	8.2	-	69	47	-	Yaş.
Eklampsi	36	K	220/100	Amp.+chlora.	10 "	11 "	20	42	3.6	280	60	45	HD	Ex.
Elektrik yan.	36	E	130/70	Amp.+genta	5 "	6 "	120	34	3.6	-	55	34	-	Ex.

İDRAVİ GRUBU

KONTROL GRUBU

## T A R T I Ő M A

Değişik etyolojik nedenlerle oluşan ve fizyopatogenezi henüz tam olarak bilinmeyen akut túbúler nekroz, sık karşılaşılan ve kliniği iyi bilinen bir hastalıktır.

Akut túbúler nekroz çoğu zaman oligüri ve azotemi ile karakterizedir ve daha önce belirtilen kriterlere uyumu ile tanısı konur(30).

Akut túbúler nekroz reversible bir hastalıktır. Mortalitesinin artmasında enfeksiyonun yanısıra oligürik dönemde elektrolit bozukluğu(hiperpotasemi, asidoz..) ve hipervolemi, poliürik dönemde ise sıvı ve elektrolit kaybı önemli rol oynar.

Bizim alışmamızda kullandığımız dopamin, bir norepinefrin precursörüdür. Sempatik sinirlerde ve adrenal bezde yüksek konsantrasyonda bulunur. Dopamin beta adrenerjik reseptörleri etkileyerek myokard kontraktilitesini arttırır. Tüm kardiak etkisi propranolol ve diğer tüm beta adrenerjik bloke edici ajanlarla antagonize edilir.

Dopaminin diğer bir etkisi de dopaminerjik reseptörleri etkilemesidir. Vasküler düz kaslarda gevşeme ve daralma yapabilir. Bu farklı etkileri verilen doz ile ilgilidir. Düşük dozlarda verildiğinde ( $< 10 \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$ ) direkt beta adrenerjik reseptörleri uyararak, myokard kontraktilitesini ve kardiyak outputu arttırır. Beraberinde dopaminerjik reseptörleri de etkileyerek renal, mezenterik, koroner ve intraserebral damar yatağında vazodilatasyon yapar. Kas iskelet sisteminde ise damar yatağında kan akımı azalır. Buna karşın diğer semptomimetik aminler (norepinefrin, epinefrin gibi) dopaminerjik reseptörleri etkilemedikleri için renal, mezenterik, koroner ve intraserebral damar yatağında vazodilatasyon yapmadıkları gibi, kas iskelet sistemindeki damar yatağında direkt beta adrenerjik reseptörleri etkileyerek kan akımını arttırırlar.

Dopaminin vazodilatasyon yapıcı etkileri asetilkolin, histamin veya prostoglandin salınımına bağılı değildir. Bu yüzden bu etkisi propranolol, atropin ve antihistaminiklerle antagonize edilemez. Ancak dopaminerjik vazodilatasyon phenothiazinler (chlorpromazin gibi), butyrophenone (haloperidol gibi) ve apomorphin ile antagonize edilebilir.

Yüksek dozda dopamin verildiğinde ( $> 12-14 \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$ ) alfa adrenerjik reseptörleri etkileyerek tüm vasküler yatakta vazokonstrüksiyona neden olur. Bu vazokonstrüksiyon yapıcı etkileri phentolamin ve phenoxybenzamin ile alfa adrener-

jik reseptörleri etkileyerek antagonize edilebilir.

Dopaminin düşük dozda verilmesiyle renal vazodilatör ve pozitif inotropik etkisi yanında diüresis yapıcı etkisi de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bir çalışmada düşük dozda dopamin infüzyonu ile renal plazma akımı 507 ml/dak'dan 798 ml/dak'ya, inülin klerensi 109 ml/dak'dan 136 ml/dak'ya sodyum atılımı da 171 ml/dak'dan 571 ml/dak'ya çıkartılmıştır(36).

Dopaminin alfa ve beta adrenerjik reseptörleri ve dopaminerjik reseptörleri etkilemesi doz ile ilgili olduğu için, düşük dozda renal kan akımını arttırmak, yüksek dozda ise hipotansiyon ve şokta(nörojenik şok hariç) kan basıncını stabil tutmak için kullanılır.

Biz çalışmamızda dopamini düşük dozda infüzyon şeklinde vererek renal vazodilatasyon yapıcı etkisinden, beraberinde furosemidin diüretik etkisinden yararlanmayı düşündük.

Akut tübüler nekrozun başlangıç döneminde oluşan renal kortikal iskemi 24-48 saat sonra normale dönmektedir(1,29).

Bizim çalışmamızda hastaları ilk 48 saatte seçmemizdeki amaç, ilk 48 saat içindeki vazokonstrüksiyonu açarak tübüler nekrozun ilerlemesini engellemektir.

Hastalarımıza 48 saat süreyle düşük doz (2µgr/kg/dak) dopamin ve yüksek doz (300 mg) furosemid verdik ve 48 saatin sonunda ilaç verimini durdurduk. Genelde ilaç verdiğimiz birinci günde hastalarda diürez başladı(idrar volümü > 700 cc). Takibeden günlerde idrar miktarı giderek artarak 12 litreye kadar çıktı. Yine idrar sodyumu değerleri % 50 oranında artma gösterdi. İdrar volümleri de gözönüne alınırsa, günlük

sodyum kayıpları önemli boyutlara ulaştı.

Literatürde yapılan benzer bir çalışmada ilk 24 saatte idrar volümleri ortalama 270 cc'den 2040 cc'ye, idrar sodyum değerleri ortalama 45.4 mEq/L'den 88.4 mEq/L'ye çıkartılmıştır(31). Bizim vakalarımızda ilk 24 saatte idrar miktarı ortalama 180 cc'den 1080 cc'ye, idrar sodyum değerleri de 85 mEq/L'den 106 mEq/L'ye çıkartılmıştır(Şekil 4). Buna karşın ilaç verilmeyen kontrol grubunda ise idrar miktarında belirgin bir değişiklik olmamıştır.

Yine aynı çalışmada 24 hastanın 6 tanesi peritoneal dialize, 6 tanesi de hemodialize alınmış. Bizim vakalarımızda 13 hastanın yalnızca 1 tanesi hemodialize, 1 tanesi de peritoneal dialize alınmıştır.

Aynı çalışmada 24 hastanın 5 tanesi değişik nedenlerle(extrarenal) kaybedilmiştir. Bizim hastalarımızdan 3 tanesi kaybedilmiş(extrarenal) olup, literatürle uyum göstermektedir(31).

Başka bir çalışmada uranyl nitrat enjekte edilen köpeklerde 3 saat sonra renal kortikal iskemisinin dopamin ve furosemidin kombine olarak verilmesiyle düzeldiği, renal kan akımının % 41 oranında arttığı gösterilmiştir(32). Ancak bizim çalışmamızda teknik olanaksızlık nedeniyle renal kan akımını ölçemedik.

Yine başka bir çalışmada da diüretiğe resistan oligürik akut tübüler nekrozda kombine tedavi uygulanmış ve ilk 24 saat içinde diürezin başladığı gösterilmiştir(33). Bizim vakalarımızda ise 1 tanesi hariç diğerlerinde ilk 48 saat içinde diürez sağlanmıştır.

Literatür çalışmaları ve bizim çalışmamızda göstermektedir ki eğer akut tübüler nekroz erken dönemde -ilk 48 saat- tanınırsa, kombine tedavi uygulanan hastalarda diürez daha erken dönemde başlamaktadır. Bunun iki önemli yararı olduğu aşıkardır. Birincisi hipervolemi gibi bir sorun hal- ledilmiş olacaktır ve hastanın beslenmesi mümkün olacaktır. İkincisi oligürik dönemin hasta hayatını tehdit eden en önem- li komplikasyonu -hiperpotasemi- oluşmayacaktır.

Bunun yanısıra çalışmamızda da gösterildiği gibi da- ha az sıklıkla dializ ihtiyacı olacaktır. Özellikle basit gibi görünen ve sık uygulanan periton dializinin -peritonit, perforasyon, kanama- gibi çok ciddi komplikasyon sıklığı azal- maktadır. Bunlara ek olarak dializ gibi pahalı bir tedavi yönteminin hastaya yük olması da engellenmektedir.

Son olarak dopamin ve furosemid ile elde ettiğimiz çok farklı sonuçlar akut tübüler nekroz fizyopatogenezinde vas- küler teorinin ağırlığının fazla olduğu kanısını uyandırmak- tadır.





## Ö Z E T

Kliniğimizde klinik ve laboratuvar olarak ATN tanısı konan 26 hastanın 13 tanesine hiç tedavi vermezken, 13 tanesine düşük doz dopamin ve yüksek doz furosemid vererek iki ilaın kombine etkisini inceledik. İlk 48 saatte renal kortikal iskeminin olması ve bu süre sonunda renal kan akımının normale dönmesini gözönüne alarak vakaların ilk 48 saat içinde olmasını tercih ettik.

Daha sonra ilaç verilen ve verilmeyen grupta diürezin başlama zamanı, dializ sayısı ve mortalite yönünden karşılaştırmasını yaptık. İki grup arasındaki istatistikî yönden farkı t testi ve z testi ile değerlendirdik. Diürezin başlama zamanı ve dializ sayısı yönünden anlamlı farklılık bulmamıza karşın, mortalite yönünden iki grup arasındaki farklılık istatistikî yönden anlamlı bulunmadı.

İlaç verdiğimiz grupta ilaç verimini takiben ilk 24 saatte diürezin başladığını (1 vaka hariç) ve aşikar olarak natriürezisin arttığını gözledik. Yalnızca 2 hastamız dialize (1 hemodializ, 1 peritoneal dializ) girdi. Buna karşın kontrol grubunda 8 i peritoneal, 1 i hemodializ olmak üzere 9 hasta dialize ihtiyaç gösterdi.



ilaç verdiğimiz grupta 3 hasta exitus(extrarenal nedenle) olurken, kontrol grubunda 4 hasta exitus oldu.

Bu çalışma ile eğer 48 saatte ATN tanısı konan hastalara düşük doz dopamin ve yüksek doz furosemid verilirse hastaların oligüri süresinin kısaldığı ve böylece en çok korkulan hiperpotasemi riskinin ortadan kalktığı söylenebilir. Dializ yönünden anlamlı farkın olması, hastaların dialize olan ihtiyaçlarının azalması nedeniyle hem maddi kazanç, hemde dializ komplikasyonları yönünden kazanç olduğu kanısını vermektedir.

Dopamin ve furosemid ile elde edilen çok farklı sonuçlar ATN fizyopatogenizinde vasküler teorinin ağırlığının fazla olduğu kanısını uyandırmaktadır.

#### K A Y N A K L A R

1. Hohenberg,KN, Oken DE: Acute renal failure due to nephrotoxins N.Eng.J.Med.V:282,June 11,1970,No:24,1329-1333.
2. Ansari Z,and Baldwin DS: Acute renal failure due to radiocontrast agents.Nephron 17:28,1976.
3. Anderson RJ et al.: Nonoligürik acute renal failure N.Eng.J.Med.248:134,1877
4. Bank N, Mutz BF, Aynedjian HS: The role of leakage of tubuler fluid in anuria due to mercury poisoning. J. Clin.Invest.46:659-704,1967.
5. Merril JP.:Acute renal failure. Diseases of the kidney. Boston, Little, Brown and Co., 1971,V:1,645-650.
6. Flamenbaum W.: Pathophysiology of acute renal failure Arch.Int.Med. 131:911-928, 1973.
7. Flamigen WJ., Oken DE.: Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury-induced acute renal failure. J.Clin.Invest.44:449-457,1965.
8. Flamenbaum W.,McNeil JS. Kotchen TA.,Saladino AJ?: Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog.Cir.Res.31:682-698,1972.

9. Roland CB., Juan CP.: A functional role for the tubulo glomerular feedback mechanism. *Kidney Int.*, 25:739-746, 1984.
10. Mason AD., Teschan PE., Colonel LT., and Muirhead EE.: Studies in acute renal failure. Renal histologic alterations in acute renal failure in the rat. *J. Surg Res.* 3:450-456, 1963.
11. Levinsky NG.: Pathophysiology of acute renal failure. *N. Eng. J. Med.* 296:1453-1458, 1977.
12. Oken DE., Arce ML., Wilson DR.: Glycerol induced hemoglobin uric acute renal failure in the rat. Micropuncture study of the development of oliguria. *J. Clin. Invest.* 45:724-735, 1966.
13. Flanigan WJ., Oken DE.: Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury-induced acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 44:449-457, 1969.
14. Chedru MF., Beethke R., Oken DE.: Renal cortical blood-flow and glomerular filtration in myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int.* 1: 232-239, 1972.
15. Arendshorst WJ., Finn WF., Gottschalk CW.: Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat. *Circ. Research.* 37:559-567, 1975.
16. Bryan DM., Moran SM.: Hemodynamically mediated acute renal failure *N. Eng. J. Med.* V: 314, No 2, 97-104, Jan. 9, 1986.
17. Oken DE.: Local mechanism in the pathogenesis of acute renal failure. *Kidney Int.* 10(Suppl.6), 94-99, 1976.
18. Tu WH.: Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension. *Circulation*, 31:687-695, 1965.

19. DiBona GF., McDonald FD., Flamenbaum W., Dammin GJ., Oken DE.: Maintenance of renal function in salt loaded rats despite severe tubular necrosis induced by HgCl. Nephron 8: 205-220,1971.
20. Thurau K.,Boylan JW.: Acute renal success.The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. Am.J. Med. 61: 308-315,1976.
21. Gürçay AA., Turgan Ç., Çağlar Ş.: Akut böbrek yetmezliği oluşumunda renin angiotensin sistemi ve antagonistleri arasındaki ilişki. Hacettepe Tıp Derg.C:17, S:2, Nisan 1984.
22. Schrier RW., Conger JD.: Acute renal failure: Pathogenesis,Diagnosis and management.Renal and electrolyte disorders.Boston,Little,Brown and Co.1976,289-303.
23. Mauk RH., Patah RV., Fadem SZ., Lifschitz MD. and Stein JH.:Effect of prostoglandin E administration in a nephrotoxic and a vasoconstrictor model of acute renal failure. Kidney Int.12:122-130,1977.
24. Akmal M. et all.: Resolution of muscle calcification in rhabdomyolysis and acute renal failure. Ann.Int. Med. 89:928 , 1978.
25. Rasmussen HH., Ibels LS.: Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. Am.J. Med. 73:211-217,1982.
26. Hollenberg NK., Sandor I., Conray M.,Adams DS.,Soloman HS., Abrams HL., Merrill JP.: Xenon transit through the oliguric human kidney: Analysis by maximum likelihood. Kidney Int.3:177,1973.
27. Churchill S., Zarlengo MD., Carvalho JS., Gottlieb MN., Oken DE.: Normal range cortical blood flow in experimental acute renal failure.Kidney Int.11:246,1977.

28. William R. Adam, et al.: Aldosterone and dopamine receptors in the kidney: Sites for pharmacologic manipulation of renal function. *Kidney Int.* 18:623-635, 1986.
29. Churchill S., Zarlengo MD., Carvalho JS., Gottlieb MN., Oken DE.: Normal range cortical blood flow in experimental acute renal failure. *Kidney Int.* 11:246, 1977.
30. Oken DE.: On the differential diagnosis of acute renal failure. *AmJ. Med.*, 71: 916-920, 1981.
31. Graziani G., Cantaluppi A., Casati S., Citterio A., Scalapogna A., Aroldi A., Silenzio R., Brancaccio D., Ponticelli C.: Dopamine and Furosemide in oliguric acute renal failure. *Nephron* 37:39-42, 1984.
32. Lindner A., Cutler RE., Goodman WG.: Synergism of dopamine plus furosemide in preventing acute renal failure in the dog. *Kidney Int.* 16:158-166, 1979.
33. Lindner A.: Synergism of dopamine and furosemide in diuretic-resistant oliguric acute renal failure. *Nephron* 33:121-126, 1983.
34. Wardle N.: Acute renal failure in the 1980 s: The importance of septic shock and of endotoxaemia. *Nephron* 30:193-200, 1982.
35. Chugh KS., Singhal PC., Nath IVS., Pareek SK.: Acute renal failure due to non-traumatic rhabdomyolysis. *Postgraduate Med. J.* 55:386-392, June 1979.
36. Goldberg LI.: Dopamine: Clinical uses of an endogenous catecholamine. *N. Eng. J. Med.* 291:707, 1974.