

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. TAHİR YÜKSEK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

RENAL ARTERDE OLUŞTURULAN İSKEMİ-REPERFÜZYON
SONRASI BÖBREKTE GELİŞEN FONKSİYON BOZUKLUĞUNA
İLOPROSTUN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Orkun ŞAHSIVAR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali SARIGÜL

KONYA 2007

İÇİNDEKİLER

SAYFA

1.İÇİNDEKİLER	1
2.KISALTMALAR	4
3.GİRİŞ	6
4.GENEL BİLGİLER	7
4.1. Boşaltım sistemi fizyolojisi	7
4.2. Nefron Yapısı	7
4.3. Glomeruler Fonksiyonlar	9
4.4. Tubuler Fonksiyonlar	10
4.4.1 Proksimal Tubul	10
4.4.2. Henle Lupu	12
4.4.3. Distal Tubul	12
4.4.4.Toplayıcı Tubul	13
4.5. Klirens Kavramı	13
4.6. Üre	13
4.7. Kreatinin	14
4.8. Böbreklerin Asit-Baz Dengesindeki Rolü	14
4.9. Renin-Anjiotensin Sistemi	14
4.10. Akut Böbrek Yetmezliği	15
4.11. İntrinsik Renal Akut Böbrek Yetmezliği	16
4.11.1. Tubuler Hastalıklar	16
4.11.2. Glomerüler Hastalıklar	16
4.11.3. Vasküler Hastalıklar	16
4.11.4. İnterstisyel Nefrit	16
4.12. Sistatin C	17

4.12.1. Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları.....	18
4.12.2. Sistatin C'nin Çeşitli Vücut Sıvılarındaki ve Dokulardaki Dağılımı.....	19
4.12.3. Sistatin C Metabolizması.....	20
4.12.4. Sistatin C'nin Klinik Tanısal Kullanımı.....	21
4.12.4.1. Glomerüler Filtrasyonun Değerlendirilmesi.....	21
4.12.5. Sistatin C Ölçüm Metodları.....	22
4.13. Beta 2 Mikroglobulin.....	22
4.14. İskemi Reperfüzyon Hasarı.....	23
4.15. Endotelyum.....	24
4.15.1. Endotel Disfonksiyonun Önlenmesi.....	26
4.15.2. Sellüler Asidozun Önlenmesi.....	27
4.15.3. Serbest Oksijen Radikalleri.....	27
4.16. Nitrik Oksit.....	28
4.17. İloprost Giriş.....	31
4.17.1. İloprost.....	31
4.17.2. İloprostun Farmakolojik Özellikleri.....	32
4.17.3. İloprost'un Etkileri.....	32
4.17.4. İloprostun Farmakokinetiği.....	33
4.17.5. İloprostun Klinik Endikasyonları.....	33
4.17.6. İloprostun Kullanılışı.....	35
4.17.7. İloprostun Yan Etkileri.....	35
5. MATERYAL VE METOT	37
5.1 Denek Seçimi.....	37
5.2. Deneklerin Hazırlanması ve Operasyon Tekniği.....	37
5.3. Gruplar.....	38

5.4. Biyokimyasal Testler.....	39
5.5. İstatistiksel Analiz	39
6. BULGULAR	40
7. TARTIŞMA	41
8. ÖZET	53
9. SUMMARY	54
10. KAYNAKLAR	56
11. TEŞEKKÜR	66

2.KISALTMALAR

PGI₂	:Prostaglandin I ₂
NH₃	:Amonyak
GFH	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
ADH	:Anti Diüretik Hormon
ATP	:Adenozintrifosfat
HC0₃	:Bikarbonat
ABY	:Akut Böbrek Yetmezliği
FENa	:Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu
ATN	:Akut Tubüler Nekroz
DTPA	:Dietilen Triamin Pentaasetikası
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
I/R	:İskemi Reperfüzyon
SOR	:Serbest Oksijen Radikalleri
PMNL	:Polimorfonüveli Lökosit
TNF-α	:Tümör Nekrozis Faktör-alfa
Ca	: Kalsiyum
VEGF-A	:Vasküler Endotel Çoğalma Faktörü
iNOS	:Nitrik Oksit Sentaz
LDH	:Laktik Dehidrogenaz
NFκB	:Nekroz Faktör κ B
AP-1	:Apopitoz-1
HSP70	:Isı Şok Proteini 70
FMN	:Flavin Mononükleotid
FAD	:Flavin Adenin Dinükleotid
NADPH	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
ADMA	:Asimetrik Dimetiltarjinin
AA	:Araşidonik Asit
PS	:Prostasiklin
TxA₂	:Tromboksan A ₂
ADP	: Adenozindifosfat
EDRF	:Endotel Derived Releasing Factor

İV	:İntravenöz
PAH	:Periferik arter hastalığı
TAO	:Tromboangitis obliterans
NaCL	:Sodyum Klorür
CAT	:Katalaz
GPx	:Glutasyon Peroksidaz
GSH	:Glutasyon
SOD	:Süperoksit Dismutaz
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
OH	:Hidroksil
O₂⁻	:Süperoksit
RO	:Alkoksil
KABG	:Koroner Arter Bypass Greftleme
PTCA	:Perkütan Transtorasik Koroner Anjioplasti
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
DM	:Diabetes Mellitus
HLA	:HumanLökositAntijen
VUR	:Veziköüreteral Reflü

3. GİRİŞ

İskemi reperfüzyon hasarı ve buna bağlı hayati organlarda oluşan fonksiyon bozuklukları insan hayatını ciddi boyutta etkilemektedir. Özellikle insandaki suprarenal aort klempajından sonra oluşan iskemi ve sonrasındaki reperfüzyon özellikle böbreklerde ciddi yetmezliklerle sonuçlanabilen iskemi reperfüzyon hasarları oluşturabilmektedir. İskemi reperfüzyon (I/R) hasarının temelinde reperfüzyon esnasında dokunun oksijenizasyonu sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) bulunmaktadır. Reaktif oksiradikaller birçok kaynaktan salınabilir, bunların arasında en önemli olanı ise aktive olmuş nötrofillerdir. Artmış polimorfonüveli lökosit (PMNL) aktivitesi, kemoatraksiyonu ve infiltrasyonu PMNL degranülasyonuna neden olmaktadır. Degranülasyon sonrasında SOR ve proteazlar artar bunlarda endotel hasarına neden olmaktadır. Siklooksijenaz yolunun bir metaboliti olan Prostaglandin I₂ (PGI₂, prostacyclin); lökositleri inaktive eder, lökotrienler gibi araşidonik asidin toksik metabolitlerini inhibe eder ve reperfüzyon hasarlanmasından iskemik dokunun mikrosirkülasyonunu korur. Prostatiklin'in güçlü sitoprotektif, antiagregan ve vasodilatatör etkilere sahip olduğu bilinir. Prostatiklin'in mikrovasküler kan akımı, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve vazodilatasyon üzerinde önemli rolü vardır. İloprost benzer farmakokinetik özelliklere sahip bir PGI₂ analogudur. Bu çalışmada renal arter klempaj ile iskemi ve ardından reperfüzyon oluşturularak yapılan deneysel modelde, iskemi ve reperfüzyon sonrası böbrekte meydana gelebilecek olası hasarlanmanın önlenmesi ve bu hasarların en aza indirilmesi için son yıllarda özellikle farklı tedavi alanlarında yerini bulan iloprost'un kullanılması düşünülmüştür. Bahsedilen zararı azaltmada bu ilacın olası faydalarının tespit edilmesi için glomerül filtrat hızını göstermede daha hassas olan Sistatin C ve Beta 2 Mikroglobulin değerlerine, ayrıca böbrek fonksiyonlarını göstermede kullanılan üre ve kreatinin seviyelerine serumda bakılması düşünüldü. Ortaya çıkacak olan sonuçlar doğrultusunda iloprost'un böbrekteki iskemi reperfüzyon sonrasındaki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. Boşaltım sistemi fizyolojisi

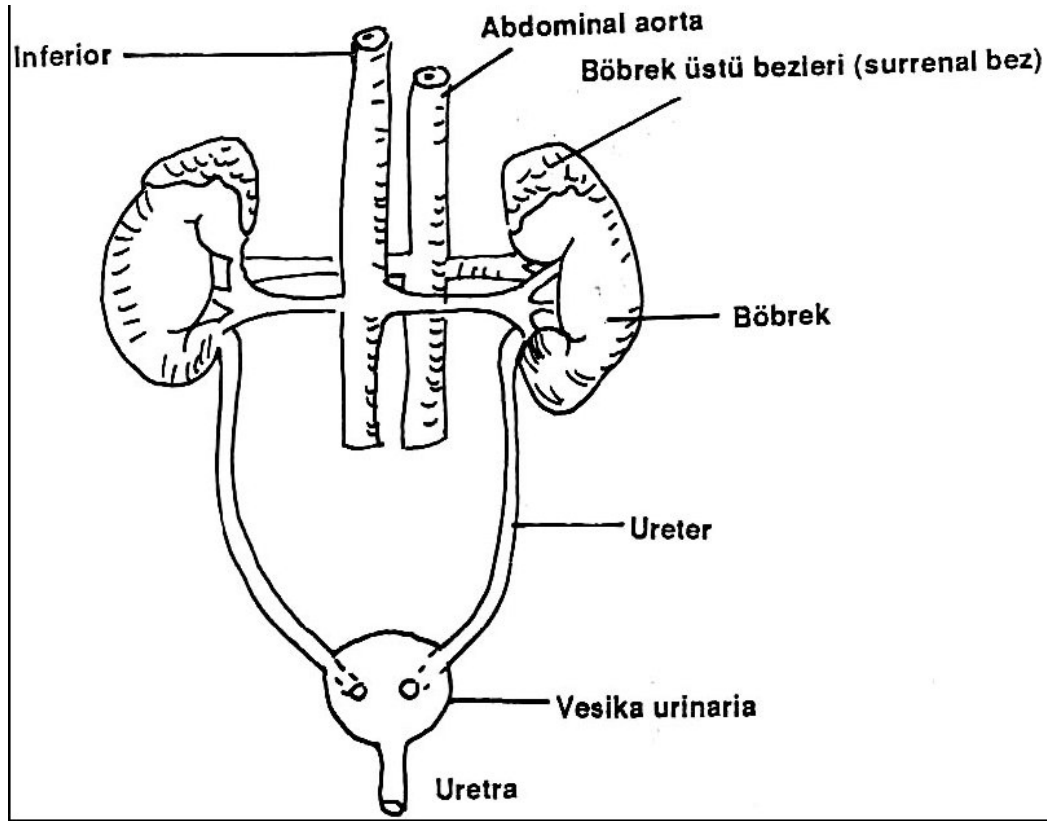
Boşaltım sistemi; homeostasise katılan en önemli organ sistemlerinden biridir. Vücut sıvılarının hacim ve içeriğinin, kan basıncının, pH'nın, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, hücrelerde metabolizma sonucu oluşan ve kana verilen artık ürünlerden kanın arındırılması boşaltım sisteminin fonksiyonlarıdır.(1) Boşaltım sistemi iki böbrek, iki üreter, mesane ve üretradan oluşturmaktadır. Boşaltım sisteminin şematik yapısı Şekil-1'de gösterilmiştir. Böbrekler kanı süzerek idrarı oluştururlar. İdrar üreterler aracılığı ile idrar kesesinde toplanır, üretra ile dışarıya atılır. İdrar ile atılan en önemli metabolizma artıkları üre ve ürik asit gibi nitrojen içeren artıklardır. Nitrojen artıklarının en önemli kaynağı proteinler ve pürin bazlarıdır. Proteinlerin yıkımı ile oluşan ürün amonyak (NH₃) dır. Amonyak, hücreler için çok toksik bir maddedir, bu nedenle karaciğerde üre haline dönüştürülür ve üre böbrek tarafından atılır. Pürin bazlarının yıkım ürünü ise ürik asittir.(2)

4.2. Nefron Yapısı

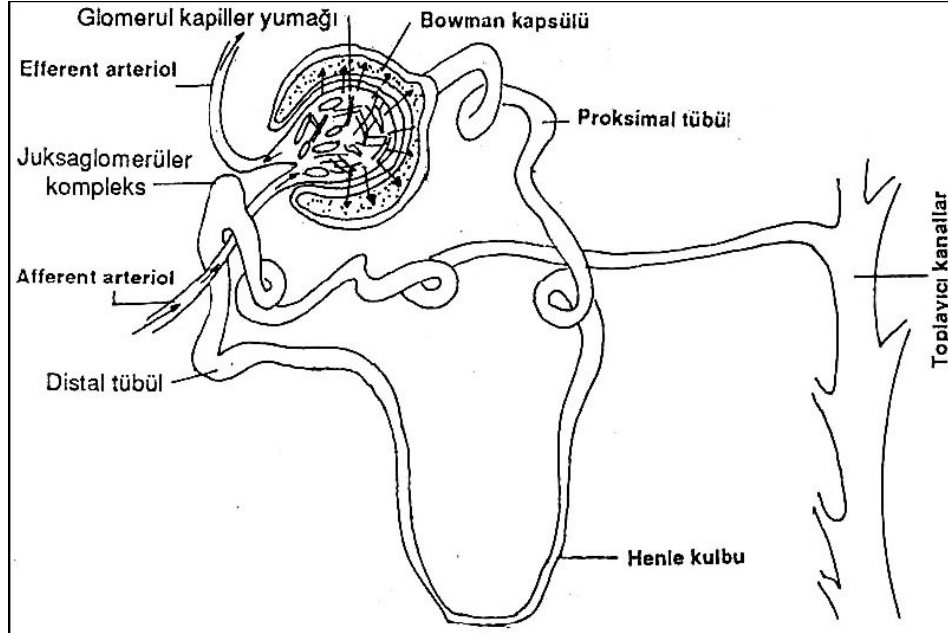
Böbreklerde idrarı oluşturan en küçük üniteler nefronlardır. Bir böbrekte yaklaşık bir milyon nefron bulunmaktadır . Bir nefron; çift yapraklı bowman kapsülü içine yerleşmiş kapiller damarların oluşturduğu glomerül yumağı ve tubuluslerden oluşur. Glomerül yumağı kanın süzülüşü, tubuller ise idrarın oluşturulduğu bölümdür. Glomeruluslarda, bowman kapsülüne giren afferent arteriyol, kapsül içinde kapiller damar yumağını oluşturduktan sonra, bowman kapsülünü efferent arteriyol olarak terk eder. (1) Kan glomerülüslerin kapiller bölgesine afferent arteriyol ile getirilir, gelen kan, burada süzülükten sonra, efferent arteriyol ile götürülür. Nefronların tubuler kısmı bowman kapsülünden başlayarak; proksimal tubulus, henle kulbu, distal tubulus ve toplayıcı kanallar olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Bowman kapsülünden proksimal tubuluse ulaşan filtrat; toplayıcı kanallara ulaştığı zaman

ıdrar haline dönüşmektedir. Oluşan ıdrar böbreklerin pelvis bölgesinde toplanır, üreterler içine gönderilir. Bir nefronun yapısı Şekil- 2'de gösterilmiştir. (1)

Şekil- 1 Boşaltım Sistemi Yapısı



Şekil-2 Nefron Yapısı



4.3. Glomeruler Fonksiyonlar

Nefronun bir bölümü olan glomerulün fonksiyonu, afferent arteriolla gelmekte olan kanı filtre etmektir. Buraya ulaşan kanın proteinleri ve hücreleri dışındaki tüm elemanları bowman kapsülü içine süzülür. Süzüntünün içeriği proteinler dışında hemen hemen plazmanın yapısı ile eşdeğerdir. Hücreler ve büyük moleküller hariç her türlü madde nefronun daha ileri bölümlerine doğru ilerler. Bazı faktörler filtrasyonu kolaylaştırır. Bunlardan birincisi, iki arteriol arasındaki pozisyondan dolayı oluşan kapillerlerdeki yüksek basınçtır. Diğer bir faktör semipermeable glomerüler membrandır. Bu membranın eşik değeri yaklaşık olarak 66000 daltondur (Albumin molekül büyüklüğü). (4) Bu nedenle su, elektrolitler ve glukoz, üre, kreatinin gibi küçük moleküller serbestçe geçerler. Ancak albumin, bazı plazma proteinleri, sellüler elementler, lipid-bilirubin gibi proteine bağlı moleküller geçemezler. Bir diğer faktör bazal membranın negatif şarj olmuş olmasıdır. Böylece, örneğin protein gibi negatif yüklü moleküller filtrata geçemezler. Böbreklere dakikada 1200-1500 ml kan akımı gelir ki bu miktar total kardiyak outputun yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'üdür. (4) Dakikada filtre edilen kan

volümü Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) olarak bilinir (Normal değeri 125 ml/dk). (1) GFH çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Bu faktörlerin bazıları şu şekilde sıralanabilir:

a) Glomerül kapilleri içindeki kanın hidrostatik basıncının azalması filtrasyonu azaltır, yükselmesi artırır. Kapillerdeki hidrostatik basınç afferent arteriyol daralmasında, böbreğe gelen kan miktarının azalmasında (arteriyel kan basıncının düşmesi ve kan kayıpları gibi koşullarda) azalır. Buna karşı efferent arteriyol daralması, basıncı yükseltir.

b) Glomerül kapillerindeki geçirgenlik artışları GFH'yi artırır.

c) Bowman kapsülü içindeki sıvının basıncının artması (örneğin böbrek taşları) filtrasyonu azaltır. (1)

Normalde böbrekler bir dakikada 125 ml plazmayı filtre eder, bu filtrat proteinleri ve hücreleri içermez. Bu günde 180 litre filtrasyon miktarına eşdeğerdir. Böbreklerin filtre edilen plazma miktarı bu kadar yüksek iken günde çıkarılan idrar miktarı ortalama 1-1,5 litre kadardır. Buradan süzüntünün % 99'unun tubuluslerden geri emilerek tekrar kana verildiği anlaşılmaktadır. (1)

4.4. Tubuler Fonksiyonlar

4.4.1 Proksimal Tubul

Filtrat içindeki su ve maddeler basit difüzyon ve aktif taşınma ile önce tubulus epitel hücrelerine, buradan da kana geri emilirler. Maddelerin geri emilmeleri organizmanın gereksinmesi doğrultusunda düzenlenmektedir. Geri emilimin %90'ı proksimal tubulus bölgesinde yapılmaktadır. Bu bölgede geri emilen maddeler, yarattıkları ozmotik güç ile bir miktar suyun da geri emilimini sağlarlar. Tubuluslarda geri emilemeyen madde miktarının artması suyun geri emilimini azaltarak diürece neden olur. (3) Proksimal tubulün bir fonksiyonu da değerli maddelerin her birinin çoğunluğunu kan dolaşımına tekrar geri döndürmesidir. Böylece, suyun üçte ikisi, sodyum, ve klor, glukozun tümü (renal eşişe kadar), proteinlerin, vitaminlerin ve aminoasitlerin hemen hemen tümü, ve değişik

miktarlarda magnezyum, kalsiyum, potasyum ve bikarbonat gibi iyonlar yeniden emilirler. Maddelerin tubuler lümeninden peritubuler kapiller plazmaya hareketine ve bu sürece, tubuler reabsorpsiyon adı verilir. Su ve klor iyonları istisna olmak üzere ki bu süreç aktif olarak yürür, tubuler epitel hücreleri bu maddeleri plazma membranlarından kana geçirmeleri için enerji kullanırlar. Taşınma sürecine katılanların normal olarak etkili geri emilimleri için yeterli depoları vardır. Ancak bunlar çözünebilirlerdir. Bundan ötürü filtrasyondaki her bir maddenin konsantrasyonu bunu üzerindeyse, ilgili transport sisteminin bunları bağlayacak derecede hızlı işlev göremez ve bundan ötürü filtrattan maddeleri uzaklaştırır. Bu maddeler idrara atılır. Atılan maddelerin idrarda görüldüğü plasma konsantrasyonu renal eşik olarak bilinir ve onun saptanması hem tubuler fonksiyonların hemde renal olamayan hastalık durumlarını değerlendirmek için uygundur. Su için renal eşik yoktur çünkü su her zaman pasif taşınma ile diffüzyon yolu ile düşük konsantrasyonlu ortama taşınır. Klor iyonları da bu durumda sodyum iyonlarının ardından diffüze olur. Proksimal tubulün diğer bir fonksiyonu da, penisilin gibi ilaçları ve hidrojen iyonu gibi böbreğin tubuler hücre metabolit ürünlerini salmalarıdır. Tubuler sekresyon terimi iki değişik yolda kullanılır. Birincisi maddelerin peritubuler kapiller plasmadan tubuler lumene hareketini tarif eder. Buna ek olarak tubuler hücreler aynı zamanda da kendi hücre metabolizmalarının bazı ürünlerini tubuler lumendeki filtrata salarlar ve bu tubuler sekresyon olarak adlandırılır. Burada da hücre zarlarından transport hem aktif hem de pasif olur. (4)

Artık ürün olan ürik asitin hemen hemen (%98-100) tümü aktif olarak geri emilir, sadece proksimal tubulün distal ucunda salınma olur. Diğer artık ürün üre, yüksek derecede diffüze olabilen bir moleküldür ve renal tubulden pasif olarak renal tubulden interstisyuma geçer, medullada bulunan osmalite gradyentine katkıda bulunur.(4)

4.4.2. Henle Lupu

Ters akıntı üreten sistem. Nefronun bu bölümünde medüllada osmalite kortikomedüller bileşkeden içeriye doğru devamlı artar. Suyun, sodyumun ve klorun reabsorbsiyonu uyarılır. Hiper osmolalite gelişir. Henle lupu proksimal tubul ile distal tubul arasındadır. Henlenin inen kolunda akım aşağıya doğrudur ve çıkan kolunda akım yukarıya doğrudur ve ters eğimli akım diye adlandırılır. Çıkan kol boyunca sodyum ve klor aktif ve pasif olarak medüller interstisyel sıvı içerisine emilirler. Çıkan kol rölatif olarak suya geçirgen olmadığı için hiper osmolite gelişir. İnen kol ise suya çok geçirgendir, sodyum ve kloru reabsorbe etmez. İnterstisyel hiperosmolalitenin nedeni, çıkan kolda klor ve sodyum iyonlarının içeriye pompalanmasıdır.

(4)

İnen lupu terkeden suyla, çıkan lupu terkeden sodyum ve klor arasındaki etkileşim yüksek osmolaliteyi sağlar ve böbrek medüllasında hipoosmolar idrarın lupu terkemesine neden olur.

Bu süreç ters akım toplayıcı sistem olarak adlandırılır.(4)

4.4.3. Distal Tubul

Filtrat nefronun bu bölümünde son şeklini almıştır. Sodyum ve klorun %95 i ve suyun %90'ı reabsorbe edilmiş durumdadır. Distal tubulun fonksiyonu elektrolit ve asit baz homeostazında küçük ayarlamalar yapmaktadır. Aldesteronun hormonal kontrolü altındadır. Bu hormon adrenal korteksten salgılanır ve afferent renal arterde kan akımının azalmasıyla tetiklenir. Aldesteron renin-anjiotensin mekanizmasıyla, daha az oranda da Adrenokortiko Troid hormon (ACTH) ile regüle edilir. Aldesteron distal tubulde sodyum reabsorbsiyonunu ve potasyum ile hidrojen iyonlarının sekresyonunu stimule eder. Hidrojen iyon sekresyonu bikarbonat oluşumuna ve amonyak sekresyonuna bağlıdır. İlave olarak burada çok az miktarda klor reabsorbe olur. (4)

İdrar oluşması sırasında bazı maddeler doğrudan tubulus epitel hücreleri tarafından tubuluslar içine salgılanmaktadır. Penisillin bu tip maddelere iyi bir örnektir. Bazı maddeler

ise hem glomerül filtrasyonu yolu ile hem de ekskresyon ile idrara çıkmaktadır. Bu tip bir maddeye en iyi örneğe kreatinindir. (1)

4.4.4.Toplayıcı Tubul

Üst bölümlerinde aldosteronun etkisiyle sodyum reabsorbsiyonu gerçekleşir. Klor ve üre de burada reabsorbe edilir. İlave olarak toplayıcı tubul Anti diüretik hormon'un (ADH) kontrolü altındadır. Bu peptid hormon posterior hipofizden salgılanır ve salınımını kan osmalitesinin artması veya intravasküler volüm azalması tetikler. Yarı ömrü kısadır. ADH su reabsorbsiyonunu stimule eder. Toplayıcı kanal normalde suya geçirgen değildir (Çıkan henle gibi). Ancak ADH varlığında toplayıcı kanalın lumeninden medullaya pasif difüzyonla su geçişi olur ve idrar daha konsantre edilmiş olur.(4)

4.5. Klirens Kavramı

Böbreklerde kan plazması belli maddelerden arındırılmaktadır. Böbreklerin bir dakika içerisinde herhangi bir maddeyi kaç ml plazmadan arındırdığını belirlemek için klirens değeri kullanılır, aşağıdaki formüle göre hesap edilmektedir (1) :

Plazma klirensi (pk) = $\frac{\text{Maddenin idrardaki konsantrasyonu (mg/ml)} \times \text{İdrar hacmi (ml/dk)}}{\text{Maddenin plazmadaki konsantrasyonu (mg/ml)}}$

Maddenin plazmadaki konsantrasyonu (mg/ml)

4.6. Üre

Üre proteinlerin oksidatif katabolizması sonucunda günlük olarak atılan Nonprotein nitrojen atıklarının büyük bir bölümünü (%75'den fazlasını) oluşturur. Proteinler nitrojen atomlarının uzaklaşmasıyla detoksifiye olarak aminoasitlere yıkılırlar. Amonyak oluşur ve üreye dönüşür ve böylece toksisitesi kaybolur. Böbrek ürenin atılımı için tek önemli yoldur. Moleküler ağırlığı 60,1 g/mol'dür ve böylece glomerüller tarafından filtre edilir. Tamamının atılımının haricinde %40 ile %60'ı toplayıcı kanaldan reabsorbe edilir. Absorbe edilen üre,

medulladaki yüksek osmaliteyi meydana getirir. Bu reabsorbsiyon miktarı GFH'na, böbrek kan akımına ve idrar akım hızına bağlıdır. (4)

4.7. Kreatinin

Kaslar kreatin fosfat içerirler. Bu da kreatin kinaz tarafından katalize edilen Adenozin trifosfat (ATP)'nin hızlı formasyonu için yüksek enerjili fosforil grubudur. Bu kasların ilk önce kullandığı metabolik yakıttır. Şöyle oluşur: Hergün kas kreatininin %20'ye kadarı (ve onun fosfatı) spontan olarak dehidrate olur ve dolaşıma girer ve kreatinin atık ürünü oluşur. Bundan dolayı kreatinin düzeyleri kas kütesinin fonksiyonudur ve kas kütesinde değişiklik oluncaya kadar yaklaşık olarak daima aynı düzeyde kalır. Kreatinin düzeyi sabittir ve moleküler ağırlığı 113 dalton'dur. Bundan dolayı glomerüllerden filtre edilir ve tubullerden reabsorbsiyonu yoktur. Bundan başka yüksek serum konsantrasyonlarında böbrek tubulleri tarafından küçük miktarlarda sekrete edilir. (4)

4.8. Böbreklerin Asit-Baz Dengesindeki Rolü

Asidozda böbrekler idrar ile hidrojen iyonu atılmasını hızlandırıp, kanda bikarbonat (HC03) iyonunun miktarını yükseltmek için bikarbonatın reabsorbsiyonunu artırır. Alkalozda ise idrar ile bikarbonat atılımını hızlandırır. Vücut sıvılarının pH'ı çok dar sınırlar içinde sabit tutulmaya çalışılırken idrarın pH'sı 4,5 ile 8,0 arasında değişim göstermektedir. (1)

4.9. Renin-Anjiotensin Sistemi

Bu sistem kan hacmi, kan basıncı ve glomerül kapillerleri içindeki basıncın dolayısıyla da glomerül filtrasyon hızının düzenlenmesi yönünde çalışan bir sistemdir. Jukstaglomerular apparatus her nefronun glomerül yumağına yakın bir yerde yerleşmiştir. Nefronlarda distal tubulusun ufak bir bölümü afferent ve efferent arteriyolün arasındaki bir bölgeden geçer ve arteriyollerle temas halindedir. Distal tubulusun afferent arteriyol ile temas haline geldiği

bölgede, gerek arteriyol hücreleri gerekse tubulus hücreleri değişime uğramıştır. Bu bölgedeki tubulus hücrelerine macula densa, arteriyol hücrelerine ise jukstaglomeruler hücreleri denilmektedir. (1) Jukstaglomerul hücreleri “renin” adlı proteolitik bir enzim salgılar. Makula densa hücreleri, distal tubulus içinden geçen sıvının Na^+ ve Cl^- iyon konsantrasyonuna duyarlıdır. GFH'nın azalması distal tubulustan geçen sıvıda Na^+ ve Cl^- azalmasına neden olur. Bu durum macula densa hücrelerini uyarır, jukstaglomerül hücrelerinden renin salgılanmasına neden olur. Renin kanda bulunan Angiotensinojene etki ederek Anjiotensin I oluşturur. Anjiotensin I de böbreklerde ve akciğerlerde bulunan çevirici enzim aracılığı ile Anjiotensin II'ye çevrilir. Anjiotensin II kuvvetli vazokonstriktör etkiye sahip bir maddedir. Efferent arteriyolü kasarak glomerül kapillerlerindeki basıncı yükseltir. Anjiotensin II aynı zamanda sistemik dolaşımdaki arteriyolleri de kasarak kan basıncını yükseltir. Anjiotensin II bu etkilerine ilaveten adrenal korteksten aldosteron salgısını uyararak tuz ve su tutulmasını artırır, hipotalamusa etki ederek ADH salgısını ve susama hissini uyarır.(1)

4.10. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut Böbrek Yetmezliği (ABY), GFH'de gelişen azalma ve bunun sonucunda kan üre azotu, kreatinin ve diğer üremik toksinlerin vücutta birikimini ifade eder. Kronik böbrek yetmezliğinin aksine, akut böbrek yetmezliğindeki GFH düşüşü daha hızlıdır ve günler ile haftalar içinde gelişir.(5) GFH'deki azalma önceden herhangi bir böbrek hasarı olmayan bireylerde oluşabileceği gibi, önceden kronik bir böbrek bozukluğu olan bireylerde de akut alevlenme şeklinde ortaya çıkabilmektedir. ABY'de idrar miktarı değişkendir. Sıklıkla oligüri (günde 400 ml'den daha az idrar) ve anüri (günde 100 ml'den daha az idrar) ile birlikte, ancak nadiren de olsa idrar miktarında azalma olmayabilmektedir (nonoligürik ABY). Total anüri nadirdir ve bu durumda akut kortikal nekrozdan şüphelenilmelidir. ABY nadiren toplumsal kökenli bir hastalık olup, genellikle hastanede yatmakta olan bireylerde gelişir. Son 40 yılı aşkın bir süredir akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların sağkalım oranlarında

anamlı iyileşmeler sağlanabilmiş değildir. Bunun başlıca nedenleri; ABY'nin çoğunlukla yaşlı popülasyonda görülmesi ve ABY ile ilişkili hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıdır. (6)

4.11. İntrensik Renal Akut Böbrek Yetmezliği

Böbrek parankiminde hasar vardır. FENa (Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu) %1'in üzerinde ve idrar ozmolaritesi izotoniktir. İntrensik renal ABY nedenleri dört ayrı kategoride incelenir:

4.11.1. Tubuler Hastalıklar

Hastaneye yatmış bireylerde intrinsik renal ABY'nin en sık nedeni daha çok iskemi veya toksinlere bağlı gelişen akut tübüler nekrozdur (ATN). Prerenal azotemiden farklı olarak, iskemik ATN böbrek kan akımının düzeltilmesi ile hemen düzelmez. Genellikle geri dönüşümlü bir olay olmasına rağmen, kortikal nekroz oluşturacak düzeyde bir iskemi mevcutsa kalıcı böbrek yetmezliği söz konusu olmaktadır.(7)

4.11.2. Glomerüler Hastalıklar

Glomerülonefrit hipertansiyon, proteinüri ve hematüri ile karakterizedir.(8) Glomerülonefritlerin çoğu kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili olmakla birlikte, özellikle hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve akut proliferatif glomerülonefrit ABY'ne neden olmaktadır.

4.11.3. Vasküler Hastalıklar

Ana renal arterlerin oklüzyonu ve abdominal aorta hastalığı ABY'ne neden olan makrovasküler olaylardır. Mikrovasküler hastalıklar genellikle mikroanjiopatik hemoliz ile birlikte ve glomerüler kapillerlerde oluşan tıkanma veya tromboza bağlı olarak gelişirler.

4.11.4. İnterstisyel Nefrit

Akut interstisyel nefrit, genellikle, ilaçlara karşı gelişen allerjik reaksiyonun bir sonucu olmakla birlikte, otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar ve infiltratif hastalıklardan da

kaynaklanabilmektedir. Sistemik semptomları ateş, döküntü ve eozinofili olup, idrar boyamasında eozinofillerin görünmesi bu hastalığı kuvvetle düşündürmelidir.(2)

4.12. Sistatin C

Sistatin C'den ilk olarak Clausen J. 1961'de yayınlanan raporunda, insan serebrospinal sıvısında ' serebrospinal sıvı spesifik ' bir protein olarak bahsetmiştir ve adına CSF demiştir. Butter EA ve Flynn FV'de aynı yıl, proteinürili hastaların idrarında post-gamma globulin dedikleri bir protein tarif etmişlerdir. 1962'de Hochwalc GM ve Therbecke Gİ, plevral sıvıda, asidik sıvıda, idrarda, merkezi sinir sisteminde, kan ve plazmada bir proteinin varlığını araştırdılar ve bu proteini gamma elektroforetik mobilitesine dayalı olarak gamma trace olarak adlandırdılar. Bu adlandırmalar son 20 yılda post gamma globulin ve gamma trace'den cystatin C olarak değişime uğramıştır. (9)

Sistatin C 122 aminoasitli 13 kDa ağırlığında nonglikozile polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Bir housekeeping gen ürünü olup tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. Sabit bir üretim hızı olup üretim hızı inflamatuvar ve immunolojik faktörler, vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmemektedir. Düşük moleküler ağırlığı, bazik pH'ı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre olur ve serum düzeyleri sabittir. Sistatin C bütün üyelerinin sistein proteinaz inhibitörü olduğu cystatin süper ailesine aittir. (10-11)

Cystatin süper ailesi 3 protein ailesine bölünmüştür. Bu aileler tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1 Cystatin Süper Ailesi (12,13,14)

Aile 1	Aile 2	Aile 3
Cystatin A Cystatin B	Cystatin C Cystatin D Cystatin S Cystatin SU=SN Cystatin SA	Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK) Yüksek molekül ağırlıklı kininojen(HMWK)

Aile 1 üyeleri genel olarak intraselüler, aile 2 üyeleri ekstraselüler, aile 3 ise intravasküler dağılmıştır. Yapılan çalışmalarda

Cystatin A : Epidermal hücrelerde ve polimorfonükleer lökositlerde bulunmuştur.

Cystatin B : Squamöz epitel hücrelerinde ve lenfositlerde bulunmuştur

Cystatin C :Özellikle adrenal medullada, pankreas adacıklarında, tiroid bezinde ve adenohipofizde yoğun olarak bulunmuştur. Ayrıca beyin kortikal nöronlarında da varlığı tespit edilmiştir. Cystatin C bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır. (15)

Cystatin S : Tükürük ve gözyaşı gibi temel sekresyonlarda bulunur.

Kininijenler : Plazmada, sinovyal sıvı ve amniyotik sıvıda bulunur. (16)

4.12.1. Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatin C'nin primer yapısı, fizikokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmişse de biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir (12,15) ancak sistein proteinaz ailesinin üyeleri bir çok hücrel prosedürde rol oynarlar:

1. İntraselüler peptid ve proteinlerin katabolizması
2. Prohormonların proteolitik parçalanmasında
3. Kollagen metabolizmasında
4. Malign hücrelerin normal dokulara penetrasyonunda (12,17)

Sistatinler endojen ve ekzojen sistein proteinaz aktivitesini düzenler. Sistein proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini düzenlemede ve lokal olarak sınırlamada rol oynadıklarına inanılmaktadır. (12,15)

Sistatin C'nin inflamatuvar süreçte kuvvetli bir düzenleyici olabileceği ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı iddia edilmektedir. Hem kemotaktik, hemde kemokinetik etkisi olduğu görülmüştür. (18) Sistatin C'nin monositler veya makrofajlardan sekresyonu ve sistatin C ile komplemanın 4. komponenti arasındaki özel ilişki, inflamasyonun doku bölümü için özel olabilir. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu düzenlemekte ve böylece inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir. (11)

Sistatin C'nin genel koruyucu fonksiyonları da vardır. Bağ dokusunu; ölen hücrelerden veya malign hücrelerden salgılanan, intraselüler enzimlerin yıkımından korumaktadır. Diğer

aile 2 sistatinleri; sistatin D, S, SN, SA'nın insan vücut sıvılarında daha kısıtlanmış dağılımları vardır ve sistatin C ile birlikte aynı zamanda mikrobial enfeksiyonlara karşı savunma oluşturabilirler. Çünkü birçok parazitik protozoa, örneğin dizanteriye sebep olan entamoeba histolytica ve chagas hastalığına sebep olan trypanosoma cruzi; parazit-hastalık ilişkisinin karışık fonksiyonu ile sistatin peptidazları üretmektedir. Ayrıca sistatinlerin antiviral fonksiyonu polio, herpes simplex ve koronavirüs ile enfekte hücre kültürlerinde gösterilmiştir.

(19)

İnsan sistatin proteinazları (katepsin H, L, B, G, N, S, elastaz, papain, ficin, bromelain, calpain, dipeptidil peptidaz) protein ve peptidlerin intraselüler katabolizmasında önemli rol oynamaktadırlar. Prohormonların proteolitik sürecinde, kollajen katabolizmasında, malign hücreler tarafından normal dokuların penetrasyonunda; mikroorganizmaların sistatin proteinazlarının; onların multiplikasyonunda ve doku penetrasyonunda aktif olduğuna inanılır. Sistatinlerin ise sistatin proteinazların potansiyel zararlı proteolitik aktivitesini lokal olarak sınırlamada ve düzenlemede rol oynadığına inanılır. Her bir sistatin kendi spesifik inhibitör spektrumunu içerir. (12)

4.12.2. Sistatin C'nin Çeşitli Vücut Sıvılarındaki ve Dokulardaki Dağılımı

Sistatin C büyük oranda nükleuslu hücrelerden sentez edilir ve özellikle nöroendokrin hücrelerde yoğun olarak bulunur. En yüksek konsantrasyonları seminal sıvı, serebrospinal sıvı ve süttedir. Bütün vücut sıvılarında fizyolojik olarak uyumlu konsantrasyonlarda bulunur. (11,15,20)

Sistatin C'nin üretimi inflamasyonla değişmez. Bu yüzden bir akut faz proteini değildir. Sistatin C geninin yapısı pek bilinmemektedir. Pek çok insan dokusundan serbestlenen sistatin C düşük molekül ağırlıklı ve fizyolojik pH'ta pozitif yüklü olması nedeniyle glomerüllerden kolaylıkla filtre olur. Daha sonra proksimal tubuler hücrelerden reabsorbe edilir ve burada

katabolize olur. Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı normal erişkinde; 0,6-2,5 mg/Lt, ortalama 1,0 mg/Lt'dir. (9)

Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu 3,2-12,5 mg/Lt ortalama 5,8 mg/Lt'dir. Bu miktar normal plazma konsantrasyonunun 5-6 katıdır. Bu durum sistatin C'nin merkezi sinir sisteminde üretildiğini düşündürmektedir. Ama koroid pleksusun sistatin C üretmekte ve aynı zamanda aktif olarak onu sekrete etmekte olduğu gösterilmiştir. 3 aylıktan küçük çocuklarda kısmen yüksek serebrospinal sıvı oranlarının yaklaşık 22 mg/Lt'ye kadar çıktığı tespit edilmiştir. (9,12)

Sistatin C'nin idrardaki konsantrasyonu yaklaşık 0,03-0,3 mg/Lt'dir, tükürükte $1,8 \pm 0,9$ mg/Lt'dir. (12) En yüksek sistatin C oranı seminal plazmada, ortalama 51 mg/Lt olarak kaydedilmiştir. (12,16)

Sistatin C immunohistokimyasal çalışmalarla çeşitli nöroendokrin hücrelerin sitoplazmalarında gösterilmiştir. Sistatin C bazı normal adenohipofizal hücrelerde (özellikle lütein hormon üreten hücreler), pankreatik adacık hücrelerinde, tiroid bezi C hücrelerinde, adrenal medulla hücrelerinde ve bazı insan beyin kortikal nöronlarında araştırılmıştır. (21)

11-nonhipersekrete suprasellar-pituitary adenomlar (görme yoluyla baskı yapan), glukagon üreten pankreatik islet hücre karsinomları, kalsitonin üreten medüller tiroid karsinoması ve norepinefrin üreten feokromasitoma gibi bir çok neoplastik dokunun sistatin C ürettiği tespit edilmiştir. (9,21,22)

4.12.3. Sistatin C Metabolizması

Hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerden sabit hızda üretilen ve serum ve plazmada oldukça sabit olan sistatin C ekstraselüler sıvıdan düşük moleküler ağırlığı ve bazik pH'ı nedeniyle glomerül membranı aracılığıyla kolayca filtre edilir. Tamamı reabsorbsiyona uğrar ve proksimal tübül hücrelerince kolaylıkla katabolize edilir. Dolayısı ile normal idrar konsantrasyonu oldukça düşük olup ortalama 0,03-0,3 mg/Lt'dir. (11,12)

4.12.4. Sistatin C'nin Klinik Tanısal Kullanımı

4.12.4.1. Glomerüler Filtrasyonun Değerlendirilmesi

Böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsü glomerül filtrasyon hızıdır. Dolayısıyla GFH'de saptanan düşüş fonksiyonel böbrek hastalığının en erken bulgusudur. (23) GFH ölçümü için ekzojen yöntemler [inülin, 51 Cr-EDTA, 99mTc işaretli dietilen triamin pentaasetikasit (DTPA), iyohexol, 131 Ihippurat, 131 I-iyodoasetat] duyarlı ancak zorlukları ve pahalı olmaları nedeniyle pek pratik değildir. (11,24) Endojen yöntemlerden en çok kullanılan kreatinin klirensi GFH 50 ml/dk/1,73m²'nin altına düşmedikçe bulgu vermez, serum kreatinin miktarı değişmez. (25) Bundan dolayı GFH'deki hafif ve orta derecedeki değişimleri saptamada kreatinin analizinin hassas olmadığı kabul edilmektedir. (26) Ayrıca kreatinin klirens ölçümü için 24 saatlik idrar toplanmalı beraberinde kan örneği de alınmalıdır, bir çok hastanın eksik idrar toplaması (özellikle yaşlılar ve çocuklar), kreatinin klirensi testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltmaktadır. Kreatinin tayininde karşılaşılan bazı analitik sorunlar da bu testin doğruluğunu ve hassasiyetini sınırlamaktadır. (10) Bu nedenle GFH için alternatif bazı biokimyasal parametreler arayışına girilmiştir. Bunun için molekül ağırlığı 30 kDa'dan düşük olan beta 2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, α1-mikroglobulin, Tamm-Horsfall proteini ve sistatin C gibi proteinler düşünülmüştür. Ancak düşük molekül ağırlıklı proteinlerin birçoğunun serum konsantrasyonları, GFH'den bağımsız olarak inflamatuvar, immunolojik ve neoplastik bozukluklarda artmaktadır. (24,27) Sistatin C ise bu faktörlerden etkilenmez, gün içerisinde belirgin diurnal ritmi yoktur, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'ından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden kolayca filtre olur, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir. Sistatin C serum düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik

göstermez. Bu yüzden Sistatin C'nin, GFH için yeni bir belirleyici olarak kullanılması söz konusudur. (10,11)

4.12.5. Sistatin C Ölçüm Metodları

İlk sistatin C ölçümü immunoassay yoluyla Loffberg ve Grubb tarafından 1979 yılında gerçekleştirilmiştir. Sonrasında daha sensitif radiofloresans ve çeşitli enzim immunoassaylar geliştirildi.

Yakın zamanda ise otomatize edilmiş homojen immunoassaylerde kullanılan lateks veya polisitiren kaplı sistatin C spesifik antikorları geliştirilmiştir. Bunlar sistatin C ölçümü için 2 farklı yöntemde kullanılmaktadır: PETİA (Particle-Enhanced turbidimetric immuno assay) ve PENİA (Particle-Enhanced Nephelometric Immunoassay) Bu yöntemler daha önceki ölçüm metodlarına göre daha doğrudur ve referans değerleri daha tutarlıdır. Sistatin C 3 aydan küçük çocuk ve 70 yaşından büyük kişilerde daha yüksektir. (28)

4.13. Beta 2 Mikroglobulin

Son zamanlarda glomerul filtrasyon hızı belirleyicisi olarak beta 2 mikroglobulin klerensinin kullanılmasına ilgi giderek artmaktadır. Beta 2 mikroglobulin küçük non-glikolize peptid yapıda olup, molekül ağırlığı ise 11.800 daltondur. Bu birçok çekirdekli hücrenin yüzeyinde bulunan Klas-1 major histocompatibilite kompleks antijenlerinin hafif zincirinin sabit bölümünü oluşturur. Bu süreç yetişkinlerde sabittir. Plazma membranı beta 2 mikroglobulini çevredeki ekstraselüler sıvılara salar. Bu süreç yetişkinlerde düzenli olarak devam eder. Bundan dolayı beta 2 mikroglobulin düzeyleri normal kişilerde sabit olarak kalır. Ayrıca bu değerler erkeklerde ve kadınlarda değişmez. Beta 2 mikroglobulin glomeruller tarafından kolayca filtre edilir. (35) Yaklaşık % 99'u proksimal tubulden pinositoz yoluyla reabsorbe edilir. Serumdaki yükselmiş değerler artmış hücre değişimini (turnover) gösterir. Bu yükseliş AIDS, multiple myelom gibi myelo ve lenfo proliferatif hastalıklarda görülür.

Artmış idrar düzeyleri bu konsantrasyonun renal eşiği geçmesinden sonra görülür. Sentezinin artmadığı durumlarda artmış idrar beta 2 mikroglobulini proksimal tubullerin reabsorbsiyon yeteneğinin bozulmasından olabilir. Bundan ötürü bu peptid GFH'yi izlemede kullanılabilir. Bu da glomeruler hastalıklardan başlıca tubuler proteinürinin belirteçlerinden biridir. Artışlar diyabetik nefropatinin geç ve orta evrelerinde görülebilir ve bundan ötürü renal transplantın durumunun incelenmesinde kullanılışlıdır. Çünkü diyalizle dolaşım ile atılamaz. Daha ileri olarak bazı çalışmalarda renal greft rejeksiyonlarında serum kreatinin değerlerinden daha önemli bir belirteç olduğu bulunmuştur. Çünkü bu zayıflamış kas kitlesiyle ve günlük atılımlarla değişmez. Bununla beraber beta 2 mikroglobulin asidik idrar örneklerinde sabit değildir. Bu da güvenilir analizlerde problem gibi gözükmektedir. Beta 2 Mikroglobulin nefelometrik yöntemlerle ölçülebilir. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastalarında GFH' deki düşme derecesi ile beta 2 mikroglobulin kanda birikmesi arasında belirgin bir ilişki vardır (35).

4.14. İskemi Reperfüzyon Hasarı

İskemi reperfüzyon (I/R) hasarının temelinde reperfüzyon esnasında dokunun oksijenizasyonu sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) bulunmaktadır. Reperfüze olmuş doku serbest oksijen radikalleri oluşumuna bağlı nekrotik değişiklikler gösterebilir. Reaktif oksiradikaller birçok kaynaktan salınabilir, bunların arasında en önemli olanı ise aktive olmuş nötrofillerdir. İskemi reperfüzyon hasarında nötrofillerin rolü geniş olarak çalışılmış ve bu rolün önemi vurgulanmıştır. (36)

Akut I/R hasarı sonrasında kompleks bir inflamatuvar döngünün başlaması için ortaya çıkan inflamatuvar yanıt sonucunda nötrofil aktivasyonu ve sekestrasyonu gelişmektedir. Nötrofiller SOR ve proteolitik enzimlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Artmış polimorfonüveli lökosit (PMNL) aktivitesi, kemoatraksiyonu ve infiltrasyonu PMNL

degranülasyonuna neden olmaktadır. Degranülasyon sonrasında SOR ve proteazlar artar bunlarda endotel hasarına neden olmaktadır. (37)

Reperfüzyon sırasında sistemik dolaşıma katılan birçok kimyasal mediyatörlerin ve olası mikroembolilerin rolü bazı çalışmalara konu olmuştur. Son zamanlarda ise iskemi ile başlayan Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) artışı ve PMNL aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar yanıtın bu hasarda en önemli rolü oynadığı anlaşılmıştır.(38)

Akut iskemi gelişen bir ekstremiteye kan akımı yeniden sağlandığında (reperfüzyon) iskemik periyotta oluşandan daha fazla iskelet kası nekrozu meydana gelebilir. Bu durum etkilenen ekstremitede ödem, metabolik asidoz ve makroskopik myoglobiniüri ile kendini gösterir. Reperfüzyon ürünlerinin sistemik etkisi ile bazı vakalarda akut renal yetmezlik, akut solunum yetmezliği, kalpte fonksiyon bozukluğu ve ölüm meydana gelebilir. Klinikte bu durum ‘‘myonefropatik metabolik sendrom ‘’ olarak bilinir. Bu olaylar sonucu %15-22’yi bulan oranlarda mortalite ve %30’u bulabilen ekstremitte amputasyonu söz konusu olabilir.

İskemi sırasında, hücre biyomembran bütünlüğünü koruyamamakta, kalsiyum (Ca^{+}) ve fosfolipid A2 salınımına neden olmaktadır. Artan biyomembran hasarı, poliansatüre yağ asitlerinin açığa çıkmasına ve yağ asidi radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. İskeminin bu aşamasında oksijenin yeniden ortama girmesi ile yağ asit radikalleri oksijen ile birleşerek lipid peroksidasyon reaksiyonuna neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonu hem membran geçirgenliğini artırmakta hemde aktive olduklarında SOR ve proteolitik enzimler salgılayan lökositler üzerinde kemotaksis oluşturmaktadır. Neticede reperfüzyon ile iskemi sırasında oluşan doku hasarı daha da artmaktadır. Histopatolojik incelemede bu hasar nekroz, striasyon kaybı, santralizasyon, splitting/ring formasyonu, fibrozis ve çap farkı olarak görülmektedir, bu parametrelerden birkaç tanesi birlikte ortaya çıkabilmekte, ancak sadece bir tanesinin görülmesi de anlamlı kabul edilmektedir. (39)

4.15. Endotelyum

Dolaşım sistemi; besin, oksijen ve artıkların tüm dokularda belirli bir dinamizm içinde karşılıklı değişimini sağlayarak organizmanın metabolik dengesini sağlayan tubuler bir ağ sistemidir. Vucut hücrelerinin %1'ini oluşturan endotel hücreleri kan ve lenfatik damarların luminal yüzeyinde endotelyum adı verilen tek tabakalı bariyer bir doku oluşturmuştur. Endotelyum basit basık epitelyumdur. Hücreler bazal lamina üzerinde birbirlerine kenetlenmiş yaprak görünümünde dizilmiş ve akış yönünde uzamışlardır.(40)

Üç tip kapiller endotelyum bulunmuştur. En sık rastlanana kesintisiz endotelyumdur. Damar yüzeyinde geniş porların bulunduğu endotelyum örneğin böbrek glomerülünde filtrasyonu sağlar. (41,42)

Vasküler tonusun sağlanmasında merkezi ayarlamalar yanında lokal ihtiyaçlara göre ayarlamalar da yapılır ve bu ayarlamalardan endotel hücreleri doğrudan sorumludur. Endotel hücresi yörel ayarlamaları çevreden gelen sinyalleri analiz edip dengede tuttuğu kasılma uyarıcı ve gevşetici mediyatörlerin ifade oranını gerektiği yön ve miktarda değiştirerek yapar. Bu esnada, gerektiğinde geçirgenliği kontrol için gelişkin hücre iskelet sistemini kullanarak kendini büzüştürebilir.(41)

Endotelial işlevsizlik birçok hastalıkların, kanser, ateroskleroz, inme, sistemik yüksek tansiyon, böbrek yetmezliği, iskemik perfüzyon ve yangılı hastalıkların kaynağı haline gelir. (43)

Endotel hücrelerde aktivasyona yol açan uyarılar toksik ajanlarla temasta olabildiği gibi bu hücrelerde travma, fiziksel zorlamalar veya iskemik perfüzyon da olabilir.(44)

Endotel hücrelerinin, sıyırıp sürüklenme şiddeti ve gerilme gibi fiziksel uyarı sonucu; vasküler endotel köşalma faktörü (VEGF-A) ve östrojen gibi köşalma faktörü ve hormon uyarısı ile kalsiyumdan bağımsız olarak eNOS'u aktive ettiği izlenmiştir.(45)

Endotelde, vasküler kas hücresinde, makrofajda, mezangial hücrede Nitrik Oksit sentaz (NOS) aktivitesi saptanmıştır. NOS; endotoksin, TNF, IL-1 ile uyarılır. Ayrıca aktive nötrofillerin kendileri de bir NO kaynağıdır (46,47).

Doseyici endotelyumun mekanik soyulması ve kanın bazal membranda subendotelyal kollajen ile teması trombosit kümeleşmesi ile sonuçlanır. Bu durumda hem yerinden sökülen endotel hücreleri aktivasyona gider hem de kümeleşen trombositlerce birçok yangı uyarıcı molekül ifade edilir. Endotel hücrelerin yerinden sökülmesi subendotelyal bölgeye ilgi gösterip buraya yerleşebilen moleküllerin sonucunda da olabilir ki bu durumu böbrek glomerülünde bazı immunkompleksler de yapmaktadır..(48)

4.15.1. Endotel Disfonksiyonun Önlenmesi

Endotelial hücreler, vasomotor tonusun düzenlenmesi ve adezyon moleküllerin üretilmesi aracılığı ile reperfüzyon hasarında önemli bir rol oynar. Endotelial hücreler normal şartlarda prostasiklin ve nitrik oksit gibi önemli vazodilatörler sentezler. Aynı zamanda adenozin üretiminde de önemli rolü vardır. Güçlü birer vazokonstriktör ajanlar olan endotelin, tromboksan A2 ve anjiyotensin II de endotel kaynaklıdır. İskemi ve reperfüzyon hasarı nitrik oksit ve prostasiklin üretiminde azalma ve endotelin üretiminde ise artış ile sonuçlanır. Nitrik oksit ve prostasiklin üretiminin azalması, nötrofil aktivasyonunu uyuyarak hücre hasarına ve abartılı inflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olur.(49)

Endotel hücreler, iskemi ve reperfüzyon nedenli zedelenmelere inflamatuvar medyatörler salgılayarak yanıt verirler. Serbest oksijen radikalleri, plazma membran fosfolipaz A2 aktiflenmesine neden olur. Bu da membran fosfolipidlerinden PAF sentezini katalize eder. İskemi ve reperfüzyon zedelenmesinde, PAF vasküler permeabilite artışına, lökosit-endotel etkileşimine ve lökosit kemotaksisine neden olan mekanizmalarda rol oynar. (49,50)

Sitokinler zedelenmiş olan dokudan salınmakla beraber, özellikle aktive edilmiş endotel hücrelerinden üretilirler. IL-1, IL-8, IL-6 ve TNF bu grup içerisinde yer alıp, endotelyal

adezyon moleküllerinin üretilmesine öncülük ederler. Lökotrien B4 ve Tromboksan A2 de benzer şekilde aktive edilmiş endotel hücrelerinden üretilmekle birlikte inflamatuvar yanıtta görev alırlar. Endotel hücre hasarının boyutları erken dönemde bypass greftlerinde disfonksiyona (spazm, tromboz), hemodinamik instabiliteye, geç dönemde vaskülopati gelişmesine neden olur.(49)

4.15.2. Sellüler Asidozun Önlenmesi

Anaerobik glikolizis sonucunda meydana gelen laktik asit birikimi hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Laktik asit düzeyinin 16-20 umol düzeyinde olması sadece hücre zedelenmesi ile kalmayıp aynı zamanda makrofajları aktifler, sitokin üretimini stimüle eder ve sonuçta inflamatuvar yanıtı başlatır. Artmış polimorfonüveli lökosit (PMNL) aktivitesi, kemoatraksiyonu ve infiltrasyonu PMNL degranülasyonuna neden olmaktadır. Degranülasyon sonrasında özellikle nötrofillerden salınan SOR ve proteazlar artar bunlarda endotel hasarına neden olmaktadır. Bütün bu mekanizmaları tetikleyebilen selüler asidozun önlenmesi için, bazı şeyler yapılmalıdır. İntrasellüler laktik dehidrogenaz (LDH), pirüvattan laktik asit üretir. LDH'nin izo-enzimleri pH'ya duyarlıdır. Hücrel asidozun engellenmesi için koruma solüsyonuna H iyon tamponları eklenmektedir. Düşük pH'da inhibe olan izo-emzimlerden myozitleri koruyabilmek için koruma solüsyonuna glukoz eklenir. Tampon solüsyonları içerisinde ayrıca potasyum fosfat, sodium bikarbonat, magnezyum sülfat ve histidin bulunur.(51)

4.15.3. Serbest Oksijen Radikalleri

Normal fizyolojik tepkimeler esnasında son aşamalarda fazla elektron taşıyan ara ürünler veya başka deyişle reaktif oksijen türü serbest radikaller ortaya çıkabilir. En bilinen SOR kararsız hidrojen peroksitten türemiş hidroksi radikal, oksijen molekülünden türemiş

superoksit, ve NO'dan türemiş peroksinitrit ve nitrojen dioksit radikaldır. Bunlar, kontrol dışı kimyasal tepkimeye girerek hücre hasarına neden olan toksik ürünler meydana getirebilirler. Tepkimeler esnasında ortaya çıkan nitrik asit anhidridi de benzer toksik etkiler yapabilir. Organizmada oksidatif ve karbonil stresi tolere edecek, hata ajanlarını yararlı işlerde kullanacak mekanizmalar bulunmaktadır. Örneğin, endotel hücrelerde salınan katalaz ve glutatyon peroksidaz hidrojen peroksidi yıkan antioksidan bariyerlerdir. Bazen anormal redoks ortamı gelişebilir ve SOR fizyolojik sınırlar üzerinde meydana gelebilir; postinfekt kardiyoskleroz hastalarında lipoperoksidasyonun birincil ve ikincil ürünlerinin seviyesinde artış ve lipohidroksiperoksidaz enzimini kullanan alyuvarlardaki glutatyon peroksidaz aktivitesinde düşüş olduğu gibi. Notrofil kaynaklı miyeloperoksidaz da hidrojen peroksidi hipoklorik aside dönüştürür. Organizma bu dönüşüm tepkimelerinde merkezi konumda bulunan hidrojen peroksidin akciğer ve kandaki miktarını sırasıyla akciğer ve karotid cisimciklerinde bulunan reseptörler aracılığı ile devamlı ölçer ve kontrol eder. Kanda veya damar duvarında yüksek düzey SOR salınımı olduğunda salınan moleküller doğrudan veya lipid peroksidasyonu gibi dolaylı yolla endotel hücre hasar ve aktivasyonuna neden olabilirler. Superoksit anyon radikaller Nekroz Faktör κ B (NF κ B) ve Apoptoz-1 (AP-1) üzerinden hücre aktivasyonuna neden olurlar. Hücre dışında gelişen hidrojen peroksidin endotel hücreye sızarak içeride demir 3^+ iyonunun indirgenmesi üzerinden en zararlı ürün hidroksi radikale dönüşümü gösterilmiştir. Bu nedenle demir şelatörleri ve deferoksamın endotel hücreleri oksidatif strese karşı korurlar. Serbest radikaller proteinlerin sulfidillenmesi, ve pürin bazlarına yapılan saldırılarla mutasyon oluşmasına yol açarak hücreyi apoptoza sürüklerler. Normal durumlarda düşük düzeyde meydana gelen oksidatif radikaller antioksidan sistemlerle kontrol edilmektedir. Yangı ortamında yüksek serbest radikal salınımı olduğundan endotel hücreler IL-10 ve IL-13 salınımını tetikleme, glutatyon, antioksidan enzim sistemleri, NO, ısı şok proteini 70 (HSP70) ve diğer ajanlar aracılığı ile yangıyı kontrol ederek zararın yayılmamasını sağlarlar.(52,53,54,55,56,57,58)

4.16. Nitrik Oksit

NO'lar sitokrom P450 redüktaz-benzeri hemoproteinler olup burada bahsedilen kesiksiz ve kalsiyuma bagimli calisan endotelial eNO'dur, yangi durumunda kalsiyumdan bagimsiz calisan iNOS da ifade edilir. Molekülün amino terminaldeki oksijenaz modülü hem, L-arjinin ve BH₄ baglanma bolgeleri; ve redüktaz modulu flavin mononukleotid (FMN), flavin adenin dinukleotid (FAD), nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) ve kalmodulin baglanma bolgeleri icerir. İşlevsel NO dimer formdadır ve monomerlerin her ikisi de miristollenmis ve palmitollenmistir. eNO'da FMN bolgesinde bulunan 40-45 aminoasit uzunluktaki inhibitor dizi kalsiyum/kalmodulin baglanacağı bolgeyi kalsiyum yokluğunda bloklar ve kalsiyum/kalmodulin kompleksi oluştüğunda açar, boylece eNO aktive olur. eNO'daki benzer işlevli dizi farklı yapıdadır. NO sentezi esnasında NADPH'tan türemiş elektron, reduktaz yapısındaki flavinlere ve buradan oksijenaz yapısındaki hem'e transfer olarak hem demirinin oksijene baglanması ve boylece L-arjininden NO sentezlenmesinin gerçekleşmesine olanak sağlar. Aslında kalmodulin baglanma basamağının NO sentezini başlattığı kabul edilir. NO enzimi tarafından yürütülen tepkime kofaktor BH₄ ve substrat L-arjinin varlığında gerçekleşmektedir, bu iki değışkenin yetersizliğı durumlarında NO uretimi gerçekleşmeyebilir; L-arjininin düşük derişimlerinde tepkime superoksit anyon gelişimine yol açar. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) NO'un endojen kompetitif inhibitörüdür.(45,59)

Endojen renal vazodilatör prostoglandinlerin sentezinde ve nitrik oksitin ortamdan uzaklaştırılmasında rol oynayarak renal vazokonstriksiyona neden olurlar. Renal iskemi ve reperfüzyon sonrası gelişen vazokonstriksiyonda deneysel modellerde süperoksit dismutazın etkili olduğu gösterilmiştir. (60,61)

NO'in hucrede çoklu hedefleri bulunmaktadır. NO oksijen radikalle etkileşerek toksik peroksinitrit oluşumunu sağlar ve siklik guanin mono fosfat (cGMP) üzerinden düz kas hücrelerinde uyardığı gevşeme yapar. NO'in cGMP'den bagısız da benzer etkisi olduğu gözlenmiştir.(62)

Lokal NO üretimi renal kan akımı düzenlenmesinde önemli bir medyatördür. Preglomerüler vasküler direnci, efferent arteriol tonusu ve mikrovasküler akımı düzenler. Nötrofil-endotel hücre ilişkilerini bloke eder ve böylece trombosit agregasyonunu ve oksidan salınımını engeller. Hayvan modellerinde NO inhibisyonunun; proteinüride artış, GFH azalması ve glomerüler tromboza sebep olduğu gösterilmiştir. (47)

Bazen endotel hücre aktivasyonuna neden olan etkenin uyarısı güçlü veya kroniktir, veya aktivasyonu kontrol eden mekanizmalar iyi çalışmıyordur. Bu durumlarda kontrol mekanizmaları devre dışı kalabilir ve kronik aktivasyon gelişebilir. Ortaya çıkan ısrarlı kasılmayı veya NFκB aktivasyonunu dengelemek üzere NO üretimi artar. Ancak değişen mikro çevre artmış NO ile iyileşmek yerine tersine işleyen bir döngü ile NO yarı ömrünü değiştiren tepkimeler ön plana çıkmaktadır. Örneğin oksijenden türeyen serbest radikaller ile NO yıkımı olur ve zararlı reaktif oksijen türleri gelişir. Oksijenden türeyen serbest radikallerin başlıca kaynağı mitokondriadaki NADH/NADPH ve ksantin oksidaz gibi solunum zinciri enzimleridir. Sonuçta, superoksit dismutaz enzim aktivitesi düşer ve NO'nun peroksinitrit ve nitrojen dioksit radikale dönüşümü gelişir, gevşetici prostasiklin üretimi baskılanır, kullanılabilir NO miktarı azalır, ve lipid peroksidasyonu endotelial hasara neden olur. Yangı hücreleri büyük miktarda oksijen serbest radikalleri üretebilirler. Bu hücreler damar duvarında bulunduğu NO'yu yıkarak kullanılabilir ve NO miktarını azaltırlar. Endotelial işlev kaybı sonucu eş zamanlı trombosit kumelenmesi gelişimi ve damarlanmayı tetikleyen faktor ifadesi izlenebilir. Gelişen olaylar esnasında sentezlenen moleküller etkilenen bölgenin aşağısındaki endoteliumu da derişim gradientleri boyunca etkileyerek endotelial işlevsizliğinin yayılmasına neden olabilir. Böylece, damarı hasarlanmaktan korumak için tetiklenen aktivasyon tepkimeleri, etken ortadan kalkmış olsa bile kurulan hasar verme döngüsü ile damara daha fazla hasar veren bir mekanizma olarak çalışır, endotel hücre apoptozu artar ve çeşitli damar bölgelerinde lezyonlar gelişir. Farklı anatomik kompartmanlarda farklı aktivasyon biçimleri ve seyiri ile zaman içinde farklı klinik tablolar gelişebilir. Dashwood ve ark. da

belirttiği gibi kronik endotelial işlevsizlik damar duvarlarında aterosklerotik plağa dönüşecek lezyon oluşumunu tetikler. Mikroanjyopatik lezyonlar gözde damarlanma ile gelişen körlüğe ve böbrekte mesangial proliferasyon ve glomerüler kayıp ile gelişen böbrek yetmezliğine yol açabilir. (63)

4.17. İloprost Giriş

Siklooksijenaz yolunun bir metaboliti olan Prostaglandin I₂ (prostacyclin), lökositleri inaktive eder, lökotrienler gibi araşidonik asidin toksik metabolitlerini inhibe eder (64) ve reperfüzyon yıkımlanmasından iskemik dokunun mikrosirkülasyonunu korur. (65) Prostatiklin'in güçlü sitoprotektif, antiagregatif ve vasodilatatör etkilere sahip olduğu bilinir. (66)

Prostatiklin (PGI₂)'in mikrovasküler kan akımı, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve vazodilatasyon üzerinde önemli rolü vardır. İloprost benzer farmakokinetik özelliklere sahip bir PGI₂ analogudur. Bu olumlu etkiler, iloprost'un mikrosirkülasyonda artış sağlaması ile elde edilmektedir. Ayrıca, iloprost'un adhezyon moleküllerinin ve koagülasyon son ürünlerinin üretimini azaltarak endotel hücreleri üzerinde koruyucu etkisi de vardır. Yüksek iloprost dozlarında; artmış vazodilatasyon kan akımının deriden kasa yönelmesiyle çalma fenomeni ile sonuçlanır, iloprost'un anti-platelet etkisi ve diğer olumlu etkileri azalır. Ayrıca yüksek iloprost dozları, koroner arter hastalarında koroner akımdan çalma etkisine neden olmaktadır. (67)

4.17.1. İloprost

Araşidonik asit (AA) metaboliti karakterinde yeni bir molekül 1976'da Moncada ve Vane tarafından keşfedildi. Bu yapının prostatiklin (PS) veya prostaglandin I₂ (PGI₂) olarak adlandırılması, yapısal izolasyon ve kimyasal sentezlerden sonra olmuştur. İloprost prostatiklinin 2. kuşak bir yapısal analogudur. İloprost EP1 reseptörlerine bağlanır. Normalde

damar duvarı ve trombositlerden sentezlenen tromboksan A₂ (TxA₂) normal hemostaz kontrolünde PGI₂ ile dengelenir. Trombositlerde bulunan AA, siklooksijenaz yol ile vasokonstriktör TxA₂'ye çevrilir. Kan dolaşımında PGI₂ seviyeleri oldukça düşüktür ve aterosklerozda vasküler dokularda PGI₂ sentezi azalır.(68,69)

Prostasiklin trombosit agregasyonuna neden olan trombin, kollajen ve adenezindifosfat (ADP)'yi inhibe eder. Sağlam hayvanlarda vazodilatör, hipotansif, antidiüretik ve kanama zamanı uzatıcı etkileri vardır. Ayrıca endotelden makrofaj ve trombositte büyüme faktörü salarak damar düz kas proliferasyonunu stimüle eder. (70) Sağlıklı bireyde mikrovasküler kan akımı, savunma sistemleri, hemostaz ve inflamasyonun regülasyonunda önemli rol oynar. (71)

4.17.2. İloprostun Farmakolojik Özellikleri

PGI₂ den farklı olarak 18 ve 19 pozisyonundaki üçlü bağ ve C16 daki metil gurubuna sahip olmasıdır. İloprostun molekül formülü C₂₂H₃₂O₄ 'dür. Formül adı; 6,9 α-metilen-α, 15R dihidroksi-15-metil prosta-5E-13E-dien-18yn 1-oic asittir. Molekül ağırlığı 360,5 daltondur. Oda ısısında 4 yıl stabil olarak kalabilir. Dilüe edildikten sonra 24 saat stabildir. İloprostun kontrendikasyonu; gebelik, laktasyon ve iloprostta hipersensivitedir. İloprost; aktif peptik ülser, travma ve intrakranial kanama ile ilişkili hemorajik riski ılımlı derecede artırır.

4.17.3. İloprost'un Etkileri

İloprost aktive trombositlerden 5HT ve tromboksan gibi vasokonstrüktör ve zararlı sitokinlerin salınımını ve bu sayede trombozu, trombosit aktivasyonunu inhibe ederek gerçekleştirir. Trombosit agregasyonunu da inhibe eder. Bu inhibitör etki PGE1 ve PGI2 ile karşılaştırıldığında PGE1 den 100 kat daha fazladır. Aktif madde iloprost onların trombosit adhezyon inhibisyonu için gerekenden daha düşük seviyelerde trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Lökosit aktivasyonunu ve adhezyonunu inhibe eder ve bundan dolayı lökotrienler, serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimlerin salınımı azaltır. Böylece endotel koruyucu etkisini bu şekilde de göstermiş olur. (71)

İloprost vasküler tonusda kesin vasodilatör etkiye sahiptir. Lökotrienlerin, tromboksanA2 ve endotel derived release factor (EDRF)'nin arteryel düz kas hücrelerinde vasospastik etkilerini önler. Böylece iloprost tarafından vasküler düz kas hücrelerinin selektif potasyum kanalları açılması ile membran hiperpolarizasyonu ile periferik vasodilatasyon olur. Hipoksik damar yüzeyinde permeabiliteyi azaltır ve endotel bütünlüğünü korur, trombolitik potansiyeli artırır ve trombojeniteyi azaltarak endotel fonksiyonunu korur. Arterioller düz kasta endotel kaynaklı olan konstrüktör faktörler ve TxA2, 5-HT, lökotrienlerin spastik etkilerini etkisiz hale getirir. Vazomotor hareketleri normalleştirir. (71)

4.17.4. İloprostun Farmakokinetiği

İloprostun; genç, sağlıklı, gönüllü, erkeklerde intravenöz (İV) 1-3 ng/kg/dk 45 dk verilmesi ile 46-136 pg/ml de plazma seviyeleri elde edildi. 3-4 dk'lık ilk ve yarım saatlik ikinci bir yarılanma ömrü vardır. İloprostun metabolitleri ile total klirensi yaklaşık olarak 20-24 ml/dk/kg'dır ve iloprostun anlamlı ekstrahepatik biyotransformasyonu ile atılımı vardır. 2 yarılanma ömrüyle yaklaşık olarak 20 saatte renal eliminasyon yapılır. Tedaviden 14 saat sonra idrarda ölçülen eliminasyon miktarı oranı %80-90'dır. Yaklaşık 15-20 saat sonra iloprostun tüm metabolitleri yarılanarak safraya ulaşır. Konjugasyon ve β oksidasyona maruz kalır.

4.17.5. İloprostun Klinik Endikasyonları

Çeşitli vasküler problemlerde ortak fenomen terminal arter besleme bölgesinde vasküler bozukluk ve vasküler koruyucu faktörlerin arasında uygunsuzluktur. Aktive lökosit, monosit ve trombositlerin lipoperoksidazın yüksek konsantrasyonlarına bağlı risk faktörleri

potansiyelize edilir. Bu aktivasyon süreci çeşitli mesajcı maddelerin (PAF ve adhezyon molekülleri gibi) salınımına sebep olur. Damar duvarında trombüs formasyonu veya ateromatöz plağın gelişimini içeren değişiklikler mikrodolaşımda bozulma ve damarda tıkanıklık ve/veya darlığa yol açar. Azalan PS sentezi, PS ve TxA₂ arasındaki dengeyi bozar.

(68)

İloprost vasodilatasyon, trombosit agregasyon inhibisyonu, sitoproteksiyon ve fibrinoliziste yetmezlikle inflamasyon inhibisyonuyla bozulmuş mikrodolaşımı düzeltmede rol oynar. Katkıda bulunan faktörler; TxA₂ ve endotelin'in biyolojik etkilerinin antagonizasyonu, tansiyon bağımlı potasyum kanallarının açılması ve TNF α nın transkripsiyon seviyesinde üretiminin inhibisyonunu içerir. Agresif ve koruyucu doku faktörleri arasındaki uyumsuzluğun düzeltilmesi dilüe iloprost solusyonun İV verilmesiyle objektif tedavi oluşturulur. Primer hastalık ne olursa olsun (PAH, TAO, Vaskülit) iloprost başlanması mikrodolaşımı düzeltebilir. Çarpma travması veya antineoplastik kemoterapiyi takiben oluşan digital iskemide de kullanılabilir. (68)

İloprost akut tromboembolik olaylarda kullanımı da tanımlanır. Örneğin unilateral renal arter embolisinin İV heparin ve ürokinaz ile başarısız bir tedavi atağından sonra iloprost böbrek kollaterallerinin refleks vasospazmını azaltarak birkaç saat içinde oligürik renal yetmezliğe çevirebilir. (68) Diğer bir vakada mezenterik arter oklüzyonu sonrasında iloprost verilmesi ile intestinal rezeksiyon gereksinimi kalmamıştır. (69) Kollagen doku hastalığının bir komponenti olan sekonder Reynaud fenomeni şiddetli vasospazm ile ortaya çıkan bir tablodur. Birçok çalışmada 5-8 saatlik ve 3-5 günlük iloprost infüzyon tedavisinin semptomları belirgin olarak geriletliği gösterilmiştir. (70,71,72)

Toplumda ortalama %50 olan venöz hastalıkların %1'i venöz ülserlerle beraberdir. Venöz ülserlerin tedavisinde de iloprost kullanımı faydalı bulunmuştur. (73,74,75)

İloprostun ayrıca yoğun bakımda septik şokta önemli prognostik faktör olan visseral sinir sisteminin sahasındaki kan dolaşımını düzeltme amacıyla kullanımı rapor edilmiştir. (76,77,78)

Trombotik mikroangiopatiyle seyreden kemik iliği ödemi ve antifosfolipid sendromunda iloprost yeni bir fırsattır. (79,80)

Pulmoner hipertansiyon eğer tedavisiz kalırsa tanıdan sonra birkaç yıl içerisinde ölümlerle sonuçlanır. Tedavi ve prognozda primer hastalık önemlidir. Kalp-akciğer veya akciğer nakli ciddi vakalarda esas tedavidir, ancak posoperatif prognozda henüz yeterli değildir. Pulmoner arter basıncı ve pulmoner damarsal direnci düşürmede kalsiyum antagonistleri etkindir; sadece %25 hastada yanıt alınır. (81) Yapılan çalışmalarda iloprostun evre III ve IV hastalarda prognoz ve hayat kalitesini açıkça düzelttiği, semptomlarda düzelme olduğu gözlenmiştir.(82,83) Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda iloprost uzun süreli intravenöz infüzyonların yanı sıra yan etkileri azaltmak için 1-2 yıl gibi sürelerde inhale olarak da kullanılabilir.(84)

4.17.6. İloprostun Kullanılışı

Türkiyede piyasada ticari olarak ilomedin® 20 olarak mevcuttur. 1ml'lik ampülde 20 µgr iloprost bulunmaktadır. Almanya'da ml'de 20 µgr ve 0.5 ml'de 50 µgr iloprost bulunan ampul formları ve inhalasyon solusyonu formlarıyla piyasaya sunulmuştur. Türkiye'de de inhalasyon formu olan Ventavis piyasada bulunmaktadır. 20 µgr'lık ampul 100cc %0.9 NaCl veya %5 dekstroz solusyonu ile dilüe edilerek 0.2 µgr/ml konsantrasyonunda bir hale getirilerek infüzyon pompası ile intravenöz olarak 0.5-2 ng/kg/dk hızında uygulanır. Asla intramuskuler veya direkt intravenöz enjeksiyon şeklinde kullanılmamalıdır. Solusyon kullanımdan hemen önce hazırlanmalı ve 24 saat içinde kullanılmayan solusyonlar atılmalıdır. Başka bir ilaç ile verilmemelidir. Oda ısısında saklanmalıdır.

Tedavi süresi Reynaud fenomeninde 3-5 gün, ciddi Reynaud fenomeninde 5-7 gün, PAH ve Buerger hastalığında 21-28 gündür. (67)

4.17.7. İloprostun Yan Etkileri

Sıklıkla duyulan ve doz bağımlı olan yan etkiler; flushing ve baş ağrısıdır. Kırıklık, bulantı, kusma, krampa benzer yan ağrısı, diyare, terleme, sıcağa hassasiyet daha ziyade uzun süreli infüzyon sonrasında meydana gelen yan etkilerdir. Parestezi, ateş, üşüme konfüzyon, apati, sedasyon, ajitasyon kan basıncı değişiklikleri, taşikardi, aritmi ve ekstrasistoller bildirilmiştir. Tüm yan etkiler doz azaltma ile düzelir. Artralji ve alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Çok yaşlı aterosklerozlu hastalarda kalp yetmezliği ve akut akciğer ödemi, astımlılarda dispne bildirilmiştir. Özellikle koroner kalp hastalarında anginayı provoke edebilir. (67)

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Denek Seçimi

Deney hayvanları etik kurulunun onayı (22 Kasım 2006, Sayı 2006/57) sonrasında 8'erli 4 gruptan oluşan, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen toplam 32 Wistar-Albino tipi sıçan çalışmaya alındı. Deney hayvan seçiminde ülke ve fakülte imkanları ön planda tutuldu. Ratlar; uygun ısı, ışık ve karanlık koşullarda kontrol edilen ve rahatça ulaşabildikleri gıda ve su bulunan kendilerine ait kafeslerde deney hayvanları laboratuvarından teğmin edildi. Sağlık Araştırmaları Ulusal Topluluğunun "Laboratuvar hayvanları bakım prensipleri" ve Laboratuvar Hayvan Kaynakları Enstitüsü ile Ulusal Sağlık Enstitüsünün yayınladığı, "Laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanım klavuzu" (NIH Publication No. 85-23, revised 1985). doğrultusunda denek hayvanları çalışması yapıldı. Çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney hayvanları araştırma merkezinde ve biyokimya anabilim dalında gerçekleştirildi.

5.2. Deneklerin Hazırlanması ve Operasyon Tekniği

Deneklerin, 30 mg/kg dozda ketamine hydrochloride (Ketalar, Pfizer, Groton, CT) ve 3 mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun; Bayer, Leverkusen, Germany) intramuskuler enjeksiyonu ile anestezisi sağlandı. Ratlar ısıtıcı lamba altında supin pozisyonunda masaya yatırıldı. Batın ve femoral bölge traşlanıp bethadine solüsyonu ile uygun sterilizasyon ardından sağ femoral ven veya kuyruk venine 24 G kateter yerleştirilerek damar yolu açıldı. Batın orta hattan açıldıktan sonra omentum ve barsaklar sağa devrildi, sol böbrek arteri bulunup etrafından teyple dönüldü, kontrole alındı. Böbrek arteri renal seviyede arteryel bulldog klemp (Vascu-statts, Scanlan, USA) vasıtasıyla klemplendi. Batının içine yaklaşık 10 ml serum fizyolojik ile ıslatılmış küçük spanç yerleştirildi. Batın 2 adet ipek dikiş ile yaklaştırıldı. Bütün ratlara gruplarına uygun işlemler yapıldıktan sonra yüksek doz anestezi ile

ötenazi yapıldı. Alınan kan örneklerinden ayrılan serumlar biyokimyasal işlemler oluncaya kadar -80 derecede derin dondurucuda muhafaza edildi.

5.3.Gruplar

1.Grup kontrol (Sham) (n=8) : Bu grupta ratların sadece batinları açıldı, herhangi bir iskemi veya ilaç uygulanmadı. 180 dakika beklendi. Kontrol amaçlı 5 cc kan alındı. Daha sonra yüksek doz anestezi ile ötenazi yapılarak işlem sonlandırıldı.

2.Grup I/R (n=8) : Bu grupta ratların batinları açıldı, sol böbrek arteri teyp ile dönülüp askıya alındıktan sonra 60 dakika kleplendi. Klemp açıldıktan sonra 120 dakika reperfüzyon uygulandı. Kontrol amaçlı 5 cc kan alındı. Daha sonra yüksek doz anestezi ile ötenazi yapılarak işlem sonlandırıldı.

3.Grup ilaçlı kontrol (Sham+iloprost) (n=8) : Bu grupta ratların sağ femoral veninden veya kuyruk veninden damar yolu açıldı sonra batinları açıldı ve kilolarına uygun olarak 180 dakika süre ile 20ng/kg/dk 'dan iloprost (İlomedin[®], Schering, Berlin, Germany) verildi. Kontrol amaçlı 5 cc kan alındı. Daha sonra yüksek doz anestezi ile ötenazi yapılarak işlem sonlandırıldı.

4. Grup İloprost + I/R (n=8) : Bu grupta ratların sağ femoral veninden veya kuyruk veninden damar yolu açıldı sonra batinları açıldı, sol böbrek arteri teyp ile dönülüp askıya alındıktan sonra 60 dakika kleplendi. İskemi öncesinde kilolarına uygun olarak 20ng/kg/dk 'dan iloprost (İlomedin[®], Schering, Berlin, Germany) kleplenmeden hemen önce verilmeye başlandı. Klemp açıldıktan sonra reperfüzyon 120 dakika sürdü ve bu esnada da iloprost verildi. Kontrol amaçlı 5 cc kan alındı. Daha sonra yüksek doz anestezi ile ötenazi yapılarak işlem sonlandırıldı.

5.4.Biyokimyasal Testler

Deneklerden alınan 5 cc kanda, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalındaki cihazlarda; üre (Referans aralığı:17-43 mg/dl) ve kreatinin (Referans aralığı:0,7-1.2 mg/dl) Beckmann LX20 otomatik analyser (Beckmann, Brea,CA,USA) sistemiyle, β_2 mikroglobulin (Referans aralığı:0-0,22 mg/dl) Beckmann counter sistem ile (Beckmann, Brea,CA,USA) çalışıldı. Sistatin C'ye meram eğitim ve araştırma hastanesinde bakıldı. Ölçümünde ise PENIA (particle-enhanced nephelometric immunoassay. Beijing Strong Biotechnologies Inc, Beijing, China) yöntemi kullanıldı. Dade Behring marka BNII model (USA,Germany) nefelometrik ölçüm yapan cihazda çalışıldı.

5.5.İstatistiksel Yöntem

İstatiksel analiz için SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago,IL,USA) programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Biyokimyasal verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sırasında gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde, alt gruplarda normal dağılım koşulları oluşmadığı için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Bu test sonucuna göre p değerinin 0,05'den küçük olduğu gruplarda test anlamlı kabul edildi ve iki grup arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Bonferroni düzeltmesi sonrası Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bu test sonrası p değerinin 0,008'den küçük olduğu gruplarda test anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Gruplara ait serum örneklerinden elde edilen kreatinin, üre, sistatin C ve Beta2 mikroglobulin düzeyleri tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo 1.

	Kreatinin	Üre	Sistatin C	Beta2 mikroglobulin
Kontrol	0,31± 0,03	43,0± 6,5	0,07± 0,008	0,13± 0,05
Renal IR	0,68± 0,15	74,7± 14,6	0,21± 0,04	0,12± 0,04
Kontrol+ilaç	0,32± 0,07	46,6±3,6	0,08± 0,01	0,10± 0,004
Renal IR+ilaç	0,42± 0,15	50,5± 7,5	0,11± 0,03	0,13± 0,04

Kruskal- Wallis testine göre, bakılan biyokimyasal değerlerden, kreatinin, üre ve sistatin C değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Beta2 mikroglobulin değerleri açısından Kruskal- Wallis testine göre farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Renal IR grubundaki kreatinin, üre ve sistatin C düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek bulundu ($p<0,008$) ve yapılan renal IR modelinin bu tetkikleri anlamlı oranda değiştirmesi açısından yeterli olduğu anlaşıldı.

Kontrol grubundaki kreatinin, üre ve sistatin C düzeyleri, kontrol+ilaç grubundaki değerlerle karşılaştırıldığında, hiçbir değer için anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,008$). Bu sonuç, ilacın böbrek üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Renal IR + ilaç grubundaki kreatinin, BUN ve sistatin C düzeyleri, renal IR grubuna göre anlamlı oranda daha düşük bulundu ($p<0,008$).

7.TARTIŞMA

Böbrek iskemisi; abdominal aorta yönelik cerrahilerde suprarenal klempaj sonrası, böbrek transplantasyonu, kısmi nefrektomi, kardiyopulmoner bypass, sepsis, çeşitli ürolojik girişimler ve hidronefrozis gibi çeşitli klinik durumlarda görülür. İskemiden sonra gelişen akut böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızında azalma, tübüler nekroz ve böbrek damarlarında direnç artışı ile karakterizedir.

İskemi ve reperfüzyon sırasında; mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun değişmesi, ATP'nin azalması, hücre içi Ca^{+2} artışı ve hücre iskeleti ile membran fosfolipitlerinin bozulmasına öncülük eden proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucu aşırı miktarda SOR oluşarak, oksidatif strese neden olur. İ/R hasarının fizyopatolojisinde SOR'nin önemli bir rol oynadıkları bildirilmektedir. (85,86) Serbest radikaller nükleik asitler, serbest amino asitler, proteinler, lipidler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil olmak üzere, canlı organizmaların yapısındaki hemen hemen tüm biyomoleküller ile reaksiyona girerek bunlar üzerinde geriye dönüşlü veya dönüşsüz etkiler meydana getirebilmektedirler. (86) İskemi sırasında küçük oranda SOR oluşmaktaysa da, reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda serbest radikal oluşmakta ve bunlar da lipid peroksidasyonuna yol açarak hasarı artırır. (87)

Dokularda, oksidatif hasara karşı enzimatik ve non-enzimatik antioksidan mekanizmalar vardır. Antioksidan enzim sistemleri; iki süperoksit dismutaz (CuZnSOD ve MnSOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. Non-enzimatik endojen antioksidanların en önemlilerinden biri glutatyon (GSH)'dur. (88)

Böbrek kan akımındaki azalma veya kesilme ve sonradan oluşan reperfüzyon ile birlikte çeşitli derecelerde doku hasarı oluşmaktadır. Böbrek İ/R hasarında, iskemi sonrası böbrek fonksiyon bozukluklarında SOR en önemli rol oynamaktadır. (86) Ayrıca reperfüzyonu takiben SOR'da hızla yükselme olduğu ve bunun sonucu olarak lipid peroksidasyon düzeyinde

artış olduğu bildirilmektedir. (87) Hücreler oksidatif hasarı önleyen ya da kısmen azaltan mekanizmalara sahiptir. Doku hasarının tetiklemesi ile gelişen biyokimyasal olaylarda antioksidan sistem yetersiz kalmaktadır. İskemik dokuda oksidanlara bağlı olarak iskemi süresince glutasyon miktarının azaldığı ve SOD, CAT ve GPx gibi enzimlerin inaktivasyonunun hızlandığı ve buna bağlı olarak hücrelerin reperfüzyon sırasında hızla oluşan oksijen radikallerinin etkisine daha duyarlı hale geldiği rapor edilmektedir. İ/R hasarının geriye dönebilmesi, böbrek tübül hücrelerinin nefron boyunca hasarlı epitel hücrelerinin yerini alma ve yenilenme yeteneğine bağlıdır. (89)

Dobashi ve ark. sol böbrekte iskemi (30,60,90 dk) ve reperfüzyonunu (2, 24,72,120 saat) farklı sürelerde yaptıkları çalışmada; 60 dk iskemi 24 saat reperfüzyon uyguladıkları grupta, SOD, CAT, ve GPx aktivitelerinde anlamlı bir azalma ve lipid peroksidasyon düzeyinde artma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca böbreklerde iskemi ve reperfüzyonun farklı sürelerinde yapıldığı çalışmalarda; glutasyon düzeyinin azaldığı, lipid peroksidasyon ile plazma üre ve kreatinin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. (85,88)

Glutasyon, oksidatif hasara karşı hücre savunmasında önemli role sahiptir. GSH'nin hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil (OH), süperoksit (O_2^-), alkoksil ($RO\cdot$) radikalleri ile direkt olarak etkileşime girerek hücreyi serbest radikallere karşı koruduğu bildirilmektedir. (1) GSH redükte ve okside olmak üzere iki şekilde bulunur. GSH'nin redükte formu oksidatif hasara karşı korumada çok önemli rol oynar. Oksidan aracılı doku hasarı okside GSH (GSSG) miktarında artma ile sonuçlanabilir ve GSH/GSSG oranı değişebilir. Bazı deneysel böbrek yetmezliği modellerinde redükte GSH'nin azaldığı ve okside GSH'nin arttığı bildirilmektedir. (1) Önceki çalışmalar iskemi sonrası reperfüzyon döneminde böbreklerde glutasyon düzeyinin azaldığı ve İ/R süresince bu azalmanın muhtemelen yoğun oksidatif stres yüzünden olduğu bildirilmektedir. (85)

Serbest oksijen radikallerinin etkisini önlemede tiklopidin, mannitol, allopurinol, askorbik asit, süperoksit dismutaz gibi bazı maddeler denenmiştir ve deneysel olarak İ/R hasarını önlemede etkili oldukları gösterilmiştir.(90)

Renal I/R'u izleyen patofizyoloji tam olarak saptanamamıştır. Böbrek I/R hasarı GFH'nın ve böbrek kan akımının azalması bunun yanında bozulmuş idrar konsantrasyon yeteneği ile birlikte natriürez ile artmış idrar çıkışına yol açar. Birçok ilaç ve kimyasallar böbreklerdeki I/R hasarını önlemek amacı ile kullanılmıştır. Bunlardan, Esmer buğday, Vitamin E, resveratrol ve 21 aminosteroid'in lipid peroksidasyonunu ve genel böbrek hasarını önleyebildiği tespit edilmiştir. NO, böbreklerde I/R'a bağlı hasarda potansiyel koruyucu ajan olarak kabul edilmektedir. NO'nun böbrekte bu koruyucu etkisi muhtemelen anjiotensin, katekolaminler ve endotelin'in vazokonstriktör etkilerine karşı kendisi vasodilatasyon yaparak sağladığı şekilde açıklanabilmektedir.(91) Bu çalışmada iloprost'un, NO da olduğu gibi vazodilatasyon yapıcı etkisinin yanında antiagregan, antioksidan ve sitoprotektif etkileri düşünülerek böbreklerdeki I/R'a bağlı hasarın önlenmesinde faydalı olabileceği düşünüldü.

Renal korunmada, intraoperatif heparin, mannitol, furosemid ve düşük doz dopamin rutinde kullanılan yöntemlerdir. Özellikle aortik anevrizmalı hastalardaki risk faktörleri; yaş, cinsiyet, anevrizmanın boyutu, koroner arter hastalığı, önceden yapılmış olan KABG veya PTCA, renal yetmezlik, KOAH'ının bulunması, hipertansyon, DM ve anevrizmaya bağlı semptomlar şeklindedir. Cerrahi işlemle ilgili komplikasyonların meydana gelmesindeki intraoperatif etkenler; klempin lokalizasyonu, klempin kalış süresi, uygun renal arter endarterektomisi veya bypass'ı, tamirin tipi (aortobiliac, aortobifemoral) ve retroperitoneal alana ulaşılırken cerrahi problemler şeklinde sıralanmaktadır.(92)

Hastalara preoperatif dönemde uygulanan kontrast maddelerin olumsuz etkilerine ek olarak, abdominal aort anevrizmasının renal arterleri etkilemiş olması, jukstarenal ve suprarenal düzeyi de etkileyen anevrizmaların onarımı sırasında konulan kros klempin böbrekte iskemiye, tromboembolik komplikasyonlara yol açabilmesi ve perioperatif meydana

gelebilecek düşük kardiyak debinin olumsuz etkileri, özellikle ileri yaş grubunda böbrek fonksiyonlarını etkileyebilir (93). Erentuğ ve ark.'larının 95 vakalık serisinde de geçici böbrek fonksiyon bozukluğu daha sonra sekelsiz olarak iyileşen toplam 12 hastada görülmüş. Özellikle suprarenal bölgeye konulan kros klemp ve eş zamanlı kardiyopulmoner bypass eşliğinde KABG uygulamasının postoperatif dönemde böbrek fonksiyonlarını bozduğu saptanmıştır. Bu faktörlerin geçici böbrek fonksiyon bozukluğuna iskemi oluşturarak ve küçük aterosklerotik debrislerin embolizasyonu ile yol açtığı düşünülmüştür. Preoperatif dönemde diyabetin mevcudiyeti de postoperatif böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Bu hastalarda muhtemelen operasyon öncesinde mevcut bulunan ve subklinik düzeyde olan diyabetin böbrek ile ilgili komplikasyonlarının böbrek iskemisi nedeniyle alevlendiği ve geçici üre ve kreatinin yüksekliğine yol açtığı düşünülmektedir. Erentuğ ve ark çalışmasında preoperatif dönemde kronik böbrek yetmezliği olan 3 hastasının birini postoperatif dönemde kaybetmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sıvı elektrolit dengesi postoperatif dönemde de çok önemlidir. Bu durum eşlik eden diğer risk faktörlerinin içinde postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi en çok etkileyen faktörün böbrek fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermektedir. Özellikle suprarenal ve jukstarenal anevrizmaların onarımı sırasında kros klempin yerleştirildiği bölgeye dikkat etmek gereklidir. Jukstarenal yerleşimli olgularda kros klempin radyolojik olarak sağlam görünen renal arterlerin arasına veya hemen proksimal kısmına yerleştirmek yerine, supraçölyak bölgeye yerleştirerek, muhtemelen tromboembolik komplikasyonlara yol açabilecek hastalıklı bölgeden uzaklaştırmak yararlı olacaktır.(94) Ama yine de böbrekte geçici iskemiye neden olmaktadır.

Birçok çalışmada gösterildiği gibi iloprost; antiagregan, sitoprotektif, antioksidan ve vasodilatör etkilere sahiptir.(102) Biz de bu prensiple başladığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda iloprostun I/R'a bağlı böbrekte olası zararı azalttığı gözlemledik. İloprostun I/R'a bağlı sadece böbrekte değil birçok distal organda hasarı azaltmada faydalı

olduğu yönünde çalışmalar da mevcuttur. Yalnız böbrekler ile ilgili çalışmaların daha az olduğunu gözlemledik.

Aytaçoğlu ve ark.'larının bizim modelimizde olduğu gibi 60 dakikalık iskemi ve ardından 120 dakikalık reperfüzyon uygulayarak yaptıkları, iloprostun böbreklere etkilerinin araştırıldığı çalışmada, iloprostun lökosit infiltrasyonunu önlemesinin yanında perivasküler alanlarda lökosit birikimini de önlediği tespit edilmiştir. Mazzone ve ark., Farber ve ark. yaptıkları çalışmalarda iloprost infüzyonunun ardından nötrofillerden kaynaklanan süperoksit radikallerinin seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir. (95)

Saçar ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada iloprost'un I/R hasarı sonrası alt ekstremitelerdeki iskelet kası hasarını azalttığı gözlenmiş. Çalışmalarında 20ng/kg/dk'dan iloprost verilmiştir. Sonucunda I/R hasarını önlemesi açısından reperfüzyon fazından önce iloprost verilmesinin hasarı azaltabileceği sonucuna varılmıştır. Bu yapılan çalışmada da reperfüzyon fazından önce iloprost vermiştir..(96)

Lindemann ve ark. prostasiklin analogu iloprost ve alprostadi'l'in insan vasküler endotelial hücrelerine nötrofil adezyonunu önlediğini göstermişlerdir. Zira iskeminin ardından reperfüzyon ile iskelet kası ve akciğerlerde vasküler geçirgenlik artar, nötrofil infiltrasyonu ve hemoraji gelişir. Baltalarlı ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir ki ilopros; özellikle abdominal aort'un klemp ile oklüzyonu öncesinde ve esnasında özellikle iskelet kaslarında yaptığı reperfüzyon hasarını ve dolayısıyla operasyon sonrası bu hasara bağlı pulmoner hasarlanmayı azaltıyor. Daha önceki çalışmalarda iloprostun aort klempajı esnasında farklı dozajlardaki infüzyonlarının (20-300ng/kg/dk) reperfüzyon hasarında koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Biz de Tadros ve ark.'larının yaptığı gibi iloprostu 20ng/kg/dk'dan infüze ettik.(97)

Boga ve ark.'larının çalışmasında 25ng/kg/dk'dan verdikleri iloprostun aortik klempaj sonrası oluşabilecek spinal kord hasarlanmasına karşı özellikle N-Asetilsistein ile kombinasyonlarında koruyucu etkilerini gözlemlemişlerdir.(98) Yine benzer bir çalışmada

Silistreli ve ark.'ları sadece iloprost kullanarak iskemi-reperfüzyon hasarında spinal kord üzerine iloprostun koruyucu etkisi vurgulanmıştır.(99)

Kawashima ve ark., iloprost ile preiskemik tedavide, iskemi ile ilişkili akciğer dokusunu koruyucu özellikte olduğu, erken reperfüzyon ilişkili ve geç reperfüzyon ilişkili akciğer fonksiyon bozulmasını hafifletmekte olduğunu bildirmişlerdir.(100)

Bozkurt'un yaptığı çalışmada iloprost'un α -Tokoferol ile beraber iskemi reperfüzyon hasarını önlemede ki etkilerinin araştırılmış, 4 saatlik iskemi ardından 1 saat reperfüzyon uygulanmış ve sonuçta görülmüşki iloprostla yapılan bu 4 saatlik iskemide iskelet kaslarında kan akışını artırmakta ve iskemiyeye bağlı iskelet kası hasarını önlemede yararlı olmuştur.(101)

Katırcıoğlu ve ark yaptıkları çalışmada iloprost'un doku tahribatını sınırlayıcı sitoprotektif etkisinin, platelet aktivasyonunu azaltmak ve perfuzyonu düzeltmek vasıtası ile olduğudur. Köpekler ile yaptıkları çalışmada iloprostun aort klempisi öncesinde ve iskeminin devamında verilmesinin spinal kord hasarlanmasını iskemi reperfüzyon döneminde azalttığı yönünde sonuçlanmıştır.(102)

Okboy ve ark yaptığı bir çalışmada iskemi reperfüzyon hasarının karaciğer'deki etkilerine yönelik iloprost'un özellikle PGI_2/TXA_2 oranını artırarak bu hasarı azaltmada faydalı etkilerini gözlemlemişlerdir. Zira PGI_2/TXA_2 oranı değişikliklerinin birçok patolojik durumdan sorumlu tutulduğu bildirilmiştir. Granger ve ark. iskemik dokuda azalmış ATP seviyelerinin serbest oksijen radikallerinin sentezini Xantin Oksidaz sistemi vasıtasıyla artırdığını ve iloprost'un ATP ve cAMP seviyelerinin düşüşünü önleyerek koruyucu etkilerini gösterdiğini bildirmişlerdir.(103)

Çalışmamızda özellikle oluşturduğumuz iskeminin böbrekte hasarlanma yaptığını glomerüler fonksiyonu tahmin etmede kolay ve basit bir yöntem olan üre ve kreatinin serum konsantrasyonlarına bakarak anlamış olduk. Ancak bu iki maddenin üretim oranına ve glomerülden filtre edilme oranlarına göre konsantrasyonları değişiyor. Serum üre ve kreatinin birçok renal olmayan değişkenlerden etkilenmektedir. Üre, protein katabolizmasının ana

çöküntüsüdür. Malnutrisyon, şiddetli açlık veya anabolik durum, hamilelik, antidiüretik hormon artışı, hipotroidizm ve karaciğer hastalığı kan üre konsantrasyonunu düşürürken buna karşın yüksek proteinli diyet, dehidratasyon, gastrointestinal kanama, malignite, katabolik durum ve ilaçlar (Kortikosteroidler, tetrasiklinler) kanda üre konsantrasyonu artırır. Karaciğer hastalıkları hem üre hem de kreatinin üretimini azaltır. Serum kreatinin'i; kas kitlesinden, diyetteki protein alımından, yaştan, cinsiyetten, vucut ağırlığından ve ırksal orijinden etkilenir. Yüksek protein diyeti, geniş kas hacmi, rabdomyoliz ve ilaçlar (Trimetoprim, simetidin, spironolakton, probenecid, triamteren) kreatinin düzeyini artırırken, küçük kas hacmi, hamilelik ve antidiüretik hormonun artışı kan kreatinin seviyelerini düşürür. İlaçlar kreatinin'in renal tüplerden sekresyonu esnasında etkileşerek bunu bloke eder. Bu yüzden ilaçlar GFH'ına etki etmeksizin kreatinin'i yükseltirler. Bu yüzden birçok değişken serum kreatinin ölçümünü etkileyerek GFH'na ait tahmini vermede zorluk çıkartmaktadır. Bunun yanında serum üre ve kreatinin'in atması, böbrek fonksiyon bozukluğu için geç bir işaretir zira bunların anlamlı yükselişlerinde zaten GFH'da %50-70 azalma olmuştur. Kreatinin klirensi için değişik formüller tanımlanmış ama hepsinde birçok sınırlama vardır ve mükemmel değildir. Cockcroft ve Gault 'un hastanın yaşı, kilosu ve cinsiyetinin de kapsandığı formülü sıklıkla kullanılandır.

$$\text{Kreatinin klirensi(ml/dk)} = \frac{[140 - \text{yaş(yıl)}] \times \text{ağırlığı (kg)} \times (0.85, \text{ eğer bayan ise})}{(\text{serum kreatinin(mg/dl)} \times 72)}$$

Bu formül kanadada 18-92 yaş arası popülasyondan elde edilmiştir. Bu yüzden 18 yaş altı ve ırk göz önüne alınmamıştır. Kreatinin klirensi obez ve ödemli hastalarda yüksek çıkabilmekte bunun yanında kaşektik yada hamilelerde veya ascid'i olan veya kas kitlesi azalmış paraplejiklerde kullanılamamaktadır.(104)

Bu çalışmada böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, gruplar arası mukayesede birçok faktörden etkilenebilecek olan üre ve kreatinin seviyeleri takibi ile sınırlı tutulmadı. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde özellikle son yıllarda GFH ölçümünde oldukça hassas

oldugu belirtilen diger bir yöntem olan Sistatin C değerleri de kullanıldı. Sistatin C; yas, cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmeyen düşük moleköl ağırlıklı endojen bir proteindir. Çalışmamızda sistatin C değerlerine göre yaptığımız mukayesede I/R grubuna göre iloprost ile beraber I/R grubunda anlamlı düzeyde iloprost'un koruyucu olabildiğini gözlemledik ($p<0.05$)

Sistatin C sabit üretim hızı, glomerüllerden tama yakın filtre olması, tübüllerde metabolize edilmesi ve extra renal faktörlerden düzeylerinin çok etkilenmemesi ve yapılan çoğu çalışmada altın standart kabul edilen exojen markerlar ile yapılan GFH ölçümleriyle iyi korelasyon (kreatininden daha iyi) göstermesi nedeniyle gündemdedir. (13)

Coll ve ark.nın yaptıkları çalışmada GFH'nı tayin etmede serum sistatin C'nin serum kreatinine göre sensitivitesini (%93.4, %86.8) daha yüksek olarak bulmuşlardır. Özellikle hafif böbrek hasarında, erken böbrek yetersizliğinin belirlenmesinde sistatin C'nin önemini vurgulamışlardır. Randers ve ark. ise böbrek fonksiyonları farklı derecelerde bozuk olan çocuk ve eriskin hastalarda GFH'nın belirlenmesinde serum sistatin C değerlerinin, serum kreatinine göre daha doğru sonuç verdiğini belirtmişlerdir.(105)

Tavera C ve arkadaşları fare glomerüler mezengial hücre konvansiyonel kültürlerinin, önemli miktarlarda sistatin C salgıladığını yaptıkları çalışmada görmüşlerdir. Sistein proteinazlardan Katepsin B, H, K, L'nin glomeröl üstündeki varlığı ve endojen glomerüler sistein proteinazlarının intakt bazal membran parçalama kabiliyeti esas alınırca, sistatin C'nin mezengial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüler hastalıklarda önemli bir faktör olduğu ortaya çıkar. (12)

Altın standart kabul edilen ekzojen madelerle (51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA, iyohexol, inülin vb) yapılan çalışmalarda sistatin C ile GFH arasında yüksek korelasyon saptanmıştır. Çalışmaların çoğunda sistatin C, kreatinin klirensinden daha üstün bulunmuş olup özellikle ılımlı renal yetmezliklerde erken bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür. (10) Sistatin C renal transplant hastalarında incelenmiş, GFH ve transplant rejeksiyon değerlendirilmesinde yararlı

bir marker olabileceği ileri sürülmüştür. (30,31,32) Serum sistatin C düzeylerinin akut böbrek yetmezliği gibi hızlı GFH azalmalarında yapılan çalışmalarda kreatinine göre daha erken bulgu verdiği, daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir. (33,34)

Bazı araştırmalarda sistatin C'nin GFH azalmalarında %100 spesifite ve sensitivitede sistatin C yüksekliği gözlenmiştir. Karşılık olarak bazı otörler kreatininin GFH % 50'nin altına düştüğünde aynı spesivite ve sensitiveyi gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bazı otörler sistatin C'nin çok küçük azalmalarda ($GFH < 1,6 \text{ ml.s}^{-1}$) anlamlı yükseklik göstermediği ve tekrarlanan ölçümler için kritik farklılığın % 37 olması (bu oran kreatinin için % 14 kadardır) nedeniyle özellikle başlangıç nefropatili hastalarda önermemektedirler. (28)

Pediyatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada renal hastalık varlığında sistatin C ve kreatinin klirensinin inülin klirensi ile kıyaslamasında her ikisinde güzel korelesyon göstermiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir üstünlük olmamasına rağmen sistatin C kreatinin klirensine göre hafif bir üstünlük göstermiştir. (29)

Grubb ve ark.'larının 1985'de ilk kez GFH için marker olarak tarif etmelerinin ardından geçen 2 dekatta çalışmalar devam etti. Bu süreçte; pediyatrik, çocuk, adolesan ve yetişkinlerden seçilmiş hasta gruplarından kemoterapi alan, renal transplantasyon uygulanan, Tip 2 DM ve benzeri hasta gruplarında GFH için serum sistatin C'nin kreatinin'e üstünlüğü ortaya konmuştur. Fakat bu konuda sadece sınırlı sayıda yapılan perioperatif ve yoğun bakım hastalarında çalışmalarda bu duruma odaklanılmıştır. Sistatin C GFH için için iyi bir gösterge iken bazı sınırlar vardır. Kortikosteroid tedavisi ile, troid disfonksiyonunda, malignitede ve astım ile ilişkili değerlerinde değişiklikler vardır. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile serum sistatin C seviyelerinin yükseldiği rapor edilmiştir, düşük doz ve kısa süreli tedavilerde az bir etki vardır.(106,107)

Christensen ve arkadaşlarının diabetik hastalarda yine $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ile yaptıkları çalışmada sistatin C ve kreatinin karşılaştırılmıştır. GFH'sı 60 ml/dk altında olan hastalarda

serum sistatin C ve kreatinin arasında anlamlı bir fark yokken GFH 60- 80 arasındaki hastalarda sistatin C daha üstün bulunmuştur.(65)

Mojiminiyi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nefropatisi olanlarda ortalama serum sistatin C düzeyini normoalbuminürük gruptan istatistiksel daha yüksek bulmuşlardır. Serum sistatin C düzeyi ile serum kreatinin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptarken ($r_s=0.45$, $p=0.002$) kreatinin klirensi ile böyle bir korelasyon saptamamışlardır. (66)

Düşük molekül ağırlıklı bir kan proteini olan beta 2 mikroglobulin akut faz reaktanı olarak bazı çalışmalarda ele alınmıştır. Lenfosit ve monosit yüzeyleri beta 2 mikroglobulin yönünden zengindir ve lenfosit sentez ve salınımı mitojenler ve interferonların stimülasyonu ile arttırılabilir, beta 2 mikroglobulin birçok neoplastik, inflamatuvar ve enfeksiyöz olaylarda artabilir. Spesifik değil, ancak sensitif bir markırdır.(108)

Beta 2 mikroglobulin HumanLökositAntijen (HLA) sınıf 1 antijen ile ilişkili olup, etkilerini hücre yüzeyinde gösterirler. Böbrek, kalp ve karaciğer transplant hastalarında organ reddi durumunda serumlarında öncelikli olarak ölçülebilen markırdır. Kontrol hastaları ve kronik renal yetmezliği olan hastalar ile karşılaştırıldığında, karaciğer nakil alıcı hastalarında artmış serum beta 2 mikroglobulin düzeyinin olduğu görülmektedir.(108)

Jiatal ve arkadaşlarının çalışmasına göre serum beta2 mikroglobulin düzeyi serum kreatinin ve hatta kreatinin klirensine oranla daha hassas ve doğru olarak glomerüler filtrasyon hızını göstermektedir. Diabetik nefropatide, diyaliz hastalarında, Multipl myelomalı hastalarda, enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs, hepatit C gibi bazı viral enfeksiyonlarda, sistemik lupus eritamatoziste beta2mikroglobulin düzeyleri yüksek bulunmuştur(109)

Kadmiyum ve kurşun zehirlenmesi, Fankoni sendromu, Wilson hastalığı, Balkan nefropatisi, aminoglikozitler yada sitostatikler ile olan nefrotoksisite, ve üst idrar yolu enfeksiyonlarının sebep olduğu böbrek problemlerinde idrarda artmış beta2 mikroglobulin atılımı, tübüler hasarı yansıtır.(109)

Çalışmamızda I/R'a bağlı böbrek'te hasarın göstergesi olabileceğini düşündüğümüz serum beta2 mikroglobulin değerleri gruplar arası mukayeselerde anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Başka yayınlarda belirtildiği (110) gibi beta2 mikroglobulin değerlerinin özellikle daha ileri boyuttaki böbrek hasarlarında yükseldiği şeklindedir. Biz de bu durumu, çalışmamızda iskemi ve reperfüzyon sürelerinin toplamının böbrekte oluşturduğu hasarın henüz akut bir böbrek hasarlanması olduğu ve ileri derecede hasarlanmanın olmadığı şeklinde yorumladık. Elde edilen sonuçta, bu durum da göz önüne alındığında, benzer paralellikte olduğu gözlemlenmiş oldu.

Serum beta2 mikroglobulin düzeyinin, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum kreatinin düzeyine göre daha duyarlı olduğunun belirtilmesine karşın bugün böbrek dışı pek çok faktörden etkilendiği ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yararlı olmadığı vurgulanmaktadır. Mir ve ark. veziköüretal reflüsü (VUR) olan ve beraberinde renal skarı olan hastalarda, 4. derecede VUR ve skar olduğu halde beta2 mikroglobulin'in artmadığını görmüşlerdir. 5. derecede VUR'u olup skarı daha fazla olanlarda beta2 mikroglobulin arttığını gözlemişlerdir. Sonuç olarak beta2 mikroglobulin ekskresyonu ile GFH ve skar gelişimi arasında bir ilişki saptanmazken, beta2 mikroglobulin ekskresyonunun, ağır skar derecelerinde ve fokal glomerülosklerozlu olgularda artış gösterdiği bulunmuştur.(110)

Kreatinin kısmen renal tübüllerden salınır. Sistatin c ve beta2 mikroglobulin düşük molekül ağırlıklı proteinler olup glomerüllerden rahatlıkla süzülür. Serum kreatinin'i GFH %50den fazla düşmedikçe böbrek yetmezliğini tespit edemez. Sistatin c ve beta2 mikroglobulin düşük molekül ağırlıklı proteinler olup bütün çekirdekli hücrelerde üretilebilen sabit oranlı proteinlerdir. Rahatlıkla glomerüllerden süzülüp proksimal tübüllerde reabsorbe ve katabolize edilebilirler. Bu yüzden bu ikisinin serum değerleri, GFH tespiti için kreatinin seviyelerin'den daha iyi markırdır. Birkaç çalışmada sistatin c'nin kreatinin'e göre GFH'ni tahmin etmede ve orta akutlukta bir böbrek hasarını göstermedeki kapasitesi gösterilmiştir.

GFH'nın 95 ml/dk/1.73m² den 88 ml/dk/1.73m² 'ye düşüşünde sistatin c değerleri anormal olarak yüksek çıkmaktadır, bu yüzden sistatin c, kreatinin'e göre 1-2 gün önceden böbrek bozukluğunu tespit edebilmektedir. Sistatin c ve beta2 mikroglobulin düşük molekül ağırlıklı proteinler olup glomerüllerden rahatlıkla süzüldüğü için serum kreatinin'e göre böbrek dışı sebeplere daha az bağımlıdır.(111)

Diyabetik hastalarda GFH'daki değişikliklerin tespitinde sistatin c, beta2 mikroglobulin ve kreatinin tanısal kesinliği göstermede anlamlı bir farkının olmadığı ancak elde edilen biyokimyasal sonuçlara göre azalmış GFH'nın tespitinde sistatin c'nin, beta2 mikroglobulin ve kreatinin'e göre daha sensitif ve kullanışlı bir markır olduğu gösterilmiştir.(107)

Diyaliz ilişkili amiloidoz, uzun dönem diyaliz hastalarında gelişen, amiloid fibrilleri şeklinde birikimler oluşturan serum beta2-mikroglobulinin sebep olduğu bir bozukluktur. Başarılı renal transplantasyon anlamlı bir şekilde serum beta-2 mikroglobulin değerlerini düşürür ama bu düşüş beta2 mikroglobulinin normal değerlerine kadar olmaz.(112)

Kron Hastalığı daha sistemik, yayılımı geniş, T-lenfosit hakimiyetinin olduğu, hücrel immüitenin rol oynadığı ve inflamatuvar sitokinlerin rolü (özellikle de IL-2) nedeni ile kronikleşmeye daha eğilimli bir hastalık olmasından dolayı, beta2 mikroglobulin artışı bu hastalıkta daha göze çarpıcıdır. Ülseratif Kolit ve Kron için aktivite indeksi olarak beta2 mikroglobulin düzeyleri kullanılabilir.(113)

Sonuç olarak böbrekte I/R hasarının etkilerini azaltmada iloprostun özellikle planlı abdominal aort cerrahi işlemlerinde iskemi öncesinde verilmeye başlandığında olası böbrek hasarını azaltacağını ve böbrekle ilgili erken dönem hasarlanma göstergesi olarak üre, kreatinin gibi başka faktörlerden de etkilenebilen markerlar yanında Sistatin C'nin faydalı olduğu ama beta2 mikroglobulinin bunu pek yansıtamadığını bunuda beta2 mikroglobulinin özellikle böbrekteki ileri dönem hasarlanma ile ilgili iyi bir kriter olduğu yönünde yorumladık.

8.ÖZET

İskemi-reperfüzyon hasarı ve buna bağlı hayati organlarda oluşan fonksiyon bozuklukları insan hayatını ciddi boyutta etkilemektedir. Birçok sebebe bağlı iskemi olabilir. Özellikle insandaki aort cerrahisinde suprarenal aort klempajından sonra oluşan iskemi ve sonrasındaki reperfüzyon bilhassa böbreklerde ciddi yetmezliklerle sonuçlanabilen reperfüzyon hasarları oluşturabilmektedir. Birçok çalışmada gösterildiği gibi iloprost; antiagregan, sitoprotektif, antioksidan ve vasodilatör etkilere sahiptir. Bu çalışmada iloprost'un , böbrekte iskemi ve ardından reperfüzyon ile meydana gelen hasarlanmaya karşı koruyucu etkilerini serumda üre, kreatinin, sistatin c ve beta2 mikroglobulin'e bakarak araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda ratlar kullanıldı. 8'erli 4 grup oluşturuldu. Sham, RIR, Sham+iloprost ve RIR+iloprost. İskemi oluşturulan gruplarda 60 dakika iskemi ve 120 dakika reperfüzyon uygulandı. Sham grubunda sadece batın açıldı, RIR ve RIR+iloprost gruplarında batın açıldı ve sol böbrek arterine klemp kondu. Bütün gruplardan kan alındı ve serumlarında Üre, Kreatinin, Sistatin C ve Beta2 mikroglobulin çalışıldı. Sonuçları gruplara göre karşılaştırıldı.

Sham, RIR, Sham+iloprost ve RIR+iloprost grupları mukayese edildiğinde, iloprost'un böbrekler için zararlı etkisinin olmadığını, uyguladığımız iskeminin böbrekte hasar oluşturduğunu tespit ettik. Kullandığımız iloprostun ise böbrekte bu hasarlanmada hasarı azaltıcı etkilerini tespit ettik. Zira üre, kreatinin ve Sistatin C düzeylerini bu hasarı azaltmada anlamlı olarak farklı bulduk. Beta2 mikroglobulin de ise bu anlamlı farkı bulamadık.

İskemi öncesinde 20ng/kg/dak'dan verdiğimiz iloprost'un , böbrekte iskemi ve ardından reperfüzyon ile meydana gelen hasarlanmayı azalttığını gruplar arası mukayesede özellikle üre, kreatinin ve Sistatin C değerleri doğrultusunda anlamlı olarak tespit ettik. Böbrekteki hasarlanma ve iloprost'un etkilerini beta2 mikroglobulin sonuçlarına göre değerlendiremedik

ve bu durumu beta2 mikroglobulinin özellikle ileri evre böbrek hasarlanmasında daha duyarlı olmasına bağladık.

Anahtar Kelimeler : İskemi Reperfüzyon Hasarı, Böbrek Yetmezliği, Sistatin C, Beta 2 Mikroglobulin

9.SUMMARY

Ischemia-reperfusion damage and its consequences due to functional malformations in vital organs affect human life seriously. Ischemia may be caused by a number of reasons. Especially ischemia and reperfusion after suprarenal aortic clamping in human aortic surgery may cause reperfusion damage which may even lead to renal insufficiency. As shown in some studies, iloprost has all antiaggregant, cytoprotective, antioxidant and vasodilator effects. In this study, we tried to investigate protective effects of iloprost in damaged kidneys after ischemia and reperfusion by using serum urea, creatinine, cystatin C and Beta 2 microglobuline.

In this study we used 4 groups of rats, and 8 rats were present in each group. The groups were sham, RIR, Sham+iloprost and RIR+iloprost. In ischemia group, we performed 60 minutes of ischemia followed by 120 minutes of reperfusion. In the Sham group, only abdominal exploration was performed, whereas in RIR and RIR+iloprost groups the abdomen was opened and left renal artery was clamped. Blood samples were taken from all of the groups and serum urea, creatinine, cystatin C and Beta 2 microglobuline levels were evaluated. The results were compared in accordance with the groups.

When the sham, RIR, Sham+iloprost and RIR+iloprost groups are compared, we've found that iloprost do not have harmful effects on kidneys and the ischemia we've created performed renal damage. We have seen that iloprost have protective effects in case of decreasing renal damage. We've found statistically meaningful values of urea, creatinine and

cystatin C in decreasing the renal damage. We could not find any statistically meaningful differences in case of Beta 2 microglobuline levels.

We've found that iloprost infusion of 20ng/kg/min before ischemia, decreases renal damage caused by ischemia and reperfusion injury, especially when compared to the results of groups of serum urea, creatinine and cystatin C. We could not evaluate the renal damage and effects of iloprost in case of Beta 2 microglobuline results and decided that this might be due to Beta 2 microglobulin's more specificity to especially to end stage renal disease.

Key words: Ischemia-reperfusion Injury, Renal Failure, Cystatin C, Beta2 Microglobuline

10. KAYNAKLAR

1-Bullock J, Boyle J, Wang BM. NMS Physiology 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania 2001;289-96

2-Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996;334:1448-60

3-Costanzo LS. Physiology 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003;182-93

4-Ergüder T. Renal fonksiyonlar

http://www.edicine.ankara.edu.tr/temel_tip/biyokimya/files/Renal%20Fonksiyonlar.doc (Son erişim 02/09/2007)

5-Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. Crit Care Clin 2002;18:203-22

6-Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. BMJ 1993;306:481-83

7-Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. Lancet 1995; 346:1533-1540

8-Porth CM. Essentials of pathophysiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004;433

9-Kyshe-Andersen J.S, Schimidt L, Nordin G, Andersson B, Nillson-Ehle P, Lindostrom V, Grubb A: Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particleenhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. Clin Chem 1994;40:1921-6

10-Laterza O.F, Price C.P, Scott M.G. Cystatin C : an improved estimator of glomerular filtration rate ? Clin Chem 48:5 699-707

11-Randers E, Krue S, Erlandsen E.J, et al. serum cystatin C as an endogen marker of renal functions – a review. Clin Chem Lab Med 1999;37:389-395

12-Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int.1995;47:312-8

13-Newman DJ : More on cystatin C. Clin Chem 1999;45:718-9

- 14-**Obervaber R, Nenov V, Wedekam C, et al. Reduction in mean glomerular pore size coincides with the development of large shunt pores in patients with diabetic nephropathy. *Exp Nephrol* 2001;9:449-5
- 15-**Mussab M, Ruzzante N, varognolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:859-65
- 16-**Bokenkamp A, Domantezki M, Zinck R, Schumann G: Cystatin C, serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipient. *Clin Chem*.1999;45:1866-8
- 17-**Nilson-Ehle P, Grubb A: New Markers for the determination of GFR : Iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int.Suppl.*1994;47:17-3
- 18-**Foster DW. Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 1994;s:1979-2000
- 19-**Ekiel I, Abrahamson M: Folding-related dimerization of human cystatin C. *J Biol Chem* 1996;271:1314-8
- 20-**Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, et al. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain hemorrhage. *Lancet* 1988;603
- 21-**Yashura O, Hanai K, Ohkubo I, et al. Expression of cystatin C in rat, monkey and human brains. *Brain research*;1993;6:85-8
- 22-**Ayatse JO, Kwan JT. Relative sensitivity of serum and retinol binding protein and alpha-1 microglobulin in assessment of renal function. *Ann Clin Biochem* 1991;28:514-6
- 23-**Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol 36,No:1(july) 2000:pp 29-34
- 24-**Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical chemistry*. Saunders Company, Türkçesi. Palme Yayıncılık. 2005
- 25-**Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of renal functions in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal functions markers and estimates. *Renal Failure* 2001;23:439-448
- 26-**Swan SK. The search continues-an ideal marker of GFR. *Clin Chem* 1997;43

- 27-**Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Invest* 1985;45:97-101
- 28-**Mares J, Stejskal D, Vavrovskova J, et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pub Fac Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003;147:177-80
- 29-**Stickle D, Cole B, Hock K, et al. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998;44:1334-8
- 30-** Hariharan S, Kasiske B, Matas A, et al. Surrogate markers for long-term renal allograft survival. *Am J transplant* 2004;4:1179-83
- 31-**Liu X, Zeng B, Xu J. Alteration of cystatin C in cerebrospinal fluid of patients with sciatica revealed by proteomical approach. *Saudi Med J* 2005;26:1699-704
- 32-** Jovanovic D, Krstivojevic P, obradovic I, et al. Cystatin C as a measure of glomerular filtration in patients with kidney transplants. *Srp Arh Celok Lek* 2003;131:211-214
- 33-**Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, et al. Serum cystatin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninnephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005;64:41-46
- 34-**Ahlstrom A, Tallgren M, Peltanen S, Pettila V. Evaluation and predictive power of serum cystatine C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62:344-350
- 35-** Hong C Y, Chia K S, Markers of Diabetic Nephropathy *Journal of Diabetes and its Complications* 1998;12:43-60.
- 36-**Tekeli A, Akgün S, Civelek A, İşbir S, Ak K, Demirtaş G, Şirvancı S, Arbak S, Yaylım İ, Çobanoğlu A. Alt ekstremitte iskemi reperfüzyonu sonucunda gelişen akciğer hasarının önlenmesinde farklı bir ajan:FK506 (Takrolimus) *Turkish J Thorac Cardiovas Surg* 2001;9:242-246
- 37-**Berkan Ö, Yıldız E, Güneç F, Kantarcıoğlu N, Günay İ, Doğan K. İskemi ve reperfüzyona bağlı olarak ortaya çıkan akciğer hasarını önlemede pentoksifilin, karnitin ve askorbik asidin etkileri. *Turkish J Thorac Cardiovas Surg* 2002;10:91-94
- 38-**Şirin H, Sarıbülbül O, Cerrahoğlu M, Baltalarlı A, Ortaç R, Saçar M, Aksoy Ö. Alt ekstremitte iskemi reperfüzyonunun yol açtığı pulmoner hasarda aprotinin'in koruyucu etkinliği. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2001;9:233-237

- 39-**Saraç A, Akar H, Yıldız L, Kolbakır F, Keçeligi HT. Karnitin ve C vitamininin reperfüzyon hasarına olan etkilerinin araştırılması. *TGKDCCD* 2000;8:520-523
- 40-**Henrikson R.C., Kaye G.I., Mazurkiewicz J.E. *NMS Histology*, Williams&Wilkins, Baltimor 1997
- 41-**Widmaier E.P., Raff H., Strang K.T. *Vander, Sherman & Luciano's Human Physiology*. Mc Graw Hill, Niv York 2004
- 42-**Bundgaard M. The Paracellular Pathway in Capillary Endothelia, *Adv Exp Med Biol* 1988;242:243
- 43-**Raij L. Hypertension, Endothelium, and Cardiovascular Risk Factors, *Am J Med* 1991;90:13
- 44-**Surapisitchat J., Yan C., Berk B.C. Flow-mediated Activation of MAP Kinases, icinde: Rubanyi G.M., Dzau V.J., Cooke J.P. (ed), *Vascular Protection, Molecular Mechanisms, Novel Therapeutic Principles and Clinical Application*. Taylor&Francis, Londra, 2002;5:157-164
- 45-**Fleming I., Buse R. Ca²⁺-independent Nitric Oxide Synthase Activation in Endothelial Cells, icinde: Rubanyi G.M., Dzau V.J., Cooke J.P. (ed), *Vascular Protection, Molecular Mechanisms, Novel Therapeutic Principles and Clinical Application*. Taylor&Francis, Londra, 2002;5: 121-134
- 46-**Klahr S: Role of Arachidonic acid metabolites in acute renal failure and sepsis. *Nephrol and Dialysis Trans* 1999; 8:64-68.
- 47-**Day NP, Phu NH, Mai N et al. Effects of dopamine and epinephrine infusions on renal hemodynamics in severe sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:1353-1362.
- 48-**Ozben T. Non-traditional Cardiovascular Disease Risk Factors and Arterial Inflammatory Response in End-stage Renal Disease, icinde Ozben T., Skulachev V.P. (ed), *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*. IOS Press&Kluwer Academic Publishers, Amsterdam, 2003;3:132-149
- 49-**D. Ebel, P. Lipfert, J. Fräßdorf, B. Preckel, J. Müllenheim, V. Thämer and W. Schlack Lidocaine reduces ischaemic but not reperfusion injury in isolated rat heart *British Journal of Anaesthesia*, 2001;86: 846-852
- 50-**Edmunds LH, Jr. *Myocardial protection. Cardiac surgery in the adult*. 1st. Ed Pennsylvania: McGraw-Hill, 1997:7-28.

- 51-**Le Deist F, Menasch P, Bel H, Lariviere J, Piwnica H, Bloch G: Patterns of changes in neutrophil adhesion molecules during cardiopulmonary bypass. A clinical study. *Eur J Cardiol Thorac Surg* 1996;10:279–283,
- 52-**Donadelli R., Abbate M., Zanchi C. et al. Protein Traffic Activates NF-κB Gene Signaling and Promotes MCP-1-dependent Interstitial Inflammation, *Am J Kid Dis* 2000;36:1226-42
- 53-**Kreuz S., Siegmund D., Scheurich P. et al. NF-κB Inducers Upregulate CFLIP, a Cycloheximide-sensitive Inhibitor of Death Receptor Signaling, *Mol Cell Biol* 2001;21:3964-73
- 54-**Katusic Z.S., Vanhoutte P.M. Superoxide Anion is an Endothelium-derived Contracting Factor, *Am J Physiol* 257(Hearth Circ Physiol 26) 1989:H33
- 55-**Ozdemirler G., Mehmetcik G., Oztezcan S. et al. Peroxidation Potential and Antioxidant Activity of Serum in patients with Diabetes Mellitus and Myocard Infarction, *Horm Metab Res* 1995;27:194
- 56-**Skulachev V.P. H₂O₂ Sensors of Lungs and Blood Vessels and their Role in the Antioxidant Defense of the Body. *Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*. IOS Press&Kluwer Academic Publishers, Amsterdam, 2003;s:232-237
- 57-**Lum H., Roebuck K.A. Oxidant Stress and Endothelial Cell Dysfunction, *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:719-741
- 58-**Kutuk O., Basaga H. Inflammation Meets Oxidation: NF-κB as a Mediator of Initial Lesion Development in Atherosclerosis, *Trends Mol Med*. 2003;9:549-57.
- 59-**Govers R., Rabelink T.J. Cellular Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase, *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:193-206
- 60-**Thijs A, Thijs L. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int* 1998;53:34-37
- 61-**Raza A. AntiTNF alpha therapies in rheumatoid arthritis, Chron's disease, sepsis and myelodysplastic syndromes. *Microsc Res Tech* 2000;50:229-235.
- 62-**Stoclet J., Muller B., Stoeckel M. et al. NO Signalling in Blood Vessels, icinde: Rubanyi G.M., Dzau V.J., Cooke J.P. (ed), *Vascular Protection, Molecular Mechanisms, Novel Therapeutic Principles and Clinical Application*. Taylor&Francis, Londra, 2002:107-119
- 63-**Dashwood M.R., Jagroop A., Atwal A.S. et al. A Potential Role for Endothelin-1 in Pheripheral Vascular Disease, icinde: Rubanyi G.M., Dzau V.J., Cooke J.P. (ed), *Vascular Protection, Molecular*

Mechanisms, Novel Therapeutic Principles and Clinical Application. Taylor&Francis, Londra, 2002: 65-74

64- Katırcıoğlu, S.F., Küçükaksu, D.S., Bozdayı, M., Saydam, G., Zorlutuna, I.Y., Taşdemir, O. and Beyazıt, K.: Effects of prostacyclin on heparin reversal with protamin. *Vasc Surg.* 1992;8:464-472.

65- Katırcıoğlu, S.F., Gökçe, P., Özgencil, E., Sarıtaş, Z., Şener, E., Yılmazkaya, B., Koç, B., Taşdemir, O., Beyazıt, K.: Prostacyclin usage for spinal cord during experimental thoracic aortic cross-clamping. *Vasc Surg*, 1996;30: 97-101.

66- Grylewski, R.J.: The impact of prostacyclin studies on the development of its stable analogues. in: Prostacyclin and its stable analogue iloprost, (Grylewski, R.J., Stock, G.), Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1987:3-16

67-Karabay Ö, Silistreli E, Erdal C, Önoel H, Algın İ, Güzeloğlu M, Yürekli İ, Kılıcı G, Açikel Ü. Ciddi periferik arter hastalığında intravenöz iloprost Tedavisi sonuçları. *Turkish J Vasc Surg* 2005;14: 21-26.

68-Moncada S Grvglewkl B, Buntlng S, Vine IB. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-5

69-Moncada S, Vane JR. Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis. *Br Med Bull.* 1978;34:129-135

70-Keller J, Kaltenecker A, Schricker KTh, et al. Behandlung des Raynaud-Phanomens bei sklerodermie-patienten mit einem neuen stabilen Prostacyclin-Derivat. *Dtsch Med Wsch* 1984;109:1433-143

71-Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusion of iloprost and oral nifedipin in treatment of Reynaud's phenomenon in patient with systemic sclerosis: atherosclerosis double blind randomised study. *Br Med J* 1989;298:561-564

72-Wigley FM, Lima JA, Mayes M, Mclain, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study) 2005;52:2125-32

73-Hafner J, RameletA-A, Schmeller W, Brunner UV (eds): Management of Leg Ulcers. *Curr Probl Dermatol.* Basel, Karger, 1999;27:211-219

- 74**-Schuller-Petrovic S, Siedler S, Kern T et al. Imbalance between endothelial cell-derived contracting factors prostacyclin and angiotensin II and nitric oxide/cyclic GNP in human primary varicosis. *Br J Pharmacol* 1997;144:772-778.
- 75**-Lowel R, Gloviczki P, Miller V. In vitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1992;16:679-686
- 76**-Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Sepsis Crit Care Med* 1998;26:2078-2086
- 77**-Dellinger RP. Current therapy for sepsis *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:495-509
- 78**-Levin M, Nakhoul F, Keider Z, et al. Acute Oliguric Renal Failure. Associated with Unilateral Renal. Embolism: A Successful Treatment *Am J Nephrol* 1998;18:444-447
- 79**-Mackworth-Young CG, Melia WM, Haris EN, et al. The Budd-Chiari Syndrome. Possible role of antiphospholipid antibodies. *J Hepatol* 1986;3:83-86
- 80**-Radauceanu A, Avignon A, Ribstein J et al. Use of a prostacyclin analogue in cholesterol crystal embolism. 1998;15:262-263
- 81**-Olschewski H, Simonneau G, Galié N, et al: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-329
- 82**-Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-Term Prostacyclin for Pulmonary Hypertension With Associated Congenital Heart Defects. *Circulation* 1999;99:1858-1865
- 83**-Conte JV, Gaine SP, Orens JB, et al. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation *J Heart Lung Transplant* 1998;17:679-685
- 84**-Hooper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. Inhaled Rho Kinase Inhibitors Are Potent and Selective Vasodilators in Rat Pulmonary Hypertension *Ann Intern Med* 2000;132:435-443
- 85**-Aydoğdu N, Kaymak K, Yalçın Ö. Sıçanlarda Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarında N-Asetilsisteinin Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10:151-155
- 86**-Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in rat. *J Clin Invest* 1984;74:1156-1164
- 87**-Paller MS. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. *J Invest Med* 1994;42:632-639

- 88-**Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Singh AK. Kidney ischemia-reperfusion: Modulation of antioksidant defenses. *Mol Cell Biochem* 2000;205:1-11
- 89-**Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med* 2000;109:655-678
- 90-**Şenkaya I, Ökten B, Saba D, Güven H, Özer Z, Dirican M, Serdar Z, Tolunay Ş. İskelet Kası İskemi Reperfüzyon Hasarının Azaltılmasında Tiklopidin. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1999;7: 405-410
- 91-**Gurel A, Armutcu F, Şahin S, Sogut S, Ozyurt H, Güleç M, Kutlu N O, Akyol Ö. Protective role of alfa tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury via nitric oxide and myeloperoxidase in rat kidneys. *Clinica Chimica Acta* 2004;339:33-41
- 92-**Sarac T P, Clair D G, Hertzner N R, Greenberg R K, Krajewski L P, O'Hara P J, Ouriel K. Contemporary results of juxtarenal aneurysm Repair *J Vasc Surg* 2002;36:1104-1111
- 93-**Miller DC, Myers BD. Pathophysiology and prevention of acute renal failure associated with thoracoabdominal or abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 1987;5:518-24.
- 94-**Erentuğ V, Bozbuğa N U, Mansuroğlu D, Ardal H, Göksedef D, Özen Y, Kırallı K, Güler M, Balkanay M, İpek G, Akıncı E, Alp M, Yakut C. Elektif Abdominal Aort Anevrizma Cerrahi Onarımı Sonrasında Renal Disfonksiyon *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11:181-184
- 95-**Aytaçoğlu B.N., Sucu N, Tamer L, Polat A, Gül A, Değirmenci U, Mavioğlu İ, Dikmengil M. İloprost for the attenuation of ischeamia/reperfusion injury in a distant organ. *Cell Biochem and Funct* 2006;24:341-346
- 96-**Saçar M, Özcan V, Aybek H, Önem G, Demir S, Gökşin İ, Verdi D, Baltalarlı A. Vitamin C and iloprost attenuate skeletal muscle injury caused by ischemia-reperfusion of the lower extremities *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;13:374-378
- 97-**Baltalarlı A, Özcan V, Ferda B, Aybek H, Saçar M, Onem G, Gökşin İ, Demir S, Zafer T. Ascorbic Acid (Vitamin C) and Iloprost Attenuate the Injury Caused by Ischemia/Reperfusion of the Lower Extremities of Rats. *Ann Vasc Surg* 2006;20:49-55

- 98-**Boga M, Dişçigil B, Özkısacık E.A, Gurcun U, Badak M.I, Dikicioğlu E, Yenisey C, Meteoğlu I. The Combined Effect Of İloprost And N-Acetylcysteine İn Preventing Spinal Cord İschemia İn Rabbits. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:366-372
- 99-**Silistreli E, Kabakçı B, Yılmaz E, Sönmez A, Erdal C, Karabay Ö, Çatalyürek H, Canda Ş, Açıkkel Ü. Early Protective Effects Of İloprost A Stable Prostacyclin Analog, During Spinal Cord İschemia İn A Rabbit Model. *Heart Vessels* 2005;20:66-71
- 100-**Kawashima M, Nakamura T, Schneider S, Vollmar B, Lausberg H F, Bauer M, Menger M D, Schäfers H J. İloprost Ameliorates Post-ischemic Lung Reperfusion Injury and Maintains an Appropriate Pulmonary ET-1 Balance. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:794-801
- 101-**Bozkurt A K. α -Tokoferol (Vitamin E) and iloprost attenuate reperfusion injury in skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. *J Cardiovasc Surg* 2002;43:693-696
- 102-**Katircioğlu S F, Ulus A T, Gökçe P, Sürücü S. İloprost Protects The Spinal Cord During Aortic Cross-Clamping İn A Canine Model. *J Cardiovasc Surg* 2000;41:89-93
- 103-**Okboy N, Yegen C, Aktan A Ö, Dosluoğlu H H, Sav A, Yalın R, Ercan S. The Effects Of İloprost And NDGA İn İschemia Reperfusion Injury İn Rat Liver. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1992;47:291-295
- 104-**Mouton R, Holder K. Laboratory tests of renal function *Anaesthesia And Intensive Care Medicine* 2006;7:240-243
- 105-**Sanlı Y, Türkmen C, Türkmen A, Dağlar A, Aday S , Cantez S, Mudun A. Renal Transplant Verici Adaylarında Tc-99m DTPA ile Hesaplanan Glomerüler Filtrasyon Hızının Renal Fonksiyon Testleri ile ilişkisi. *Turk J Nucl Med* 2006, 15:85-93
- 106-**Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006;69:399-405
- 107-**Mojiminiyi O A, Abdella N. Evaluation of cystatin C and b-2 microglobulin as markers of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003;17:160-168

- 108**-Erez E, Ben-Ari Z, Sharoni E, Aravot D, Sahar G, Tur-Kaspa R, Vidne B.A., Erman A. Beta-2 Microglobulin and Serum Creatinine for Differentiating Between Immunoactivation and Renal Failure After Liver Transplantation *Transplantation Proceedings*, 2001;33:2920–2923
- 109**-Serum beta2-microglobulin in fetuses with urinary tract anomalies Tassis B M G, Trespidi L, Amedea S, Pace E, Boschetto C, Nicolini U. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:54-57
- 110**-Mir S, Aydınok Y, Kabasakal C, Aksu N, Cura A. Veziko Üreteral Reflü Olgularında Renal Skarın Değerlendirilmesinde Beta-2 Mikroglobulin *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1992 ;2:112-116
- 111**-Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. Herrero-Morín J D, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez M A, Solís G, Concha A , Medina A *Critical Care* 2007;11:59
- 112**-Małyszko J, Wołczyn´ski S, Małyszko J.S., Mys´liwiec M. Aluminium and Beta-2-Microglobulin in Kidney Transplant Recipients *Transplantation Proceedings*, 2002;34:580–582
- 113**-Tunç B, Yalın Kılıç Z M, Aktaş S, Parlak E, Ülker A, Balcı M. Serum β 2-mikroglobulin düzeylerinin inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivitesini belirlemekteki değeri *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2002;1: 67-73

11.TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleşmesi aşamasında katkılarından dolayı tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Ali SARIGÜL'e ve bu süreçte bilgi ve desteğini esirgemeyen Yard Doç.Dr. Cüneyt NARİN'e teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarımdan sayın Prof. Dr. Hasan SOLAK başta olmak üzere, Prof. Dr. Tahir YÜKSEK, Prof. Dr. Cevat ÖZPINAR, Prof. Dr. Mehmet YENİTERZİ, Prof. Dr. Ali SARIGÜL, Doç. Dr. Ufuk ÖZERGİN, Doç. Dr. Kadir DURGUT, Doç. Dr. Erdal EGE, Doç. Dr. Niyazi GÖRMÜŞ, Doç. Dr. Ahmet ÖZKARA ve Yrd. Doç.Dr. Cüneyt NARİN'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Benim bu günlere gelmemde maddi manevi desteklerini her zaman hissettiğim aileme, beni her zaman her konuda destekleyen sevgili hayat arkadaşım Uzm Dr M Şule ŞAHSIVAR'a ve varlığı hayat sevincimiz olan biricik oğlum Anıl ŞAHSIVAR'a, eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum özellikle Dr Ömer TANYELİ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizde hizmet vermekte olan tüm sağlık personeline,

Teşekkür ederim.

Dr Mehmet Orkun ŞAHSIVAR

KONYA 2007