

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**PREGABALİN ETKEN MADDESİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Ahmet Can GÜNAY

Danışman
Doç. Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ

Konya-2021

Tez Onay Sayfası

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Ahmet Can Günay**'ın '**Pregabalin Etken Maddesinin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi**' başlıklı tezi tarafımızca incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA- 14 /04 /2021

Tez Danışmanı Doç. Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ
N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Üye Dr. Öğr. Üyesi Faik ÖZDENGÜL
N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Neyhan ERGENE
KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/.... tarih ve ../. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK
Enstitü Müdürü

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

14/04/2021

Ahmet Can GÜNAY



BENZERLİK RAPORU

Tezin Tam Adı: Pregabalin Etken Maddesinin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Öğrencinin Adı Soyadı: Ahmet Can GÜNAY

Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı: 62 sayfa

PREGABALİN ETKEN MADDESİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

%2

BENZERLİK ENDEKSİ

%2

İNTERNET KAYNAKLARI

%0

YAYINLAR

%0

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

qdoc.tips

İnternet Kaynağı

%1

2

www.medicalpark.com.tr

İnternet Kaynağı

<%1

3

Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

4

www.turkishjournalpmr.com

İnternet Kaynağı

<%1

5

Submitted to Konya Necmettin Erbakan University

Öğrenci Ödevi

<%1

6

Wei Qiu, Hugh Chen, Ayse Berceste Dincer, Su-In Lee. "Interpretable machine learning prediction of all-cause mortality", Cold Spring Harbor Laboratory, 2021

Yayın

<%1

7

www.intechopen.com

İnternet Kaynağı

<%1

8

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%1

9

www.elitecme.com

İnternet Kaynağı

<%1

Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı: Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel ve akademik tecrübeleriyle daima yol gösteren, tezin planlanması ve yürütülmesi aşamalarında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ'e, ayrıca eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Selim KUTLU, Dr. Öğretim Üyesi Faik ÖZDENGÜL hocalarım ve değerli jüri üyelerinden Prof. Dr. Neyhan ERGENE'ye ve Doç. Dr. Füsun SUNAR'a çok teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi çalıştığım süre içinde yardımlarından dolayı, Arş. Gör. Dr. Raviye ÖZEN KOCA, Öğr. Gör. Dr. Hatice SOLAK, Öğr. Gör. Dr. Ayşe ÖZDEMİR ve diğer tüm asistan ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimi çalıştığım süre içinde yardımlarından dolayı Celal Bayar Üniversitesi Nöroloji Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Deniz Selçuki, Doç. Dr. Ayşin Kısabay Ak ve Arş. Gör. Dr. Merve Akgül Günay'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman ve her koşulda gerek yanımda gerek arkamda olan, bu hayattaki en büyük şanslarım değerli aileme ve sevgili eşime sonsuz teşekkürler.

Ahmet Can GÜNAY
KONYA / 2021

İÇİNDEKİLER

İç Kapak	i
Tez Onay Sayfası	ii
Tez Beyan Sayfası.....	iii
Benzerlik Raporu	iv
Önsöz ve Teşekkür.....	v
İçindekiler.....	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Listesi.....	viii
Şekiller Listesi.....	ix
Grafikler Listesi	x
Tablolar Listesi.....	xi
Özet.....	xii
Abstract	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Renal Fonksiyonel Anatomi	2
2.1.1. Nefron	2
2.1.2. Renal Kan Damarları	6
2.1.3. Renal Lenfatik Ağ ve Sinir Ağı Yerleşimi	8
2.1.4. Renal Kan Dolaşımı.....	8
2.1.4.1. Renal Kan Akımı.....	8
2.1.4.2. Renal Kan Akımının Regülasyonu	9
2.1.4.3. Renal Kan Akımında Sinirsel İletim.....	10
2.1.4.4. Renal Kan Akımının Otoregülasyonu	11
2.2. GFH (Glomerüler Filtrasyon Hızı).....	12
2.2.1. GFR Ölçümü.....	12
2.2.2. GFR Değişimleri.....	14
2.3. Elektrolitler ve Fonksiyonları.....	14
2.3.1. Sodyum	14
2.3.2. Potasyum.....	14
2.3.3. Klorür	15
2.3.4. Magnezyum.....	15
2.3.5. Kalsiyum	16

2.3.6. Fosfor	16
2.4. Tübüler Fonksiyon.....	17
2.4.1. Tübüler Reabsorpsiyon ve Sekresyon Mekanizmaları.....	17
2.4.1.1. Sodyum Reabsorpsiyon	18
2.4.1.2. Glikoz Reabsorpsiyon	19
2.4.1.3. Diğer Aktif Transport Mekanizmaları	21
2.5. Glomerülötübüler Denge ve Geri Bildirim	21
2.6. Su Transportu.....	21
2.6.1. Su, Sodyum ve Diğer Maddelerin Atılımı	22
2.7. İlaç Etkileşimleri ve Böbrek Fonksiyonlarına Etkileri	23
2.8. Böbrek Hastalıkları.....	23
2.8.1. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)	23
2.8.2. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	24
2.8.2.1. KBY’de Nefrondaki Fonksiyonel Değişimler	24
2.8.3. Renal Yetmezliğin Etkileri	26
2.8.3.1. Renal Hasarların Tedavisi.....	27
2.9. Pregabalin	28
2.9.1. Pregabalin Farmakolojisi	28
2.9.1.1. Pregabalin Farmakokinetiği ve Absorpsiyonu	29
2.9.2. Pregabalin Etki Mekanizması ve Kullanım Alanları	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. GFR Değerleri	31
4.2. Üre Değerleri	32
4.3. Ürik Asit Değerleri.....	32
4.4. Kreatinin Değerleri	33
4.5. Na ⁺ ve Cl ⁻ Değerleri	34
4.6. K ⁺ ve Ca ⁺² Değerleri.....	35
4.7. Mg ⁺² ve P ⁺³ Değerleri.....	36
4.8. İstatistiksel Analiz	37
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR	44
8. ÖZGEÇMİŞ.....	47

9. EKLER.....	48
9.1. Etik Kurul Onayı.....	48



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABY : Akut Böbrek Yetmezliği

ANP : Atriyal Natriüretik Peptid

ATP : Adenozin Trifosfat

BPA : Böbrek Plazma Akışı

Ca⁺² : Kalsiyum İyonu

cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat

Cl⁻ : Klorür

COX2 : Sikloksijenaz-2

ENaC : Epitel Sodyum Kanalları

GABA : Gama Aminobütirik Asit

GFR : Glomerüler Filtrasyon

GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HCO₃ : Bikarbonat İyonu

K⁺ : Potasyum

Mg⁺² : Magnezyum

Na⁺ : Sodyum

NO : Nitrik Oksit

PAH : Para Amino Hippurik Asit

PGES : Prostaglandin-E Sentaz

PGI₂ : Prostaglandin

RMIH : Renal Medüller İnterstisyel Hücreler

RPA : Renal Plazma Akışı

FDA : Food and Drug Administration

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.	<i>Bir Nefronun Genel Anatomisi</i>	<i>2</i>
Şekil 2.2.	<i>Vasküler Kutuptan Alınan Kesitten Glomerül Yapısı</i>	<i>4</i>
Şekil 2.3.	<i>Jukstaglomerüler Aparatı Gösteren Glomerül Diyagramı.....</i>	<i>5</i>
Şekil 2.4.	<i>Renal Kan Dolaşım Şeması</i>	<i>7</i>
Şekil 2.5.	<i>Böbreklerdeki Renal Kan ve Arteriyel Basıncıdaki Otoregülasyon.....</i>	<i>12</i>
Şekil 2.6.	<i>Na⁺ Reabsorpsiyonunun Şematik Gösterimi</i>	<i>19</i>
Şekil 2.7.	<i>Proksimal Tübüldeki Farklı Maddelerin Reabsorpsiyon Değerleri</i>	<i>20</i>
Şekil 2.8.	<i>Renal Glikoz Transportu Atılımı ve Plazma Seviyesindeki İkili İlişki.....</i>	<i>21</i>
Şekil 2.9.	<i>KBY'de Belirtilen Maddelerin GFR Açısından Değişimi</i>	<i>26</i>
Şekil 2.10.	<i>Böbrek Yetmezliğinin Ekstrasellüler Sıvıdaki Bileşenler Üzerindeki Fonksiyonel Etkisi</i>	<i>27</i>
Şekil 2.11.	<i>Eşleştirilmiş T-testi Değerlendirmesi.....</i>	<i>38</i>

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik No

Sayfa No

Grafik 4.1. Altı Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı GFR Değişimleri	31
Grafik 4.2. Altı Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Üre Değişimleri	32
Grafik 4.3. Altı Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Ürik Asit Değişimleri	33
Grafik 4.4. Altı Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Kreatinin Değişimleri	34
Grafik 4.5. Altı Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Na ve Cl Değişimleri	35
Grafik 4.6. Altı Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı K ve Ca Değişimleri	36
Grafik 4.7. Altı Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Mg ve P Değişimleri.....	37

TABLolar LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

<i>Tablo 2.1. Mezengial Hücrelerin Regülasyonuna Etki Eden Ajanlar</i>	<i>10</i>
<i>Tablo 2.2. Normal Klirens Değerleri</i>	<i>13</i>
<i>Tablo 2.3. Standart Sapma ve P Değerleri.....</i>	<i>38</i>



ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Pregabalin Etken Maddesinin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Ahmet Can Günay

Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi / Konya-2021

Moleküler ağırlığı 159 ve formülü $C_8H_{17}NO_2$, olan pregabalin beyazımsı renkte, presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (VBKK) $\alpha_2\text{-}\delta$ alt ünitelerine potent bağlanan bir maddedir. Kalsiyum kanal yapısında üç boyutlu yapısal bir değişikliğe neden olarak hücre içine kalsiyum girişini azaltır. Böylece aşırı uyarılmış nöronlarda glutamat, noradrenalin, P-maddesi gibi nöroeksitatuvar nörotransmitterlerin salıverilmesini azaltarak hücrenin normal fizyolojik dengeye dönmesini sağlamaktadır. Literatürde pregabalinle ilgili olarak nörotoksosite şüpheleri nedeniyle tedaviyi durdurma olguları bildirilmiştir. Pregabalin kullanan bir hastada, yetersiz ADH sekresyonu sendromuna benzer şekilde hiponatremi görüldüğünü, pregabalinin kesilmesinden sonra durumun düzeldiğini savunmuşlardır. Ancak konu ile ilgili yeterince çalışmaya rastlanmamıştır.

Pregabalinin yarı ömrünün yaşla ilişkili olarak uzadığı, bu durumun yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarındaki zayıflık ile ilgili olabileceği üzerinde çalışmalar dikkate alındığında pregabalinin yol açabileceği renaltoksosite ve nörotoksosite açısından ilacın incelenme gerekliliği doğmuştur.

Bu çalışmada pregabalin kullanan erişkin yaş grubundaki hastalara ait epikriz ve hasta kartları taranarak, hastaların böbrek fonksiyonları ile ilişkilendirilebilecek periferik kandan analiz edilen üre, ürik asit, kreatinin, serum elektrolit düzeyleri ve böbrek fonksiyonlarındaki olası değişimin tespiti için glomerüler filtrasyon (GFR) hızı altı ayda iki kez ölçüm yapılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hata oranı ve standart sapma dikkate alınarak her bir parametrenin ortalaması kantitatif olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler her bir parametre için IBM SPSS 21 paket programında bulunan verinin dağılımına uygun analizler seçilerek karşılaştırmalı kıyas analizleri yapıldı. Belirtilen parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi neticesinde pregabalin etken maddesinin kullanımının böbrek fonksiyonları üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Bu çalışma pregabalinin diğer organlar üzerindeki etkilerinin ve organların fonksiyonel belirteçlerinin retrospektif olarak değerlendirilerek araştırılmasına ön ayak olabilecek niteliktedir. Böylece ilaç araştırma ve geliştirme kurumlarına yararı olabilecek bilgiler sağlanabilecek olup, disiplinler arası yaklaşımlarla birlikte ilaç güvenilirliği artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Pregabalin, Kreatinin, Renal Toksikite, Böbrek Fonksiyonu

ABSTRACT

REPUBLIC OF TURKEY
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Investigation of the Active Ingredient Pregabalin on Kidney Function

Ahmet Can Günay

Department of Physiology

Master Thesis / Konya-2021

Pregabalin with a molecular weight of 159 and its formula C₈H₁₇NO₂ is a substance that is potent in whitish color, which binds to α 2- δ subunits of presynaptic voltage dependent calcium channels (VDCC). It causes a three-dimensional structural change in the calcium channel structure and reduces the entry of calcium into the cell. Thus, it provides the cell to return to normal physiological balance by reducing the release of neuroexcitatory neurotransmitters such as glutamate, noradrenaline and P-substance in overstimulated neurons. Cases of discontinuation of treatment have been reported due to suspicions of pregabalin neurotoxicity reported in the literature. They argued that in a patient using pregabalin, hyponatremia was observed, similar to insufficient ADH secretion syndrome, and the condition improved after cessation of pregabalin. However, there are not enough studies on the subject.

Considering the studies that the half-life of pregabalin is prolonged with age, this situation may be related to weakness in kidney function with age, the necessity of examining the drug in terms of renal toxicity and neurotoxicity has arisen.

In this study, hospital files belonging to the adult age group using pregabalin were scanned. Glomerular filtration rate (GFR), creatinine and serum electrolyte levels from peripheral blood related to renal function were measured twice in six months to detect possible changes in kidney function.

In our study, the mean of each parameter was quantified, taking into account the error rate and standard deviation. Statistical analysis comparative comparison analysis was performed by selecting analyses appropriate to the distribution of the data contained in the IBM SPSS 21 package program for each parameter. As a result of statistical evaluation of the specified parameters, the use of the active substance pregabalin did not have a significant effect on kidney function. This study is a retrospective assessment of the effects of pregabalin on other organs and functional markers of the organs. In this way, information that may benefit drug research and development institutions can be provided and drug reliability can be increased with interdisciplinary approaches.

Keywords: Pregabalin, Creatinine, Renal Toxicity, Kidney Function

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pregabalin, 1980'li yıllarda, Richard B. Silverman tarafından, kan-beyin bariyerini geçebilmesi için, γ -aminobütirik asit (GABA) yapısına alifatik yan zincir eklenmesiyle, lipofilik bir analog olarak sentezlenen bir bileşiktir (Yamanoğlu 2015).

Periferik nöropatik ağrı durumlarında, parsiyel başlangıçlı epilepsisi olan yetişkinlerde tedaviye ek olarak, aynı zamanda santral nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğunda kullanılır. Nispeten yeni bir ilaç olmasına rağmen reçetelenmesi yaygındır. Farmakoterapötik olarak antiepileptikler grubundadır. Belirlenen endikasyonlarda ağız yoluyla alınan günlük doz yetişkinlerde 150-600 mg'dır. Emilim esas olarak proksimal kolonda gerçekleşmektedir ve doz bağımlıdır. Kan-beyin bariyeri ve hücre zarını, L-amino asit taşıma sistemi olan özel L-transport sistemi ile geçmektedir. Yaklaşık bir buçuk saatte maksimum konsantrasyona ulaşır. Ortalama yarı ömür 2,5 ile 7 saat arasındadır. İnsanlarda pregabalinin %98'inin değişmeden, %0,9'unun N-metillenmiş türevi olarak idrar yoluyla, %0,1'den az bir kısmının ise feçesle atıldığı bildirilmiştir (Taylor, Paton ve Kapur 2010).

Jung ve ark. (2016) pregabalinin neredeyse hiç metabolize olmadan böbreklerden itrah edildiği için böbrek yetmezliği veya kreatinin klirensi düşük hastalarda kullanırken mutlaka doz ayarlaması yapılması gerektiğini, hemodiyaliz sonrasında ise ilacın yaklaşık %50-60 kadarının kan dolaşımından uzaklaşması nedeniyle 25-100 mg ek doz uygulanması gerektiğini savunmuşlardır (Jung ve ark. 2016).

Bu çalışmada pregabalin kullanan erişkin hasta grubuna ait hastane dosyaları ve hasta epikrizleri taranarak pregabalin endikasyonu bulunan hastaların serum elektrolit düzeyleri ve böbrek fonksiyonlarındaki olası değişimin tespiti sonucunda elde edilen verilerin böbrek fonksiyon parametrelerine göre değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

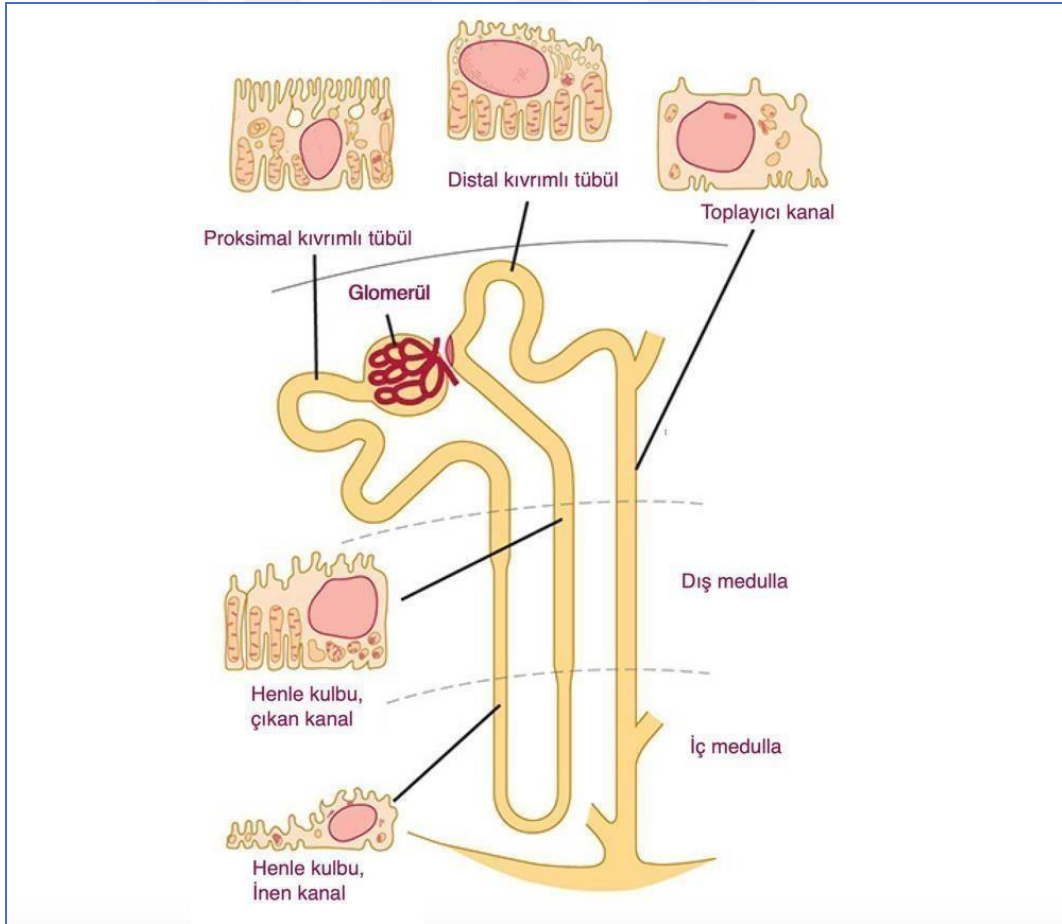
2. GENEL BİLGİLER

Böbrek fonksiyonları ve ilaç etkileşimleri incelenirken anatomik, renal fizyolojik ve dinamik özelliklerinin incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca patolojik, anatomik ve fizyolojik değerlendirmelerin sonuçları ilgili ilacın farmakokinetik belirteçleriyle birlikte fizyolojik bulgularına eklenmeli, fonksiyonel ve nefrotoksik açıdan bir öneri ortaya sunulmalı ve bütünüyle bakıldığında renal fizyoloji hakkında bilgi verici olmalıdır (Nielsen ve ark. 2012).

2.1. Renal Fonksiyonel Anatomi

2.1.1. Nefron

Birbirinden ayrı renal tübüller ve onun her bir glomerulusu bir nefron birimini oluşturmaktadır. Böbreklerin büyüklüğü içerdikleri nefron sayısına göre değişkenlik gösterir. Her insan böbreğinde ise yaklaşık bir milyon nefron bulunmaktadır. Nefron yapısının genel hatları gösterilmiştir (Şekil 2.1.).



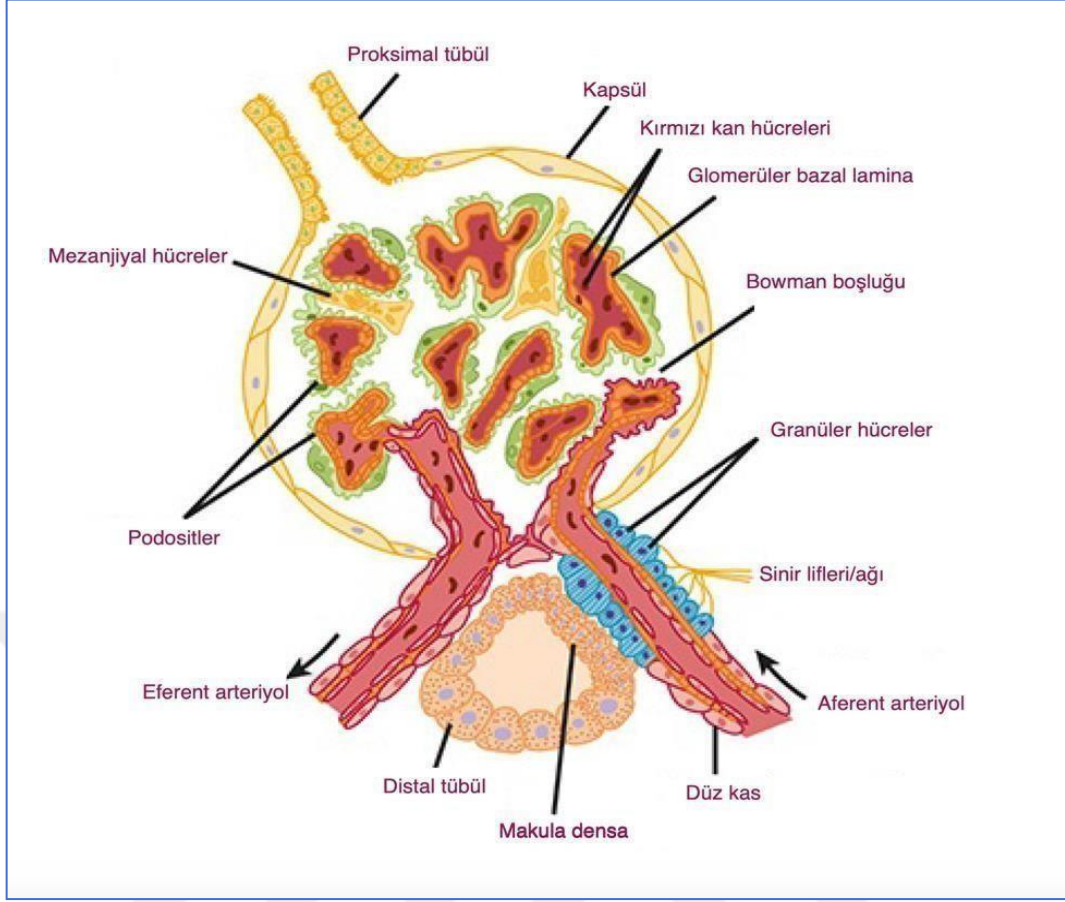
Şekil 2.1. Nefronun Genel Anatomisi

Kaynak: Ganong 2018

Çapı yaklaşık 200 µm olan glomerulus, nefronun genişlemiş kör ucuna yani Bowman kapsülüne kılcal kanalların invajinasyonu ile oluşur. Glomerulus tarafından filtrasyon işleminin prensibi kılcal damarların afferent bir arteriyol tarafından beslenmesi ve efferent arteriyol tarafından boşaltılmasına dayanır. Afferent arteriyolün çapı efferent arteriyolden daha büyüktür. Kılcal endotel ve kapsülün özel epitelyumu iki ayrı hücresel katman oluşturarak kanı Bowman kapsülündeki glomerüler filtrattan ayırır (Garcia 2011).

Glomerüler kılcal damarların endoteli, 70-90 nm çapında gözenekler aracılığıyla fenestre edilir. Glomerüler kılcal damarların endoteli, glomerüler bazal membran ile birlikte podositler adı verilen özel hücrelerle tamamen çevrilidir. Podositler, kılcal kanallar boyunca filtrasyon yarıkları oluşturmak üzere birbirine kenetlenen sayısız psödopoda sahiptir. Yarıklar yaklaşık 25 nm genişliğindedir ve her biri ince bir zar ile kapatılmıştır. Glomerüler bazal membran yani bazal lamina görünür boşluklar veya gözenekler içermez (Nielsen ve ark. 2012).

Mesangial hücreler olarak adlandırılan stellat hücreleri ise, bazal lamina ve endotel arasında yer alır. Vücudun başka bir yerinde kılcal damarların duvarlarında bulunan perisitler adı verilen hücrelere benzerler. Mesangial hücreler olarak adlandırılan stellat hücreleri, bazal lamina ve endotel arasında yer alır ve vücudun başka bir yerinde kılcal damarların duvarlarında bulunan perisit adı verilen hücrelere oldukça benzerler. Mesangial hücreler özellikle birbirine komşu damarlar arasında sıklıkla gözlemlenir ve bulunduğu yerlerde bulunan bazal membran her iki kılcal damar tarafından paylaşılan bir kılıf oluşturur (**Şekil 2.2.**). Mesangial hücreler kasılma özelliğine sahip olmakla beraber, glomerüler filtrasyonun düzenlenmesinde rol oynar. Bu hücreler hücre dışı matriksi salgılar, immün kompleksleri muhafaza eder ve glomerüler hastalıkların progresyonunda rol oynar. Ayrıca mesangial hücrelere bağlı ortaya çıkan hastalıkların prognozunda bu immün kompleksler önemli yer tutmaktadır (Ganong 2018).



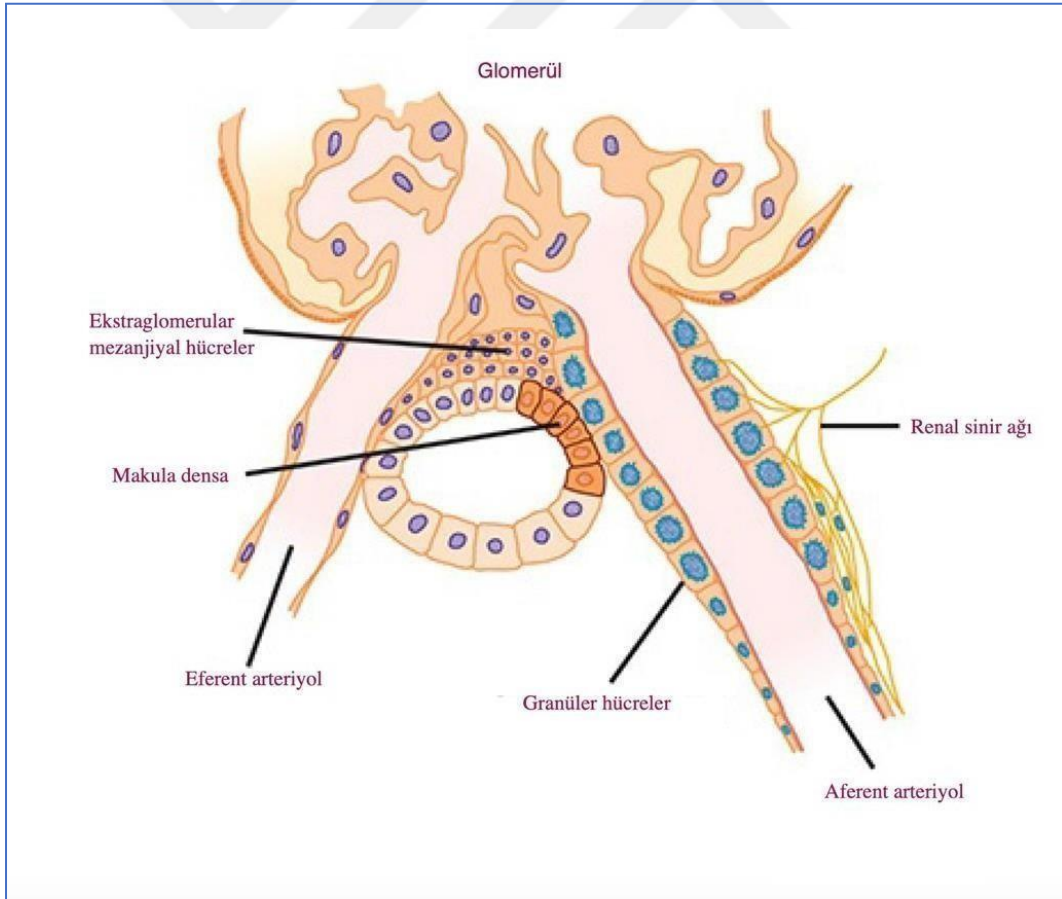
Şekil 2.2. Vasküler Kutuptan Alınan Kesitte Glomerül Yapısı
Kaynak: Ganong 2018

İşlevsel olarak glomerüler membran, çapı 4 nm'ye kadar olan nötr maddelerin serbest geçişine izin verir ve çapları 8 nm'den büyük olanların geçişi ise yok denecek kadar azdır. Dolayısıyla, moleküller üzerindeki yükler ve bu moleküllerin çapları Bowman kapsülüne geçişleri etkiler. Tübüllerin duvarlarını oluşturan hücreler farklı morfolojik özelliklere sahiptir (Şekil 2.1.). Ancak tüm segmentlerde hücre alt tipleri mevcuttur ve bunlar arasındaki anatomik farklılıklar fonksiyonel özellikleri ile ilişkilidir (Guyton ve Hall 2017).

İnsanlarda kıvrımlı proksimal tübül yaklaşık 15 mm uzunluğunda ve 55 µm çapındadır. Proksimal tübül yüzeyi, birbiri içine geçebilen ve apikal kavşaklar ile birleşen tek katmanlı hücre yığınından oluşmaktadır. Hücreler arasında, lateral hücreler arası boşluklar olarak adlandırılan hücre içi boşluğa ilerleyen uzantılar bulunur. Hücrelerin lümen sınırları, birçok mikrovillusun varlığı nedeniyle striyalı görünüme sahiptir (Lote 2013).

Kıvrımlı proksimal tübülün düzleştiği noktada her nefronun bir sonraki kısmına henle kulbu adı verilir (Şekil 2.1.). Henle kulbunun inen kısmı ve çıkan proksimal kısmı ince, geçirgen hücrelerden oluşur. Öte yandan, çıkan kalın kanal birçok mitokondri içeren kalın hücrelerden oluşur. Renal korteksin dış kısımlarında bulunan kortikal nefronlarda kısa Henle kulpları bulunurken, jukstamedüller nefronlarda medüller piramitlere kadar uzanan uzun Henle kulpları vardır. İnsanlarda, nefronların yaklaşık %85'inde bu uzun kulplar mevcut değildir (Marieb ve Hoehn 2007).

Henle kulbunun kalın ucu, tübülün ait olduğu nefronun glomerulusuna ulaşır, afferent ve efferent arteriyoller arasında yuva yapar. Özelleşmiş hücreler, efferent ve afferent arteriyollerden özellikle afferent olanlara yakın olan makula densayı oluşturur (Şekil 2.2.). Makula, komşu ekstraglomerüler mesangial hücreler ve afferent arteriyolde renin salgılayan granüler hücrelerin birleştiği bölgede jukstaglomerüler aparat oluşur (Şekil 2.3.) (Wallace 2008).



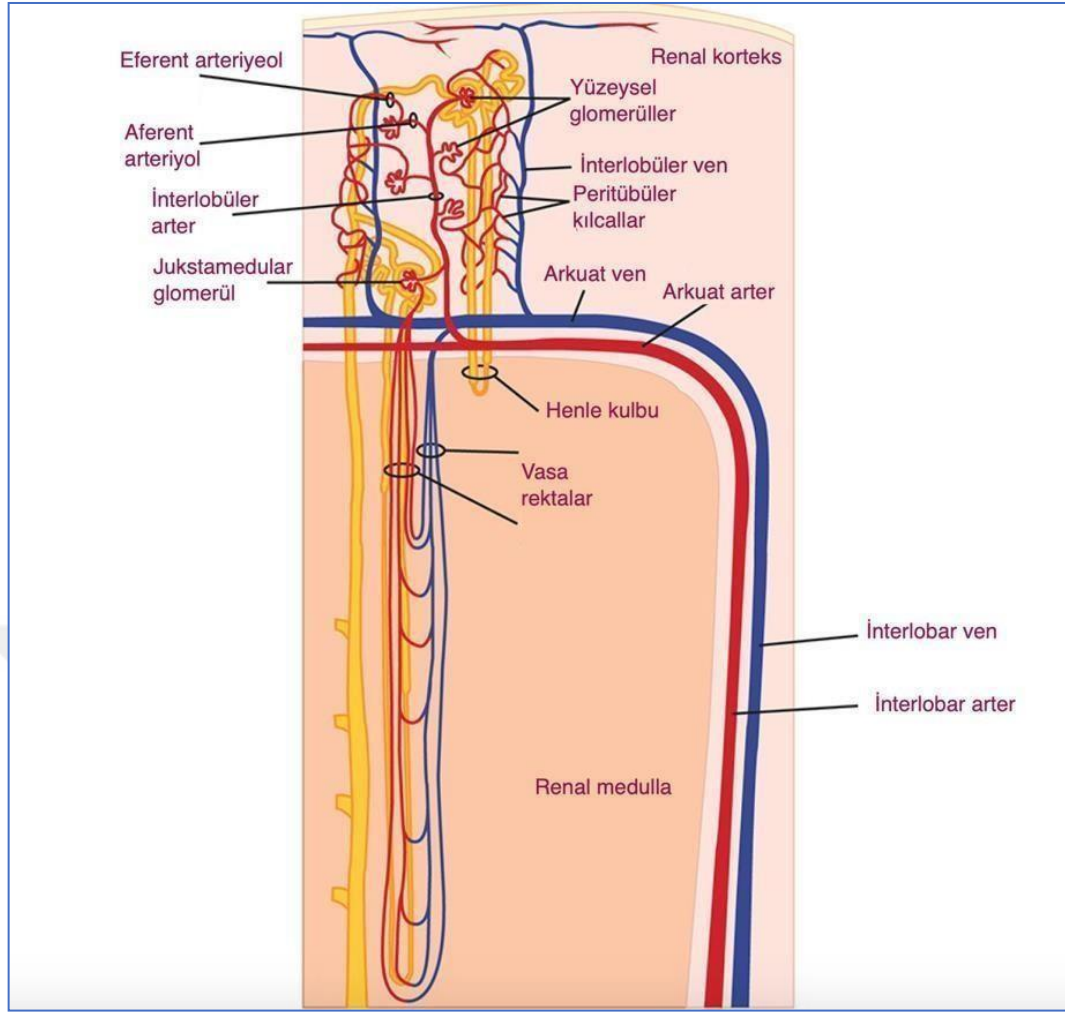
Şekil 2.3. Jukstaglomerüler Aparatı Gösteren Glomerül Diyagramı
Kaynak: Ganong 2018

Makula densada başlayan kıvrımlı distal tübül yaklaşık 5 mm uzunluğundadır ve epitelyumu proksimal tübülden daha azdır. Birkaç mikrovillus mevcut olmasına rağmen, belirgin bir striyalı sınırı yoktur. Distal tübüller, yaklaşık 20 mm uzunluğundadır ve toplayıcı kanalları oluşturmak üzere birleşir. Böbrek korteksinden ve medulladan geçerek medüller piramitlerin apeks noktasında böbreğin pelvisine boşalır. Toplayıcı kanalların epitelyumu primer hücrelerden (P hücreleri) ve interkalar hücrelerden (I hücreleri) oluşur. Baskın olan P hücreleri nispeten diğerlerine göre daha uzundur ve az sayıda organel içerir. P hücreleri, su ve sodyum (Na^+) emiliminde görevlidir. Daha az sayıda ve distal tübüllerde de bulunan I hücreleri daha fazla mikrovillus, sitoplazmik veziküller ve mitokondrilere sahiptir. I hücreleri asit salgısından ve bikarbonat (HCO_3^-) taşınmasından sorumludur (Ganong 2018).

Salgı fonksiyonu olan böbreklerdeki hücreler arasında jukstaglomerüler aparatındaki granüler hücreler dışında başka hücreler de mevcuttur ve bu hücreler aynı zamanda medullanın interstisyel dokusunda da bulunmaktadır. Bu hücrelere renal medüller interstisyel hücreler (RMIH) denir ve özelleşmiş fibroblast benzeri hücrelerdir. Bu hücreler lipit damlacıkları içerir, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin-E sentaz (PGES) ekspresyonunun önemli bir bölgesini oluştururlar. Prostaglandin E_2 (PGE-2) böbrekte sentezlenen başlıca prostanoiddir; tuz ve su homeostazının önemli bir parakrin düzenleyicisidir. PGE-2; RMIH'ler ile makula densa ve toplayıcı kanallardaki hücreler tarafından salgılanır. Prostasiklin-2 (PGI-2) ve diğer prostaglandinler ise arteriyoller ve glomerüller tarafından salgılanır (Guyton ve Hall 2017).

2.1.2. Renal Kan Damarları

Renal dolaşım zengin bir damarsal ağa sahiptir. Afferent arteriyoller, interlobüler arterlerin kısa, düz dallarıdır. Her biri, glomerulusta damarlar kümesini oluşturmak ve fonksiyonel özellik kazanmak için çoklu kılcal dallara bölünür. Kılcal damarlar, interlobüler damarlara drene edilmeden önce peritübüler kılcal damarlara ayrılan efferent arteriyolü oluşturmak üzere birleşir. Glomerüller ve tübüller arasındaki arteriyel segmentler bir tür kapı sistemi görevi görür ve glomerüler kılcal damarlar vücutta arteriyollere akan tek kılcal damarlardır. Bununla birlikte, efferent arteriyollerde nispeten daha az düz kas vardır (Şekil 2.4.) (Eaton ve Pooler 2009).



Şekil 2.4.Renal Kan Dolaşım Şeması

Kaynak: Ganong 2018

Kortikal nefronların tübüllerini boşaltan kılcıl damarlar ile jukstamedüller glomerüllerden gelen efferent arteriyoller sadece peritübüler bir ağa değil, aynı zamanda vasa rekta adı verilen damarlara da akış sağlar. Henle kulbu ile birlikte bu damarlar da medüller piramidin içinde, derinde yer alırlar. İnen vasa rekta, üre için kolaylaştırılmış bir taşıyıcı içeren, fenestre edilmemiş bir endotele sahiptir. Çıkan vasa rekta ise çözünenlerin korunmasındaki işlevleriyle uyumlu bir fenestre endotele sahiptir (**Şekil 2.4.**) (Nielsen ve ark. 2012).

Glomeruluslardan gelen efferent arteriyoller birçok kılcıl damara ayrılarak farklı nefronlara dağılır. Bu nedenle, her nefronun tübülü, sadece aynı nefronun efferent arteriyolünden kan almak zorunda kalmaz. İnsanlarda, renal kılcıl damarların toplam yüzeyi, yaklaşık 12m² olan tübüllerin toplam yüzey alanına yaklaşık olarak eşittir. Herhangi bir zamanda böbrek kılcıl damarlarındaki kan hacmi 30-40 mL'dir (Sembulingam 2012).

2.1.3. Renal Lenfatik Ağ ve Sinir Ağı Yerleşimi

Böbreklerdeki lenf dolaşımını incelemek istersek, torasik kanaldan venöz dolaşıma akan zengin lenf altyapısına sahip olduğunu görürüz. Renal kapsülün yapısı ise ince ve serttir bu nedenle böbrekte ödem meydana geldiğinde, kapsül şişmeyi sınırlar ve renal interstisyel basınç yükselir. Artan interstisyel basınç nedeniyle glomerüler filtrasyon (GFR) hızı azalır. Böbrekte oluşan ödem sonucunda akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişebilir. ABY tablosunda ise azalan GFR hızı ile birlikte oligüri veya anüri gelişebilmektedir. Nöroanatomik açıdan bakıldığında renal sinirler böbreğe girerken böbrek kan damarları boyunca birlikte ilerler. Renal sinirler birçok postganglionik sempatik efferent fiber içerirken az miktarda afferent fiber de içerirler. Kolinerjik inervasyonun vagus siniri ile sağlandığı görülmekle birlikte işlevi tam olarak belirlenmemiştir. Sempatik preganglionik innervasyon, öncelikle omuriliğin alt torasik ve üst lomber segmentlerinden köken alır. Postgangliyonik nöronların hücre gövdeleri ise sempatik gangliyon zincirinde, üst mezenterik gangliyonda ve renal arter boyunca yerleşmişlerdir. Sempatik uzantılar öncelikle afferent ve efferent arteriyollere, proksimal, distal tübüllere ve jukstaglomerüler aparata dağılır. Ek olarak, Henle kulbunun çıkan kalın kolunda yoğun noradrenerjik sinir ağı mevcuttur. Böbrek hastalıklarında ağrıya aracılık eden nosiseptif afferentler,sempatik efferentlere paralel seyrederek ve torasik köklerle üst lomber dorsal köklerden omuriliğe girer. Diğer böbrek afferentleri ise renorenal reflekse aracılık eder. Renorenal refleks; bir böbrekteki üreteral basınç artışının diğer böbrekte bulunan efferent sinir aktivitesinde azalmaya neden olduğu refleks olarak tanımlanır. Bu sinir aktivitesindeki azalma refleksi, Na⁺ ve su atılımında artışa neden olur (Dibona ve Kopp 1997).

2.1.4. Renal Kan Dolaşımı

2.1.4.1. Renal Kan Akımı

İstirahat halinde yetişkin bir bireyin böbreklerinden dakikada yaklaşık 1,3 litre kan akışı olur. Renal kan akımı elektromanyetik veya diğer akım ölçerlerle ölçülebilir ya da böbreğe Fick prensibi uygulanarak belirlenebilir. Fick prensibi, birim zaman başına alınan belirli bir madde miktarının o madde için böbrek üzerindeki arteriyovenöz farkına bölünmesine dayanır. Böbreklerin ana işlevi plazmayı filtrelemektir. Böbrek Plazma Akışı (BPA) birim zamanda atılan bir maddenin miktarının böbrekten geçiş sırasında böbrekte oluşturduğu arteriyovenöz farka bölünmesiyle elde edilen değere eşittir. Bu ölçümde, atılan herhangi bir madde,

arteriyel ve renal venöz plazmada konsantrasyonu ölçülebilirse kullanılabilir. Ancak ölçümü yapılmak istenen maddeler böbrek tarafından metabolize edilemiyor, depolanamıyor, üretilemiyor ya da kan akımını etkilemiyorsa kullanılamaz (Kaissling ve Dörup 1995).

BPA, p-aminohippurik asit (PAH) kullanılarak, idrar ve plazma PAH konsantrasyonları belirlenerek ölçülebilir. PAH glomerüller tarafından filtrelenir ve tübüler hücreler tarafından salgılanır. Renal venöz kan göz ardı edilerek idrardaki PAH miktarının plazma PAH seviyesine bölünmesiyle BPA hesaplanabilmektedir. Öte yandan periferik venöz plazma da kullanılabilir çünkü PAH konsantrasyonu esasen böbreğe ulaşan arteriyel plazmadaki miktarla aynıdır. Dolayısıyla elde edilen değere, renal venöz plazmadaki seviyenin ölçülmediğini göstermek için etkili renal plazma akışı (RPA) denilmelidir ve insanlarda RPA ortalama değeri 625 mL/dak'dır. Glomerüler kılcallardaki basınç sıçanlarda doğrudan ölçülmüştür ve dolaylı ölçümler temelinde tahmin edilenden önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ortalama sistemik arter basıncı 100 mmHg olduğunda, glomerüler kılcal basınç yaklaşık olarak 45 mmHg'dir. Glomerulus üzerindeki basınç düşüşü sadece 1-3 mmHg'dir ancak peritübüler kılcal damarlardaki basıncı yaklaşık 8 mmHg'ya düşürdüğünde efferent arteriyolde başka bir düşüş daha meydana gelir. Renal vendeki basınç yaklaşık 4 mmHg'dir. Basınç gradyanları, sincap maymunlarında ve insanlarda sistemik arter basıncının yaklaşık %40'ı olan glomerüler kılcal basınç ile benzerdir (Ganong 2018).

2.1.4.2. Renal Kan Akımının Regülasyonu

Norepinefrin (noradrenalin) böbrekte vazokonstrüksiyona neden olur. Enjekte edilen norepinefrinin en büyük etkisi interlobüler arterler ve afferent arteriyoller üzerinde olur. Dopamin ise böbrekte üretilir; böbrek vazodilatasyonuna ve natriürece neden olur. Anjiyotensin II hem afferent hem de efferent arteriyollerin üzerinde bir konstrüktör etki gösterir. Prostaglandinler böbrek korteksindeki kan akımını artırır ve renal medulladaki kan akımını azaltır. En önemli nörotransmitterlerden biri olan asetilkolin ise böbrekte belirli bir miktar vazodilatasyon oluşturur. Ayrıca, yüksek

proteinli bir diyet glomerüler kılcal basıncı artırır ve böbrek kan akımını artırır (Pallone, Edwards ve Mattson 2012). Mesangial hücrelerin kasılmasına veya gevşemesine neden olarak regülasyonunu sağlayan birçok hormon ve ajan mevcuttur (**Tablo 2.1.**).

Kasılma	Gevşeme
Endotelinler	Atriyal Natriüretik Peptit (ANP)
Vazopressin	Dopamin
Norepinefrin	Siklik Adenozin Monofosfat (cAMP)
Anjiyotensin II	Prostaglandin E2
Histamin	
Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF)	
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)	

Tablo 2.1. Mesangial Hücrelerin Regülasyonuna Etki Eden Ajanlar
Kaynak: Guyton ve Hall 2017

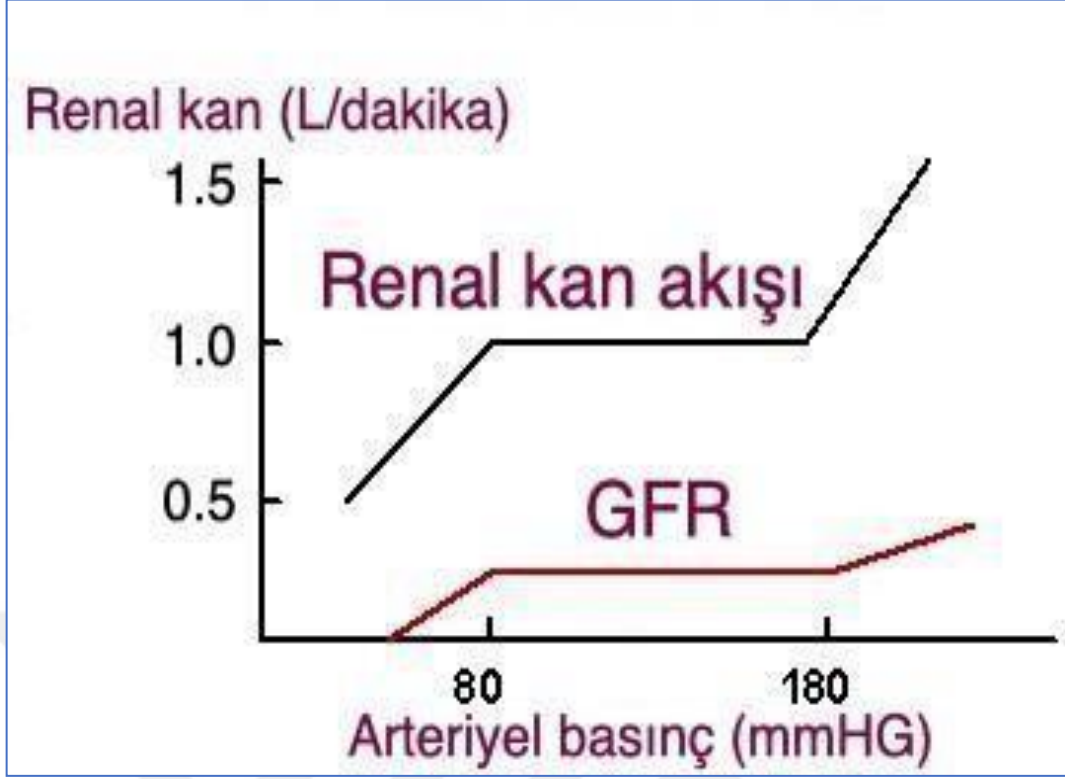
2.1.4.3. Kan Akımında Renal Sinirsel İletim

Böbrek sinirlerinin uyarılması ile jukstaglomerüler hücreler üzerindeki β_1 - adrenerjik reseptörler üzerinden norepinefrin salgılanır. Salgılanan norepinefrinin doğrudan etkisi ile renin miktarı artar. Renal tübüler hücreler üzerindeki reseptörlerden de norepinefrin salgılanır ve bunun sonucunda da Na^+ 'nın yeniden emilimi artırılır (Dibona ve Kopp 1997). Böbrek sinirleri deney hayvanlarında artan şiddetlerde uyarıldığında, bu uyarıma karşı verilen yanıt jukstaglomerüler aparatındaki granüler hücrelerin duyarlılığında artış olarak gözlemlenmiştir. Ardından artan renin sekresyonu ve Na^+ yeniden emilimi görülmüştür. Son olarak, yani en yüksek eşik değerinde ise glomerüler filtrasyon hızında azalma ve böbrek kan akımı ile birlikte renal vazokonstriksiyon gözlemlenmiştir. Na^+ yeniden emilimine olan etkinin α ya da β - adrenerjik reseptörler aracılığıyla olup olmadığı hala belirsizdir ve her iki reseptör aracılığıyla da olabileceği düşünülmüştür. Böbrek fonksiyonları böbrek transplantasyonu olan hastalarda normal görüldüğünden ve nakledilen

böbreklerin fonksiyonel ve normal bir sinirsel yerleşim kazanması biraz zaman alacağından böbrek sinirlerinin Na^+ dengesindeki fizyolojik rolü de tam olarak netliğe kavuşmamıştır. Sempatik noradrenerjik sinirlerin böbreklerde oluşturduğu güçlü uyarı böbrek kan akımında belirgin bir azalmaya neden olur. Bu etkiye α_1 - adrenerjik reseptörler ve daha az ölçüde postsinaptik α_2 -adrenerjik reseptörler aracılık eder (Dibona 1982).

2.1.4.4. Renal Kan Akımının Otoregülasyonu

Böbrek vasküler direnci basınçla değişerek, böbrek kan akımının belirli bir stabilitede kalmasını sağlar (**Şekil 2.5.**). Bu tip otoregülasyonlar diğer organlarda da görülebilir ve buna çeşitli faktörler neden olabilir. Böbrek otoregülasyonu denerve ve izole edilmiş, perfüze böbreklerde mevcut olup vasküler kasları felç eden ilaçların uygulanmasıyla bu otoregülasyon ortadan kalkar bunun sebebi ise afferent arteriyolün kısmen gerilmesine doğrudan kasılma cevabı vermesidir. Neden olabilecek bir başka etmen ise nitrik oksit (NO)'tir. Düşük perfüzyon basınçlarında, anjiyotensin II'nin efferent arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olduğu ve böylece GFR'yi koruduğu görülmüştür. Bu tablo, anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibe eden ilaçlarla tedavi edilen, azalmış böbrek perfüzyonu olan hastalarda gelişen böbrek yetmezliğinin açıklaması olarak kabul edilmektedir (Carlström, Wilcox ve Arendshorst 2015).



Şekil 2.5.Böbreklerdeki Renal Kan Akımı ve Arteriyel Basıncıdaki Otoregülasyon.
Kaynak: science.umd.edu (20.04.2020 tarihinde ulaşıldı)

2.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)

2.2.1. GFR Ölçümü

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), dakikada oluşan plazma ultrafiltrat miktarıdır. Deney hayvanlarında ve insanlarda, bir maddenin plazma seviyesini ve atılan maddenin miktarını ölçerek hesaplanır. GFR'yi ölçmek için kullanılacak madde glomerüller yoluyla serbestçe filtrelenmelidir. Aynı zamanda tübüller tarafından salgılanmamalı veya yeniden emilmemelidir. Bu şartlara ek olarak, GFR'yi ölçmek için konu edilen madde toksik olmamalı ve vücut tarafından metabolize edilmemelidir. Bir fruktoz polimeri olan inulin, insanlarda ve çoğu hayvanda bu kriterleri karşılar ve GFR'yi ölçmek için kullanılır (Stevens ve ark. 2006).

Renal plazma klirensi, bir maddenin böbrek tarafından belirli bir sürede tamamen çıkarıldığı plazma hacmidir. Birim zamanda idrarda görünen bu maddenin miktarı, bu miktarı içeren belirli sayıda mililitre plazmanın böbrek filtresinin sonucudur. GFR ve klirens mL/dakika cinsinden ölçülür. Örneğin, klirensi ölçülecek

madde X harfi ile belirtilirse, GFR; idrardaki X konsantrasyonunun, zaman birimi başına idrar akım değeriyle çarpılmasının ardından, arteriyel plazmadaki X konsantrasyonu miktarına bölünmesiyle elde edilir. Bu değere X maddesinin klirensi adı verilir. Kreatinin klirensi GFR'yi belirlemek için de kullanılabilir. Bununla birlikte, bir miktar kreatinin tübüller tarafından salgılanır ve bu nedenle kreatinin klirensi inülinde biraz daha yüksek saptanır. Ama yine de endojen kreatinin klirensi, inulin ile ölçülen GFR değerleri ile oldukça iyi uyduğundan GFR'nin makul bir tahmini olarak ele alınır. Serum glikoz ve elektrolitlerinin normal klirens değerleri de belirlenmiştir (**Tablo 2.2**).

Madde	Klirens (mL/min)
Glukoz	0
Sodyum	0.9
Klor	1.3
Potasyum	12
Fosfat	25
Üre	75
İnulin	125
Kreatinin	140
PAH	560

Tablo 2.2. Normal Klirens Değerleri
Kaynak: Ganong 2018

Bununla birlikte, kreatinin plazma değerlerinin böbrek fonksiyonel birimi olarak kullanımı normal şekliyle 1 mg/dL seviyesindedir. Yetişkin bir bireyde GFR yaklaşık 125 mL/dakikadır. Büyüklüğü yüzey alanı ile ilişkilidir ancak kadınlarda değerler yüzey alanı düzeltilmesinden sonra bile erkeklerden %10 daha düşüktür. Net tübüller sekresyon veya reabsorpsiyon mevcut değilse konu edilen maddenin klirensi GFR'ye eşittir, net tübüller sekresyon varsa GFR'den daha fazladır ve net tübüller reabsorpsiyon varsa GFR'den daha azdır (Ganong 2018).

2.2.2. GFR Değişimleri

Kontraksiyona sebep olan nedenler ile hidrostatik ve ozmotik basınç etmenlerine ek olarak kan basıncındaki veya arteriyollerdeki hacimsel değişikliklerin de GFR üzerinde öngörülebilir etkileri vardır. Otoregülasyon sonucunda meydana gelen renal vasküler dirençteki değişiklikler filtrasyon basıncını stabilize etme eğilimindedir ancak ortalama sistemik arter basıncı otoregülatuar aralığın altına düştüğünde GFR keskin bir şekilde düşer. GFR, efferent arteriyolar daralma afferent daralmadan daha fazla olduğunda korunma eğilimindedir ancak her iki daralma türü de tübüllere kan akımını azaltır. GFR'nin BPA'ya oranı, yani filtrasyon fraksiyonu, normal değeri 0,16-0,20'dir. GFR, BPA'dan daha az değişime uğrar. Sistemik kan basıncında bir düşüş olduğunda, GFR efferent arteriyolar daralma nedeniyle BPA'dan daha az düşer ve sonuç olarak filtrasyon fraksiyonu yükselir (Bagshaw ve Gibney 2008).

2.3. Elektrolitler ve Fonksiyonları

2.3.1. Sodyum (Na⁺)

Ozmotik basınçta genellikle rol alan ve aktif bir katyon olan Na⁺, hücre dışı sıvıdaki en önemli elektrolitlerden biridir. Hücre dışı sıvı hacminin korunmasından ve dolayısıyla hücrelerin membran potansiyelinin düzenlenmesinden konsantrasyona bağlı olarak sorumludur. Sodyumun regülasyonu neredeyse tamamen böbreklerde gerçekleşir. Proksimal tübül, sodyum reabsorpsiyonunun çoğunlukla gerçekleştiği yerdir (Kim 2006).

Sodyum düzensizlikleri arasında en sık hiponatremi gözlemlenir ve regülasyonundaki ani düşüş ve yükselmeler serebral ödem oluşması gibi ciddi sonuçlara sebep olabilir (Palmer ve Schnermann 2015).

2.3.2. Potasyum (K⁺)

K⁺ esas olarak hücre içi bir iyondur. Na⁺- K⁺ pompasının jener ettiği adenozin trifosfat (ATP) ve bu pompanın mekanik karakteri öncelikle hücrelere hareket eden K⁺ karşılığında Na⁺ pompalar ve Na⁺ ile K⁺ arasındaki homeostazı düzenlemeden sorumludur. Böbreklerde K⁺ filtrasyonu, glomerulusta gerçekleşir. Potasyumun yeniden emilimi çoğunlukla proksimal kıvrımlı tübülde olmak üzere bir miktarı da Henle kulbunun afferent kısmında gerçekleşir (Gumz, Rabinowitz ve

Wingo 2015). K^+ sekresyonu distal kıvrımlı tübülde gerçekleşir. Aldosteron K^+ sekresyonunu arttırmada görevlidir (Ellison, Terker ve Gamba 2016).

K^+ bozuklukları genellikle kardiyak aritmilerle ilişkilidir. Hipokalemi geliştiğinde yorgunluk, kas seğirmesi gibi belirtiler ortaya çıkar. Hiperkalemi ise kardiyak aritmiler, kas krampları ve güçsüzlüğü şeklinde semptomlar oluşturur. Rabdomiyoliz ve miyoglobinüri tabloları hiperkalemide görülen bulgular arasındadır (Viera ve Wouk 2015).

2.3.3. Klorür (Cl^-)

Cl^- hücre dışı sıvıda bulunan bir anyondur. Renal fonksiyon serum Cl^- seviyesini düzenlemekle sorumludur. Glomerulus tarafından filtrelenen Cl^- , hem aktif hem de pasif taşıma ile reabsorpsiyona uğrar. Bu emilim büyük ölçüde proksimal tübülde olmak üzere hem proksimal hem de bir miktar uzak tübüllerde gerçekleşir (Morrison 1990).

Yaygın gözlemlenen klorür düzensizliklerinden biri olan hiperkloremi, gastrointestinal bikarbonat kaybına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (Berend ve ark. 2012).

2.3.4. Magnezyum (Mg^{+2})

Mg^{+2} mineraller içerisinde hücre içi en önemli katyonlardan biridir. Mg^{+2} birçok fonksiyonel özellik barındırmakla birlikte; esas olarak ATP metabolizması, kasların kasılması ve gevşemesi, uygun nörolojik fonksiyon ve nörotransmitter salınımı mekanizmalarında önemli rol oynamaktadır. Örneğin, kas kasılmaları sırasında sarkoplazmik retikulum kalsiyumunun, kalsiyum (Ca^{+2}) ile aktive edilen ATPaz tarafından reabsorpsiyonu magnezyum tarafından sağlanmaktadır (Jahnen-Dechent ve Ketteler 2012).

Hipomagnezemi sebepleri arasında aşırı alkol tüketim bozukluğu, gastrointestinal ve böbrek kaynaklı kayıplar öne çıkmaktadır. Hipomagnezemi geliştiğinde ventriküler aritmiler şeklinde semptomlar ortaya çıkar. Hipermaagnezemi sık gözlemlenmemekle birlikte ileri seviye KBY hastalarında ortaya çıktığında ciddi sonuçlar doğurabilmektedir (Hashizume ve Mori 1990).

2.3.5. Kalsiyum (Ca⁺²)

Ca⁺² vücutta oldukça önemli bir fizyolojik role sahiptir. İskelet mineralizasyonu, kasların kasılması, sinir uyarılarının iletimi, kan pıhtılaşması ve belirli hormonların sekresyonunda rol oynar. Ca⁺²'nin en önemli kaynağı diyet ile alınır ve alındıktan sonra çoğunlukla hücre dışı sıvıya geçerek fonksiyonel hale gelir. Bağırsakta Ca⁺² Emilimi, öncelikle D vitamini hormonal olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksi D3 vitamini tarafından kontrol edilmektedir. Aynı zamanda paratiroid bezinden salgılanan parathormon böbreklerin distal tübülünde kalsiyum sekresyonunu düzenler. Kalsitonin ise kandaki Ca⁺² seviyesini arttırmak için kemik hücreleri üzerine etki eder (Veldurthy ve ark. 2016).

Serum toplam kalsiyum seviyelerinin normal seviyenin altında olması sıklıkla D vitamini eksikliği veya hipoparatiroidizm ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden özellikle tiroidektomi veya paratiroidektomi operasyonları sonrasında hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin düzenli aralıklarla kontrol edilmesi önerilir (Cooper ve Gittoes 2008). Hiperkalsemi tablosunda kandaki fazla kalsiyum kemikleri zayıflatabilir, böbrek taşı oluşturabilir ve kalp ile beyin fonksiyonelliğini etkileyebilir. Hiperkalsemi sıklıkla aşırı aktif çalışan paratiroid bezlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Edmund ve Vera 1993). Ca⁺² aynı zamanda hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığından seviyesini etkileyebilecek tüm durumlar göz ardı edilmeden incelenmelidir. Malignite açısından değerlendirecek olursak humoral hiperkalsemi, özellikle parathormon ilişkili proteinlerin advers etkilenmiş sekresyonundan kaynaklanmakta olup hem neden hem sonuç olarak ortaya çıkabilmektedir (Turner 2017).

2.3.6. Fosfor (P⁺³)

P⁺³ hücre dışına lokalize olan bir katyondur. Toplam vücut fosforunun %85'i kemiklerde ve dişlerde depolanmaktadır. Depolanan bu P⁺³ hidroksiapatit formundadır. Geriye kalan %15'lik kısım ise yumuşak dokulardadır. Fosfat metabolik yollarda oldukça önemli roller oynar. Birçok metabolik ara maddenin ve en önemlisi ATP'nin ve nükleotitlerin temel bileşenidir. Fosfat D3 vitamini, parathormon ve kalsitonin hormonları ile düzenlenirken, dolaylı olarak da aynı anda

kalsiyum ile düzenlenir. Böbrekler ise fosfor atılımının birincil basamağını oluşturmaktadır (Moe 2008).

Serum P^{+3} seviyelerindeki artma ve azalma; diyet ile alınma, gastrointestinal bozukluklara ve böbrekler tarafından atılımına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Serum P^{+3} değerlerinde saptanabilecek yüksek fosfor düzeyi düşük kalsiyum seviyesine bağlı olabilir veya böbrek yetmezliğinin erken bulgularından olabilmektedir (Bourke ve Yanagawa 1993).

2.4. Tübüler Fonksiyon

Filtrelenen herhangi bir maddenin miktarı, GFR'nin ürünü ve maddenin plazma seviyesi olarak kabul edilir. Tübüler hücreler filtrata daha fazla madde ekleyebilir yani tübüler sekresyona katılabilir, maddenin bir kısmını veya tamamını filtrattan çıkarabilir, tübüler reabsorpsiyonu hızlandırabilir veya her ikisini birden yapabilir. Bu sırada, birim zaman başına atılan madde miktarı, filtrelenen miktara ve tübüller tarafından aktarılan net miktara eşittir. Net tübüler sekresyon veya reabsorpsiyon yoksa maddelerin temizlenmesi GFR'ye eşittir, net tübüler sekresyon varsa GFR'yi aşacaktır ve net tübüler reabsorpsiyon varsa GFR'den daha düşük olur (Ganong 2018).

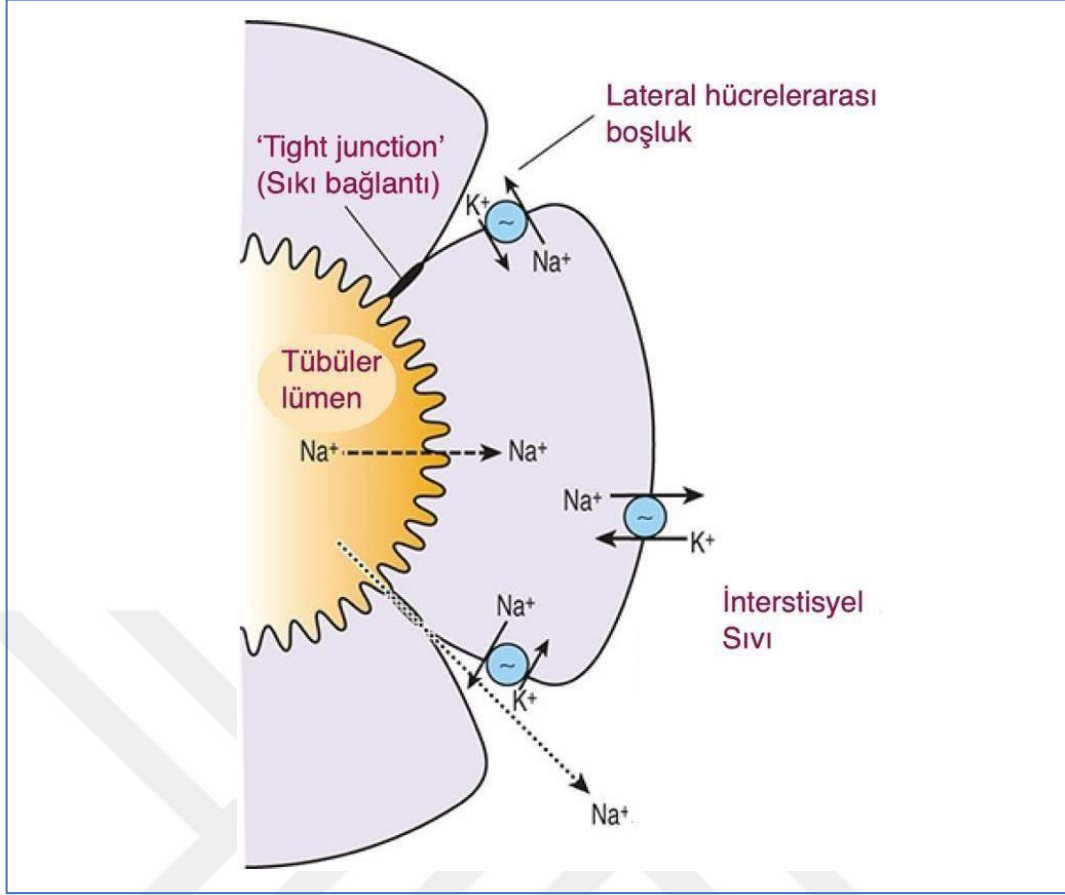
2.4.1. Tübüler Reabsorpsiyon ve Sekresyon Mekanizmaları

Küçük proteinler ve bazı peptit yapıdaki hormonlar proksimal tübüllerde endositozla yeniden emilir. Diğer maddeler ise pasif difüzyon yoluyla tübüllerdeki hücreler arasına salgılanır ve yeniden emilir. Reabsorpsiyon bazı durumlarda da kimyasal ve elektriksel konsantrasyon farkına bağlı olarak kolaylaştırılmış difüzyon aracılığıyla veya bu gradyanlara karşı aktif transport yoluyla gerçekleştirilir. Taşınma işlemi iyon kanalları, değiştirici proteinler, cotransporter proteinleri ve pompalar yoluyla gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda bu kanal ve proteinlerin birçoğu gösterilmiş olup regülasyonları ise hala araştırılmaktadır. Lümen membrandaki pompaların ve diğer taşıyıcıların, bazolateral membrandakilerden farklı olduğunu belirtmek önemlidir. Vücutta farklı yerlerdeki taşıma sistemlerinde olduğu gibi, renalaktif taşıma sistemleri de belirli bir çözüneni taşıyabilecekleri maksimum orana (T- max) sahiptir. Dolayısıyla, taşınan belirli bir çözünen maddenin miktarı, çözünen madde için T-max'a kadar olan miktarla orantılıdır ancak daha yüksek konsantrasyonlarda, taşıma mekanizması doyar ve taşınan miktarda kayda değer bir

artış olmaz. Bununla birlikte, bazı sistemler için T-max seviyesi yüksektir ve bu sistemlerin doygunluk oranına ulaşması zordur (Carone ve ark. 1979).

2.4.1.1. Sodyum Reabsorpsiyonu

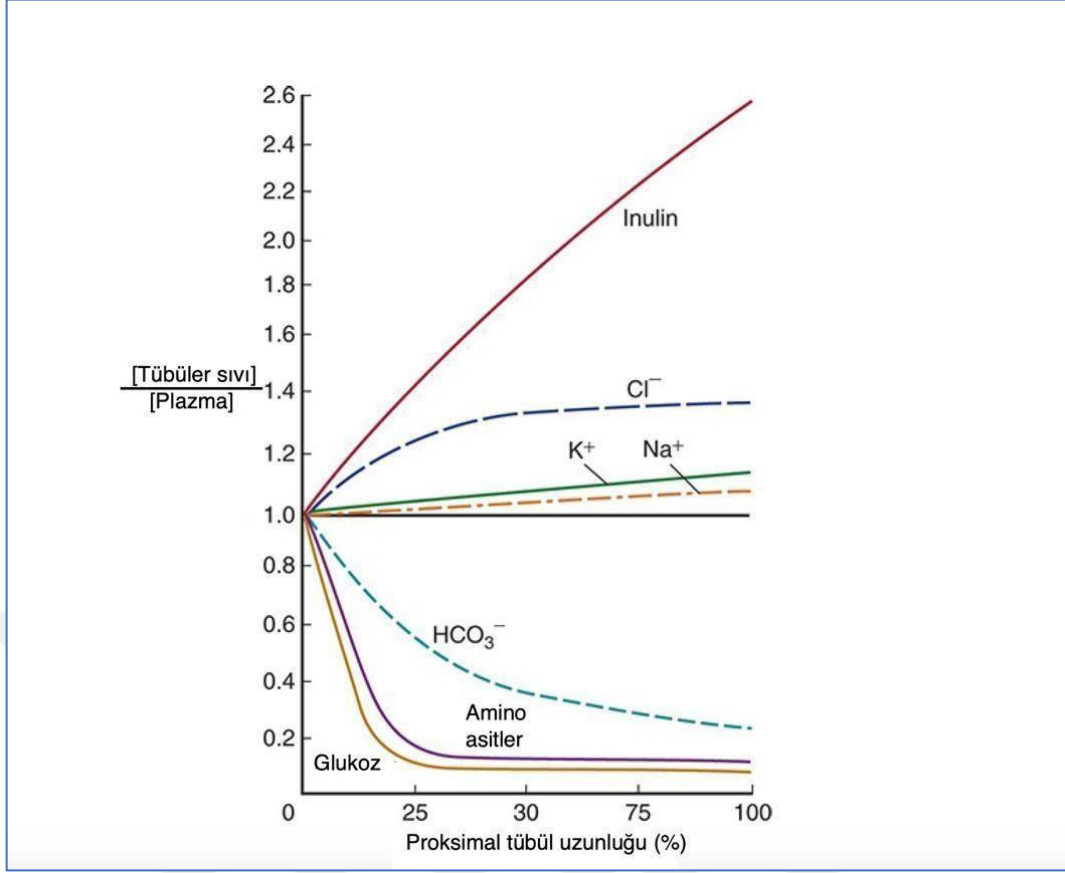
Na^+ ve Cl^- iyonlarının yeniden emilmesi, vücut elektrolitlerinin dengelenmesinde ve su homeostazında önemli bir rol oynar. Ek olarak Na^+ transportu; Hidrojen (H^+), glikoz, amino asitler, organik asitler, fosfat ve diğer elektrolit ve ürünlerin tübül duvarları boyunca taşınması ile bağlantılıdır. Normalde filtrelenmiş Na^+ 'nın yaklaşık %60'ı proksimal tübülde, özellikle Na^+ - H^+ değişimi ile yeniden emilir (Şekil 2.6.). Diğer %30'luk kısım ise, Henle kulbunun çıkan kalın kolundaki Na^+ - 2Cl^- -K cotransporter aracılığı ile emilir. Nefronun bu segmentlerinin her ikisi içindeki Na^+ 'nın pasif paraselüler hareketi total Na^+ yeniden emilimine katkıda bulunur. Distal kıvrımlı tübülde, filtrelenmiş Na^+ 'nın %7'si Na^+ - Cl^- cotransporterlar aracılığıyla emilir. Filtrelenmiş Na^+ 'nın geri kalanı, yaklaşık %3'lük kısım, toplama kanallarındaki ENaC kanalları (epitel sodyum kanalları) aracılığıyla emilir ve bu kısım Na^+ dengesinde aldosteron tarafından düzenlenen kısımdır. Aldosteron sodyum dengesindeki homeostazdan sorumludur (Ganong 2018).



Şekil 2.6. Na^+ Reabsorpsiyonunun Şematik Gösterimi.
Kaynak: Ganong 2018

2.4.1.2. Glikoz Reabsorpsiyonu

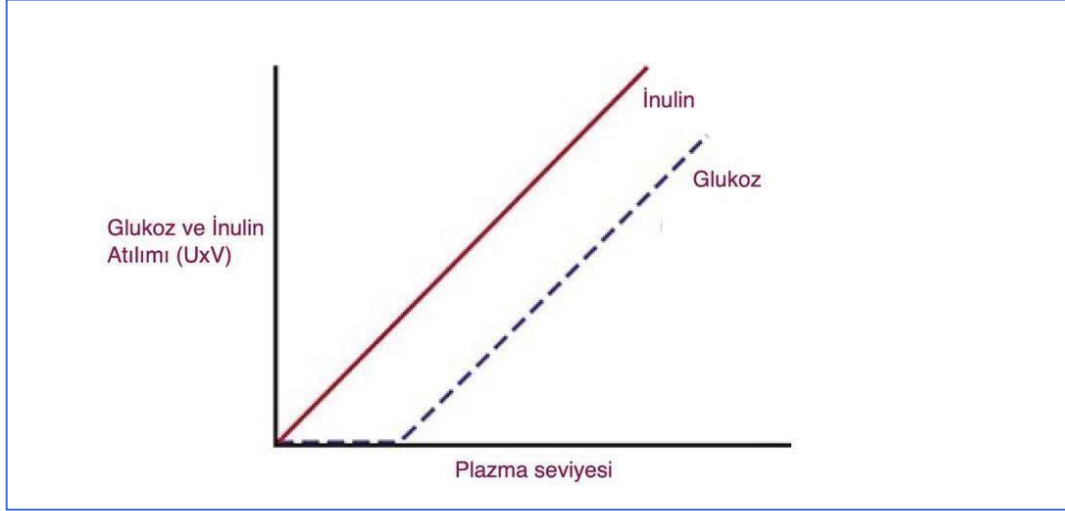
Glikoz, amino asitler ve bikarbonat, proksimal tübülün başlangıç kısmında Na^+ ile birlikte yeniden emilir ve tübül boyunca reabsorpsiyon değerleri hesaplanabilmektedir (Şekil 2.7.). Glikoz, ikincil aktif transport aracılığıyla idrardan uzaklaştırılan maddelerden biridir. Süzülme hızı yaklaşık 100mg/dk değerindedir. Esasen glikozun tamamı yeniden emilir ve 24 saatlik idrarda birkaç miligramdan fazla saptanmaz. Yeniden emilen miktar, filtrelenen miktarla orantılıdır dolayısıyla plazma glikoz seviyesi, glikozun T-max'ına kadar GFR'nin katlarıdır. Glikozun T-max eşik değeri aşıldığında idrardaki glikoz miktarı da artar (Şekil 2.8.). T-max glikoz için erkeklerde ortalama yaklaşık 375 mg/dk kadınlarda ise 300 mg/dk'dır (Triplitt 2012).



Şekil 2.7. Proksimal Tübüldeki Farklı Maddelerin Reabsorpsiyon Değerleri.

Kaynak: Guyton ve Hall 2017

Glikoz ve Na⁺ apikal zardaki sodyum bağımlı glikoz taşıyıcı SGLT-2'ye bağlanır ve Na⁺ elektriksel ve kimyasal derişim farkı yönünde hareket ettikçe glikoz hücreye taşınır. Na⁺ daha sonra hücreden interstisyuma pompalanır ve glikoz, glikoz taşıyıcı olan GLUT-2 yoluyla interstisyel sıvıya kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla aktarılır (Guyton ve Hall 2017).



Şekil 2.8. Renal Glukoz Transportu; Atılım ve Plazma Seviyesindeki İkili İlişki
Kaynak: Ganong 2018

2.4.1.3. Diğer Aktif Transport Mekanizmaları

Apikal membrandaki ana taşıyıcılar Na^+ 'yı transfer ederken bazolateral membranlardaki taşıyıcılar ise Na^+ bağımlı değildir. Na^+ , Na-K ATPaz tarafından hücrelerden dışarı matrikse pompalanır ve amino asitler, interstisyel sıvıya pasif veya kolaylaştırılmış difüzyon aracılığıyla geçer. Bir miktar Cl^- , Henle kulbunun çıkan kalın kolunda Na^+ ve K^+ ile yeniden emilir. Ek olarak, böbrekte Cl^- kanalları ailesinin iki üyesi tespit edilmiştir. Bu kanalların oluşumundan sorumlu genlerdeki patolojiler Ca^{+2} içeren böbrek taşları ve hiperkalsüri (Dent hastalığı) ile ilişkilidir (Blaine ve ark. 2015).

2.5. Glomerülötübüler Denge ve Geri Bildirim

Nefronlardaki böbrek tübüllerinden gelen sinyaller, glomerulustaki filtrasyonu etkilemek için geri bildirim yapar. Henle kulbunun çıkan kolunun ve distal tübülün ilk kısmında akış hızı arttıkça glomerüler filtrasyon hızı azalır. Buna verilen cevap ise akımda azalma ile GFR'nin artırılması olur. Tübüloglomerüler geri bildirim olarak adlandırılan bu işlem, distal tübüle iletilen yükün sabitliğini koruma eğilimindedir. Bu yanıtın sensörlüğünü ise makula densa üstlenir (Lote 2013).

2.6. Su Transportu

Toplayıcı kanallara etki eden vazopressin su taşımalarının önemli bir regülâtörüdür. Suyun hücre zarları arasında hızlı difüzyonu aquaporinler adı verilen entegre membran proteinleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Bugüne kadar 13 aquaporin

çeşidi tespit edilmiştir ancak sadece dört aquaporinin (aquaporin-1, 2, 3 ve 4) böbrekte önemli bir rol oynadığı görülmüştür (Verkman ve Song 2006).

Henle kulbunda hem apikal hem de bazolateral membranda aquaporin-1 olduğu için suya karşı geçirgendir ancak yükselen kolun suya karşı geçirgenliği yoktur. Diğer yandan Na^+ , K^+ ve Cl^- yükselen kolun kalın segmentinde birlikte taşınır (Wallace 2008).

2.6.1. Su, Sodyum ve Diğer Maddelerin Atılımı

Na^+ büyük miktarlarda süzülür ancak Henle kulbunun inen ince kolu hariç tübülün tüm bölümlerinden aktif olarak taşınır. Normalde filtrelenmiş Na^+ 'nın %99'u yeniden emilir. Na^+ hücre dışı sıvıda en bol bulunan katyon olduğundan ve Na^+ tuzları plazma ve interstisyel sıvıdaki ozmotik olarak aktif çözünmüş maddenin %90'ından fazlasını oluşturduğundan, vücuttaki Na^+ miktarı hücre dışı sıvı hacminin başlıca belirleyicisidir. Na^+ reabsorpsiyonunu etkileyen faktörler arasında dolaşımdaki aldosteron seviyesi ve diğer adrenokortikal hormonlar ile diğer elektrolitlerin sekresyon hızı yer almaktadır. Na^+ atılımı ise vazopressin tarafından regüle edilir (Stockand 2010).

Öte yandan filtrelenmiş K^+ 'nın çoğu, proksimal tübüllerde reabsorpsiyon yoluyla tübüler sıvıdan çıkarılır ve daha sonra K^+ distal tübüler hücreler tarafından oluşturulan sıvının içine salgılanır. K^+ sekresyon hızı, nefronun distal kısımları boyunca tübüler sıvının akış hızı ile orantılıdır. Patolojik tabloların yokluğunda, salgılanan miktar yaklaşık olarak K^+ alımına eşittir ve denge böyle korunur. Toplama kanallarında, Na^+ yeniden reabsorpsiyona uğrar ve K^+ salgılanır. Na^+ ile aralarında bire bir değişim yoktur ve K^+ transportu normal koşullar altında çoğu zaman pasiftir (Blaine ve ark. 2015).

Vazopressin sekresyonu ve vazopressin sekresyonunu kontrol eden geri bildirim mekanizması, plazmanın ozmotik basıncında oluşacak bir artışla uyarılır ve etkili bir inhibisyon ile ozmotik basınç düşüşü sağlanır (Stockand 2010).

Böbrekler sadece kanı filtreleyerek atık ürünlerden kurtulmakla kalmaz aynı zamanda vücuttaki elektrolit seviyelerini dengelemek, kan basıncını kontrol etmek ve kırmızı kan hücrelerinin üretimini uyarmak gibi vücut işlevlerinde önemli rol oynar. Böbrek yetmezliği tablosunda bu fonksiyonlarda ciddi bozukluklar olabileceği gibibu fonksiyonların farklı patolojiler sonucunda bozulması da böbrek hastalıklarına yol

açar. Bu nedenle ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine etkisi ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek nefrotoksisite birçok ciddi böbrek hastalığına sebep olabilir (Eaton ve Pooler 2009).

2.7. İlaç Etkileşimleri ve Böbrek Fonksiyonlarına Etkileri

Birçok terapötik ajan, özellikle serumda yarılanma ömrü uzadığında ya da böbreklerden atılımının azalması nedeniyle kandaki seviyesi yükseldiğinde nefrotoksik etki yaratabilir. GFR azaldıkça oluşan nefrotoksisite de artmaya devam eder. Bu süreçte kreatinin seviyeleri başlangıçta normal aralıkta olsa dahi mevcut kreatinin konsantrasyonları yaşlı hastalar için ciddi sorunlar oluşturabilir. İlaç yan etkilerine en çok kullanılan bazı ilaçlarla örnek vermek istersek; nonsteroid anti-enflamatuar ilaçların kullanımı ile böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak hipertansiyonun kötüleşmesi, asatilsalisilik asit ile kanama eğiliminin artması ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin-2 reseptör blokerleri ile renal disfonksiyondan doğan elektrolit dengesizliği ve sonucunda görülen hiponatremi en sık gözlemlenen ilaç yan etkileridir (Naidoo ve Meyers 2015).

2.8. Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıkları dünyadaki birçok ülkede ölüm ve sakatlığın en önemli nedenleri arasındadır. 2014 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) yetişkinlerin %10'undan fazlasının ve 26 milyondan fazla insanın kronik böbrek hastalığı olduğu bilinmektedir. Milyonlarca kişinin ise akut böbrek hasarı veya daha az şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu tahmin edilmektedir. Böbrek hastalıkları, akut böbrek hastalıkları ve kronik böbrek hastalıkları olmak üzere iki ana kategoriye ayrılarak incelenmektedir (Matovinović 2009).

2.8.1. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

Birkaç gün içinde ani böbrek fonksiyon kaybına neden olan akut böbrek yetmezliği terimi, böbrekler tamamen ya da tamamına yakını, çalışmayı aniden durdurabilecek ve diyaliz gibi böbrek replasman tedavilerini gerektirebilecek ciddi akut böbrek hasarları için kullanılmaktadır.

ABY'nin nedenleri üç ana kategoriye ayrılarak incelenir:

1. Prerenal ABY böbreklere kan akımının azalmasıyla oluşan ABY tablosuna denir. Prerenal ABY kalp debisinin azalması, kalp yetmezliği,

şiddetli kanama gibi azalmış kan hacmi ve düşük tansiyon ile ilişkili durumların bir sonucu olarak ortaya çıkar.

2. İntrarenal ABY kan damarları, glomerüller ve tübülleri etkileyen patolojiler dâhil olmak üzere böbrek içindeki patolojik tablolardan kaynaklanan ABY tablosuna denir.
3. Postrenal ABY ise idrar toplama sisteminin ve kalikslerin herhangi bir yerde tıkanması sonucu oluşur (Guyton ve Hall 2017).

2.8.2. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

KBY en az 3 ay devam eden böbrek fonksiyonlarındaki azalma olarak tanımlanır. KBY çok sayıda işlevsel nefronun progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile ilişkilidir. Ciddi klinik semptomlar fonksiyonel nefron sayısı normalin en az %70-75'ine düşene kadar ortaya çıkmaz. Bir başka şekilde ifade etmek istersek; kandaki çoğu elektrolitin konsantrasyonunun normal aralıkları ve normal vücut sıvısı hacimleri, çalışan nefronların sayısı %20-25'in altına düşene kadar korunabilir (Ammirati 2020).

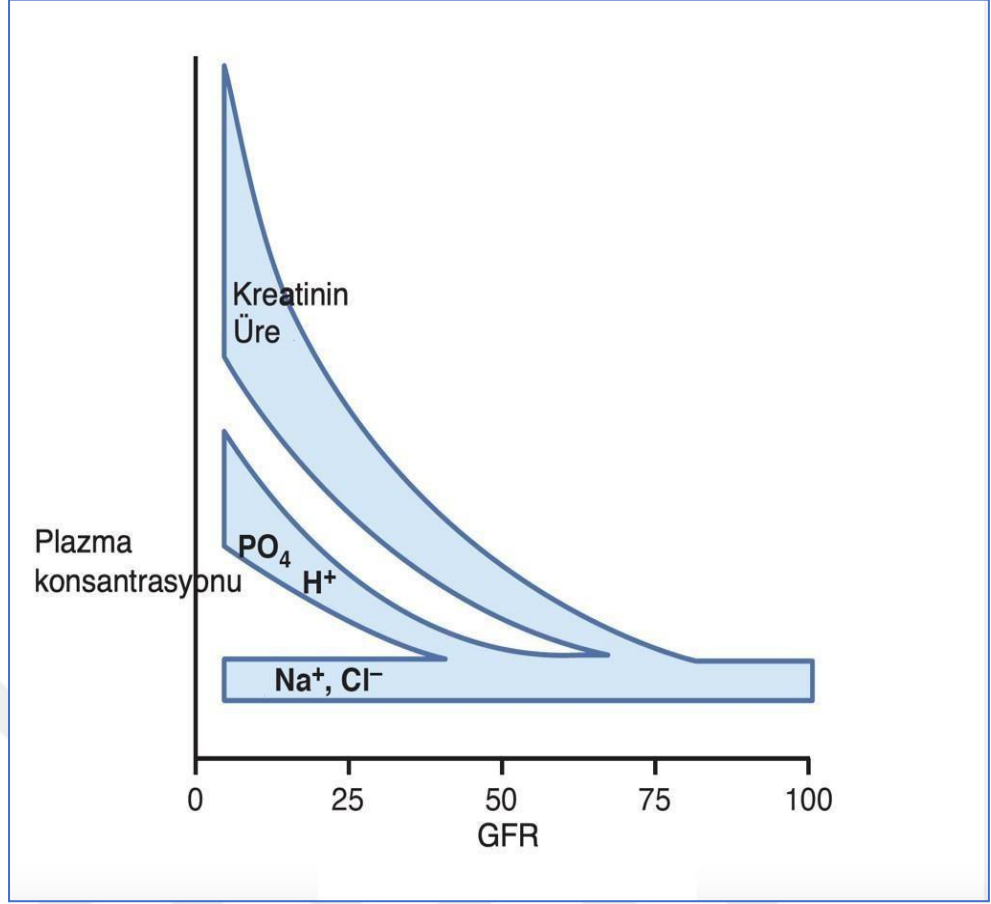
KBY'nin en önemli nedenlerinden bazıları metabolik hastalıkların ön sıralarında gelen diyabet, amiloid birikimi ve obezitedir. Ateroskleroza bağlı renal vasküler hastalıklar, glomerulonefrit ve lupus gibi immünolojik rahatsızlıklar, enfeksiyöz hastalıklar ve genetik temelli olduğu bilinen polikistik sendromlar ile renal hipoplaziye neden olan sendromlar ise diğer KBY sebepleri arasında sayılabilmektedir. Genel olarak, ABY gibi KBY de kan damarları, glomerüller, tübüller, renal interstisyum ve alt idrar yolu bozuklukları nedeniyle ortaya çıkar. KBY'ye yol açabilecek çok çeşitli hastalıklara rağmen, sonuç esas olarak ayırdır ve fonksiyonel nefronların sayısı azalmıştır (Guyton ve Hall 2017).

2.8.2.1. KBY'de Nefrondaki Fonksiyonel Değişimler

GFR'yi azaltan fonksiyonel nefronların sayısının azalması, suyun ve çözünen maddelerin böbreklerden atılmasında da önemli azalmaya neden olur. Nefron sayısındaki önemli miktarlardaki azalma elektrolit ve sıvı tutulmasına yol açar ve ölüm genellikle nefron sayısı normalin %5-10'unun altına düştüğünde gerçekleşir. Elektrolitlerin aksine, üre ve kreatinin gibi metabolizmal atık ürünlerin birçoğu neredeyse yok edilen nefronların sayısı ile orantılı olarak birikir. Bunun nedeni, kreatinin ve üre gibi maddelerin kontrollü bir şekilde vücuttan atılmaları için

GFR'nin sorunsuz gerçekleşmesi gerektiğidir. Ayrıca elektrolitlerin emilimindeki sorunlar da bunun nedenlerinden biridir. Örneğın, kreatinin reabsorpsiyona uğramaz ve atılım oranı yaklaşık olarak filtrelendiğı hıza eşittir. Bu nedenle GFR azalırsa, kreatinin atılım hızı da geçici olarak azalır ve vücut sıvılarında kreatinin birikmesine neden olur ve kreatinin atılım oranı normale dönene kadar plazma konsantrasyonu artmaya devam eder (Yang, Zuo ve Fogo 2010).

Fosfat, ürat ve hidrojen iyonları gibi bazı çözünenler, GFR normalin %20 - 30'unun altına düşene kadar genellikle normal aralığa yakındır. Daha sonra bu maddelerin plazma konsantrasyonları yükselir. GFR azaldıkça bu çözünenlerin sabit plazma konsantrasyonlarının korunabilmesi için, glomerüler kılcal kısımlarda filtrelenen bu çözünenlerin miktarlarının giderek daha büyük miktarlarda atılımına ihtiyaç duyulur. Bu da tübüler yeniden emilim oranını azaltarak veya bazı durumlarda tübüler sekresyon hızlarını arttırarak gerçekleştirilir. Sodyum ve klorür iyonları açısından bakıldığında ise; plazma konsantrasyonları GFR'de ciddi düşüşler olsa bile bu iyonların konsantrasyonları sabit tutulur. Bu sabit tutulum, bu elektrolitlerin tübüler yeniden emiliminin büyük ölçüde azaltılmasıyla gerçekleştirilir (**Şekil 2.9.**) (Guyton ve Hall 2017).

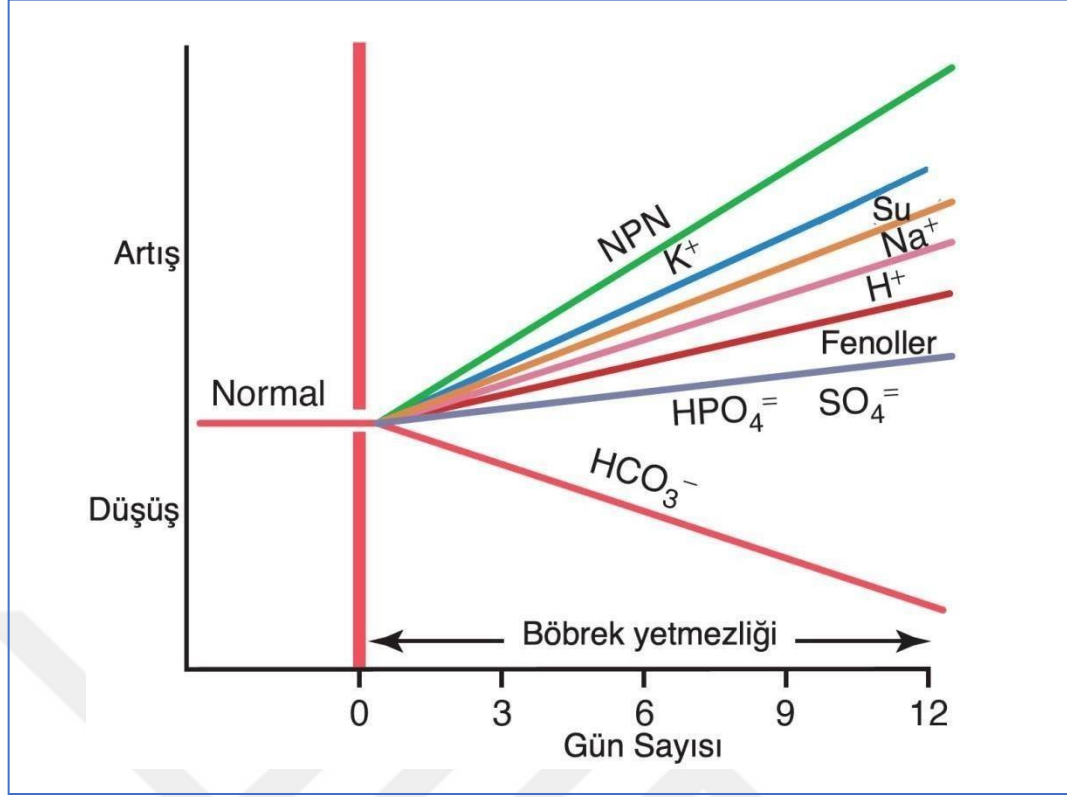


Şekil 2.9. KBY’de Belirli İyonların GFR Açısından Değişimi
Kaynak: Guyton ve Hall 2017

Bu adaptasyonel sabit tutma çabası, kan damarları ve glomerüllerin hipertrofisi ile vazodilatasyona neden olan fonksiyonel değişiklikler sayesinde, hayatta kalan nefronların her birinde artan kan akımı ve artan GFR sonucunda oluşur. Toplam GFR’de büyük düşüşler olsa bile, tübüller su ve çözünenlerin reabsorpsiyon oranını azaltarak normal böbrek atılım oranlarını koruyabilmektedir (Jha ve ark. 2013).

2.8.3. Renal Yetmezliğin Etkileri

KBY'nin vücut sıvıları üzerindeki etkileri su ve gıda alımı ile böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine bağlıdır. Böbrek yetmezliği olan bir kişinin normal yetişkin bireylerle aynı miktarda su ve gıda tüketmeye devam ettiği varsayılacak olursa, hücre dışı sıvıdaki iyonlar ve diğer maddelerin konsantrasyonlarında artma meydana gelir (Şekil 2.10.). Üre, kreatinin, ürik asit, enoller, sülfatlar, fosfatlar, potasyum ve guanidin bazları dâhil olmak üzere böbrek tarafından atılan diğer maddelerin yüksek konsantrasyonları renal yetmezliğin sonucu olup, üremiye neden olmaktadır (Matovinović 2009).



Şekil 2.10. Böbrek Yetmezliğinin Ekstrasellüler Sıvıdaki Bileşenler Üzerine Fonksiyonel Etkisi
Kaynak: Guyton ve Hall 2017

2.8.3.1. Renal Hasarların Tedavisi

Başarılı bir şekilde yapılan böbrek transplantasyonu, vücut sıvıları ve elektrolitlerin normal homeostazını korumak için böbrek fonksiyonunu yeterli bir seviyeye geri getirebilir. Böbrek transplantasyonu olan hastalar tipik olarak diyalizle tedavi edilenlerden daha uzun yaşar ve daha az sağlık problemine sahiptir. Akut red olmaması ve nakledilen böbreğin kaybını önlemeye yardımcı olmak için hastaların immünosupresif tedavilerinin sürdürülmesi gerekir. Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların yan etkilerinden biri de enfeksiyonlar ve malignite tabloları için risk içermeleridir. Ancak verilen immünosupresif ajan miktarı, bu riskleri büyük ölçüde azaltmak için genellikle zamanla doz ayarı yapılarak azaltılır. Ayrıca tedavi sırasında ve hastalık progresyonunda karşılaşılabilecek nefropatik ağrılar, kronik ağrılar gibi semptomları hafifletmek adına ilaç tedavisi uygulanır (Guyton ve Hall 2017).

Diyalizin temel prensibi, ince bir zarla sınırlanan küçük kan kanallarından kan geçişine dayanır. Membranın diğer tarafında, kandaki istenmeyen maddelerin difüzyonla geçtiği bir diyaliz sıvısı vardır. Hemodiyaliz en sık kullanılan diyaliz türüdür. Bu yöntemde kan, tüpler yoluyla vücuttan dışarı taşınır ve diyaliz sıvısı

kullanılarak bir makinede temizlenir. Diyaliz normal şartlarda haftada üç seans olarak uygulanır. Her seans 4-5 saat aralığında tamamlanır. Periton diyalizinde ise kan vücudun içinde, karın boşluğunda, diyaliz sıvısı yardımıyla temizlenir. Hastalara özel bir karın kateteri verilir ve bu kateterden yaklaşık iki litre diyaliz sıvısı karın boşluğuna taşınır. Bir süre sonra bu sıvı çıkarılır ve yeni diyaliz sıvısı ile değiştirilir (Turner ve ark. 2012).

2.9. Pregabalin

Pregabalin, çeşitli patolojiler sonucu oluşan sinir hasarının neden olduğu ağrının tedavisinde kullanılır. Pregabalin aynı zamanda bir antiepileptiktir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olsa da son yıllarda üretilen yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan dolayı günümüzde antiepileptik tedaviden daha çok nöropatik ağrı tedavisinde tercih edilmektedir. Pregabalin tedavisine en iyi yanıt veren ağrı türü sinirsel hasarın neden olduğu nöropatik ağrılardır. Bu ağrılar daha önceden zona hastalığına bağlı olarak oluşan, bölgesel ağrı olan; post-herpetik nevraljiyi, trigeminal nevraljiyi, diyabete bağlı ağrılı nöropatiyi ve fibromiyaljiyi içerir. Literatürde yapılan araştırmalara göre bu tür ağrıları olan hastaların büyük bir kısmı tedaviden orta düzeyde fayda sağlarken küçük bir kısım hasta grubunda ise semptomların neredeyse tamamen gerilediği görülmüştür (Moore ve ark. 2009).

2.9.1. Pregabalin Farmakolojisi

Gabapentinoid sınıfından ve farmakodinamik açıdan gabapentinle benzer bir yapı paylaşan pregabalin veya farmakoloji nomenklatüründeki adıyla S-(+)-3p izobütül-GABA, kan-beyin bariyeri boyunca difüzyonu kolaylaştırmak için 3. pozisyonda GABA'nın yerine geçmesi için lipofilik bir GABA analogu olarak tasarlanmıştır. Pregabalin 3-izobütül-GABA'nın izomerik formlarından biri olarak bulunur ve farmakolojik olarak aktif enantiyomeridir. Pregabalin yapısal olarak GABA ile ilişkili olmasına rağmen, GABA reseptörlerinde inaktiftir ve GABA'yı fizyolojik olarak taklit ettiği görülmektedir. Ayrıca pregabalin, reseptör bölgeleri için afinite göstermez ve nöbet ile ağrıyı tedavi etmek için kullanılan birçok yaygın ilacın etkisiyle ilişkili yanıtları değiştirmez. Bu da etki mekanizmasının yeni olduğunu gösterir. Pregabalinin de Gabapentin gibi farmakolojik etkilerinin, merkezi sinir sistemindeki (MSS) alçak gerilim kalsiyum kanalları ile ilişkili olan alfa-2-delta bağlanma bölgesinde bir ligand olarak hareket etme özelliğinden kaynaklandığı

düşünülmektedir. Pregabalinle ilgili olarak yapılan hayvan deneylerinde güçlü antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik aktivite sergilediği görülmüştür (Ben-Menachem 2004).

2.9.1.1. Pregabalin Farmakokinetiği ve Absorpsiyonu

Pregabalin, açlık halinde oral olarak alımından sonra hızlı ve yoğun bir şekilde emilir, tekli veya çoklu dozlardan yaklaşık olarak 1 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Tekrarlanan uygulamalardan sonra 24-48 saat içinde plazmada kararlı konsantrasyona ulaşır (Sinha 2010).

Pregabalin hepatik metabolizmaya girmez ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Renal olarak atılır ve emilen dozun neredeyse tamamı değişmeden idrarla atılır. Pregabalin eliminasyonu, kreatinin klirensi ile doğru orantılıdır bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pregabalin klirensi azalır. Ayrıca, yapılan ilaç etkileşim çalışmalarında hiçbir farmakokinetik ilaç-ilac etkileşimi tanımlanmamıştır (Perucca 2006).

2.9.2. Pregabalin Etki Mekanizması ve Kullanım Alanları

Pregabalin, hiper-uyarılmış voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt birimine güçlü ve selektif bir şekilde bağlanır. Pregabalinin bu kalsiyum kanallarına bağlanması kanalların üç boyutlu konfirmasyonlarını değiştirerek sinir terminallerindeki kalsiyum akışını azaltır. Pregabalin aşırı uyarılmış nöronlarda uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını modüle ederek normal fizyolojik duruma dönülmesini sağlar. Bu etki mekanizmasıyla birlikte pregabalinin nöropatik ağrı tedavisine ek olarak anksiyolitik, analjezik ve antikonvülsan etkilerinin olduğu düşünülmüştür (Kavoussi 2006). Bu etkilerinin onaylanması üzerine Pfizer firması epilepsi, nöropatik ağrı, anksiyete ve sosyal fobi dâhil olmak üzere çeşitli merkezi sinir sistemi bozukluklarının potansiyel tedavisi için GABA agonisti gabapentinin bir takip bileşiği olan pregabalin etkeninin ilaç geliştirme onayını almıştır (Selak 2001).

Temmuz 2004'te Avrupa'da pregabalin periferik nöropatik ağrının tedavisi ve epilepsili hastalarda kısmi nöbetler için yardımcı tedavi olarak onaylanmıştır. Aralık 2004'te ise diyabetik periferik nöropati ve post-herpetik nevralji ile ilişkili nöropatik ağrının tedavisi için ABD'de Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylandı (Dworkin ve Kirkpatrick 2005).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 2019-2020 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen 100 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Nöropatik ağrı gibi periferik sinirlerin hasar görmesi sonucu oluşan uzun süreli ağrı sebebiyle, esas olarak kasları ve kasların kemiğe yapıştığı bölgeleri etkileyen ve yaygın ağrı olarak bilinen fibromiyalji tanısıyla, postherpetik ve trigeminal nevralji tanılarıyla veya izole bazı rahatsızlıklar nedeniyle kliniğe başvuran 100 hasta değerlendirilmiş olup, bu hastalara çeşitli dozlarda pregabalin reçete edilmiştir.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri olarak;

- Pregabalin kullanma endikasyonu taşıyor olmak,
- Erişkin yaşta olmak olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak;

- Kronik böbrek yetmezliği bulunmak,
- Böbrek fonksiyonlarını etkileyecek ciddi bir rahatsızlığa sahip olmak,
- Erişkin yaşta olmamak olarak belirlenmiştir.

Pregabalin kullanma endikasyonuna sahip bu hastaların geçmişe yönelik hastane epikrizleri ve hasta kartları taranarak, pregabalin kullanımının birinci gününde ve tedavi sonrası 6. ayında olmak üzere altı aylık periyotta iki kez ölçülen serum elektrolit, üre, ürik asit, kreatinin ve GFR değerleri öncelikle ortalama değerleri karşılaştırılarak kantitatif olarak değerlendirildi.

Hata oranı ve standart sapma dikkate alınarak her bir parametrenin ortalaması kantitatif olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler her bir parametre için IBM SPSS 21 paket programında bulunan verinin dağılımına uygun analizler seçilerek karşılaştırmalı kıyas analizleri yapıldı.

4. BULGULAR

Pregabalin kullanımı olan olguların periferik kandan belirlenen serum GFR, üre, ürik asit, kreatinin değerleri ve serum elektrolit seviyelerindeki ortalama değişimler grafiklerle gösterilmiştir. Elektrolitler ikili gruplar halinde grafiklerde gösterilmiştir. Literatürdeki böbrek fonksiyonlarının referans ve ortalama değerleriyle kıyaslamaları tartışma metninde belirtilmiştir.

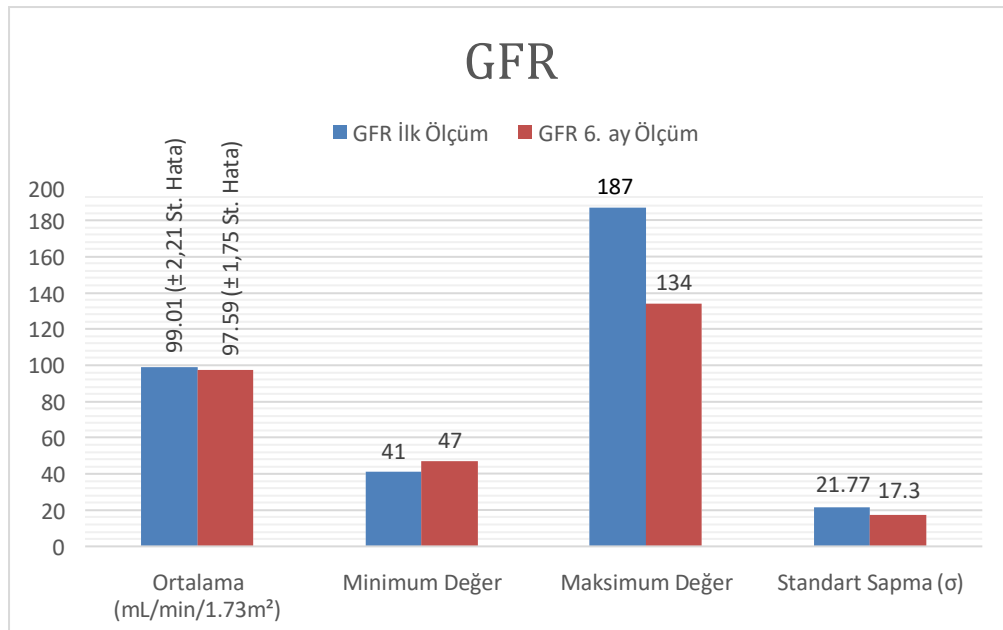
4.1. GFR Değerleri

Altı aylık zaman diliminde iki kez ölçüm yapılan hastalardaki aritmetik ortalama GFR değerleri ve değişimleri incelenmiştir (**Grafik 4.1.**).

Ortalama GFR değeri ilk ölçümde 99,01 mL/min/1.73 m² iken bu değer altıncı ayda ortalama 97,59 mL/min/1.73 m² olarak hesaplanmıştır. Altı aylık periyotta hastalar arasında ölçülen minimum değerler; birinci ve altıncı ayda olmak üzere sırasıyla 41,00 mL/min/1.73 m² ve 47,00 mL/min/1.73 m² iken altı aylık periyotta GFR için ölçülen maksimum değerler sırasıyla 187,00 mL/min/1.73 m² ve 134,00 mL/min/1.73 m² şeklinde ölçülmüştür (**Grafik 4.1.**).

Standart hata oranı her iki ölçüm için de ayrı ayrı hesaplanmış ve oldukça düşük gözlemlenmiştir (**Grafik 4.1.**).

Grafik 4.1. 6 Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı GFR Değişimleri

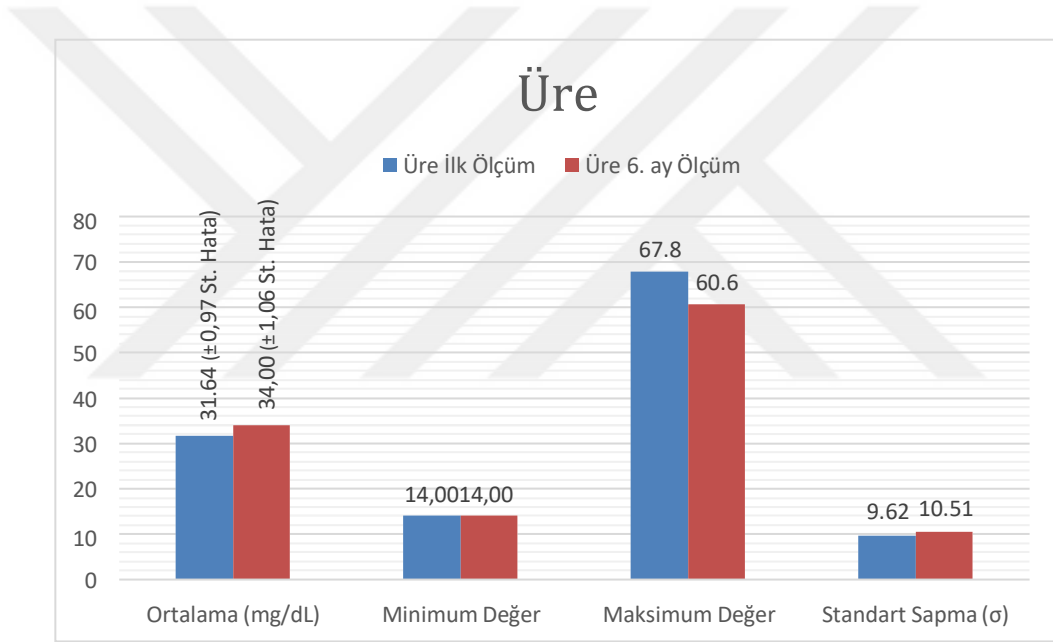


4.2. Üre Değerleri

Altı aylık zaman diliminde iki kez ölçüm yapılan hastalardaki aritmetik ortalama üre değerleri ve değişimleri incelenmiştir (**Grafik 4.2.**).

Ortalama üre değeri ilk ölçümde 31,64 mg/dL iken bu değer altıncı ayda ortalama 34,00 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Altı aylık periyotta hastalar arasında ölçülen minimum değerler birinci ve altıncı ayda olmak üzere sırasıyla 14,00 mg/dL ve 14,00 mg/dL iken hastalar arasında birinci ve altıncı ayda ölçülen maksimum üre değerleri 67,80 mg/dL ve 60,6 mg/dL şeklinde ölçülmüştür (**Grafik 4.2.**).

Standart hata oranı her iki farklı zamandaki ölçüm için de ayrıca hesaplanmış ve oldukça düşük gözlemlenmiştir (**Grafik 4.2.**).



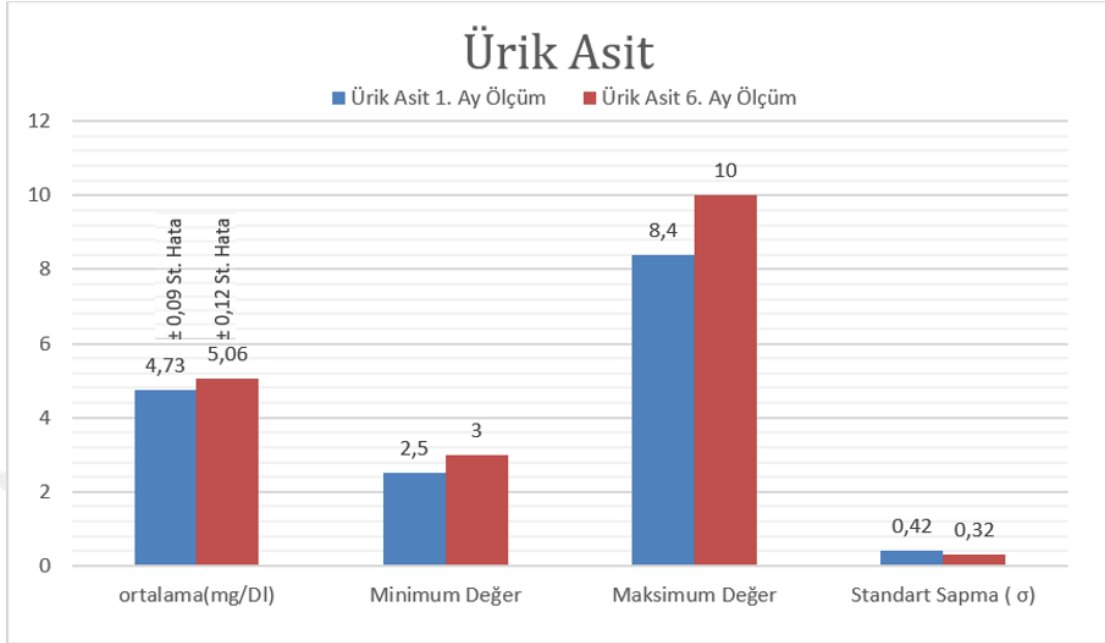
Grafik 4.2. 6 Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Üre Değişimleri

4.3. Ürik Asit Değerleri

Altı aylık zaman diliminde iki kez ölçüm yapılan ve hastalardaki aritmetik ortalaması alınan ürik asit değerleri ve değişimleri incelenmiştir (**Grafik 4.3.**).

Ortalama ürik asit değeri hastaların pregabalin kullanmaya başlamasıyla birlikte alınan ilk ölçümde 4,73 mg/dL iken bu değer altıncı ayda ortalama 5,06 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Altı aylık periyotta ölçülen minimum değerler birinci ve altıncı ayda olmak üzere sırasıyla 2,50 mg/dL ve 3, 00 mg/dL iken ürik asit için ölçülen maksimum değerler sırasıyla 8,40 mg/dL ve 10,00 mg/dL şeklinde ölçülmüştür (**Grafik 4.3.**).

Standart hata oranı her iki farklı zamandaki ölçüm için de ayrıca hesaplanmış ve oldukça düşük gözlemlenmiştir (**Grafik 4.3.**).



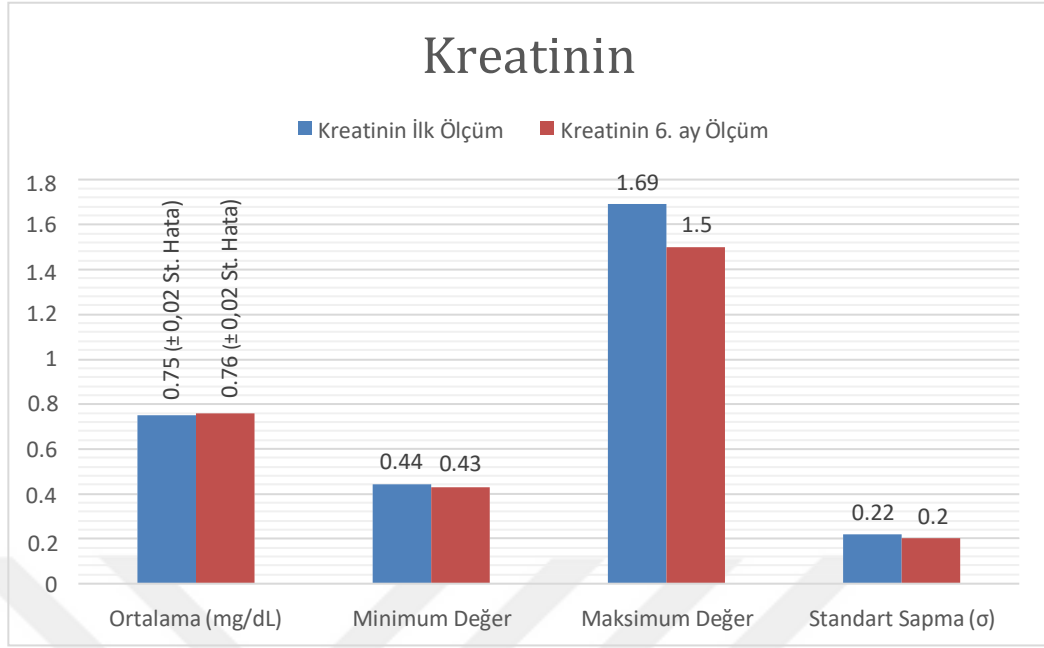
Grafik 4.3. 6 Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Ürik Asit Değişimleri

4.4. Kreatinin Değerleri

İki kez ölçüm yapılan ve ortalaması alınan kreatinin değerleri ve değişimleri incelenmiştir (**Grafik 4.4.**).

Ortalama kreatinin değeri hastaların pregabalin kullanmaya başlamasıyla birlikte alınan ilk ölçümde 0,75 mg/dL iken bu değer altıncı ayda ortalama 0,76 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Altı aylık periyotta hastalar arasında ölçülen minimum değerler birinci ve altıncı ayda olmak üzere sırasıyla 0,44 mg/dL ve 0,43 mg/dL iken ölçülen maksimum kreatinin değerleri sırasıyla 1,69 mg/dL ve 1,50 mg/dL şeklinde ölçülmüştür (**Grafik 4.4.**).

Standart hata oranı her iki farklı zamandaki ölçüm için de ayrıca hesaplanmış ve oldukça düşük gözlemlenmiştir (**Grafik 4.4.**).



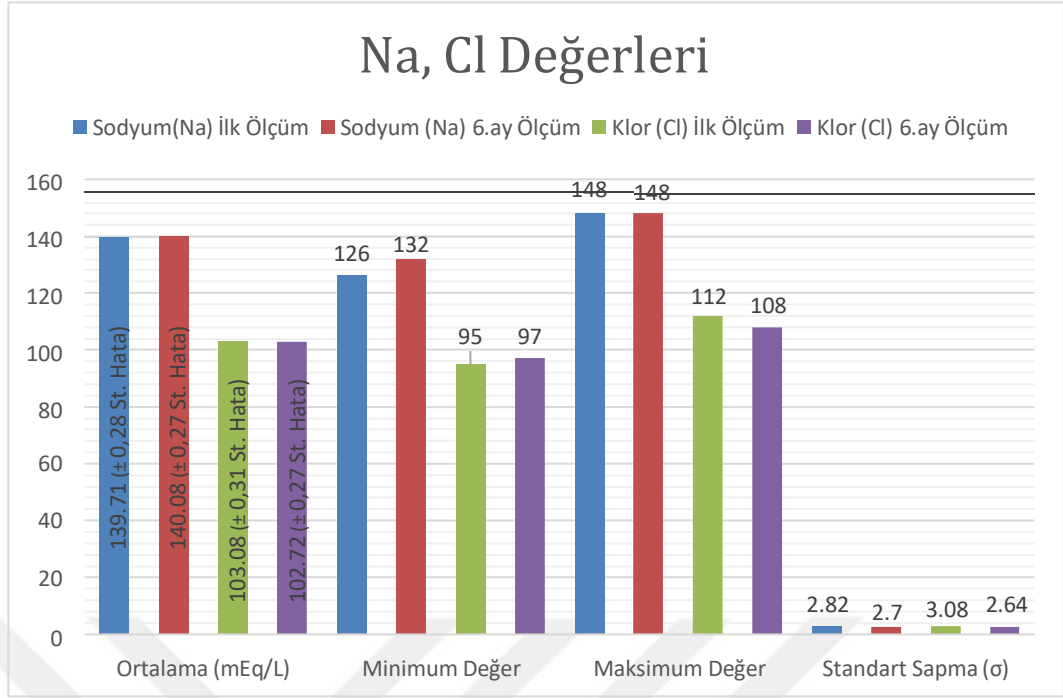
Grafik 4.4. 6 Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Kreatinin Değişimleri

4.5. Na⁺ ve Cl⁻ Değerleri

İki kez ölçüm yapılan ve ortalaması alınan Na⁺ ve Cl⁻ değerleri ve altı ay sonraki değişimleri incelenmiştir (**Grafik 4.5.**).

Ortalama Na⁺ ve Cl⁻ değerleri hastaların pregabaline kullanmaya başlamasıyla birlikte alınan ilk ölçümde 139,71 mEq/L ve 103,08 mEq/L iken bu değer altıncı ayda ortalama Na⁺ ve Cl⁻ için sırasıyla 140,08 mEq/L ve 102,72 mEq/L olarak hesaplanmıştır. Altı aylık periyotta hastalar arasında ölçülen minimum değerler ilk ölçümde Na⁺ ve Cl⁻ için sırasıyla 126,00 mEq/L ve 95,00 mEq/L iken ölçülen ilk maksimum değerler iki elektrolit için sırasıyla 148,00 mEq/L ve 112,00 mEq/L şeklinde ölçülmüştür. Altıncı ayın ölçümünde Na⁺ ve Cl⁻ için minimum değerler sırasıyla 132,00 mEq/L ve 97,00 mEq/L iken maksimum değerler sırasıyla 148,00 mEq/L ve 108,00 mEq/L şeklinde saptanmıştır (**Grafik 4.5.**).

Standart hata oranı her iki farklı zamandaki ölçüm için de ayrıca hesaplanmış ve oldukça düşük gözlemlenmiştir (**Grafik 4.5.**).



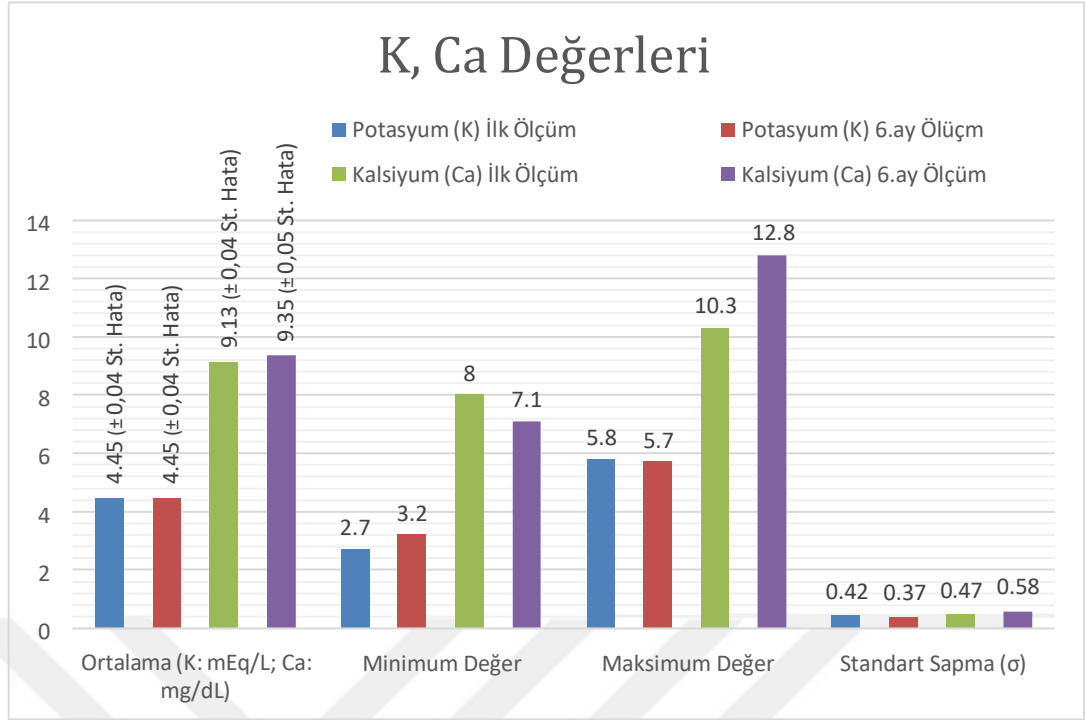
Grafik 4.5. 6 Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Na⁺ ve Cl⁻ Değişimleri

4.6. K⁺ ve Ca⁺² Değerleri

İki kez ölçüm yapılan ve ortalaması alınan K⁺ ve Ca⁺² değerleri ve altı ay sonraki konsantrasyon değişimleri incelenmiştir (**Grafik 4.6.**).

Ortalama K⁺ ve Ca⁺² değerleri hastaların pregabalin kullanmaya başlamasıyla birlikte alınan ilk ölçümde ortalama 4,45 mEq/L ve 9,13 mg/dL iken bu değer altıncı ayda K⁺ için değişmemiş ve Ca⁺² için 9,35 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Altı aylık periyotta hastalar arasında ölçülen minimum değerler ilk ölçümde K⁺ ve Ca⁺² için sırasıyla 2,70 mEq/L ve 8,00 mg/dL iken ölçülen ilk maksimum değerler iki elektrolit için sırasıyla 5,80 mEq/L ve 10,30 mg/dL şeklinde ölçülmüştür. Altıncı ayın ölçümünde K⁺ ve Ca⁺² için minimum değerler sırasıyla 3,20 mEq/L ve 7,10 mg/dL iken maksimum değerler sırasıyla 5,70 mEq/L ve 12,80 mg/dL şeklinde saptanmıştır (**Grafik 4.6.**).

Standart hata oranı her iki farklı zamandaki ölçüm için de ayrıca hesaplanmış ve oldukça düşük gözlemlenmiştir (**Grafik 4.6.**).



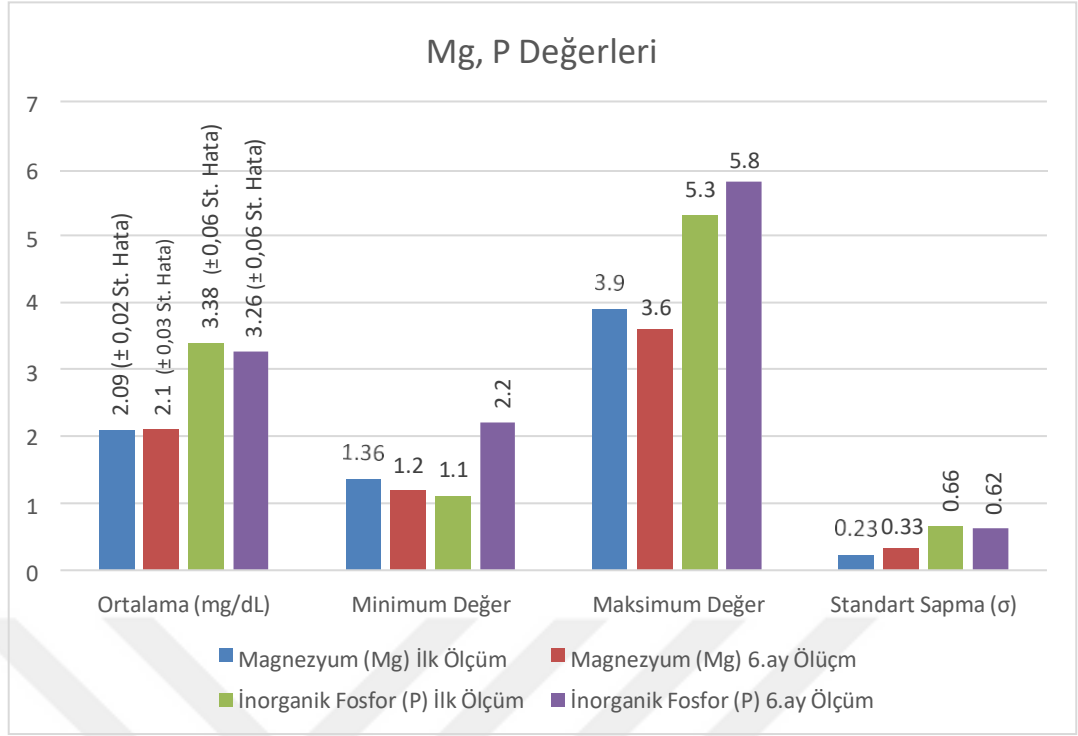
Grafik 4.6. 6 Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı K⁺ve Ca⁺² Değişimleri

4.7. Mg⁺² ve P⁺³ Değerleri

Altı aylık periyotlarda iki kez yapılan ve aritmetik ortalaması alınan Mg⁺² ve P⁺³ değerleri ve altı ay sonraki konsantrasyon değişimleri incelenmiştir (**Grafik 4.7.**).

Ortalama Mg⁺² ve P⁺³ değerleri hastaların pregabalın kullanmaya başlamasıyla birlikte alınan ilk ölçümde ortalama 2,09 mg/dL ve 3,38 mg/dL iken bu değer altıncı ayda sırasıyla 2,10 mg/dL ve 3,26 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Altı aylık periyotta hastalar arasında ölçülen minimum değerler ilk ölçümde Mg⁺² ve P⁺³ için sırasıyla 1,36 mg/dL ve 1,10 mg/dL iken ölçülen ilk maksimum değerler iki elektrolit için sırasıyla 3,9 mg/dL ve 5,30 mg/dL şeklinde ölçülmüştür. Altıncı ayın ölçümünde Mg⁺² ve P⁺³ için minimum değerler sırasıyla 1,20 mg/dL ve 2,20 mg/dL iken maksimum değerler sırasıyla 3,60 mg/dL ve 5,80 mg/dL şeklinde saptanmıştır (**Grafik 4.7.**).

Standart hata oranı her iki farklı zamandaki ölçüm için de ayrıca hesaplanmış ve oldukça düşük gözlemlenmiştir (**Grafik 4.7.**).



Grafik 4.7. 6 Aylık Periyottaki İki Ölçüme Dayalı Mg^{+2} ve P^{+3} Değişimleri

4.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 21 programı kullanılmıştır. Veri çeşidimiz sayısal olup, her bir kategori için iki gruptan oluşmaktadır. Verimizin her bir kategori için normal dağıldığını göstermek için %95 güven aralığında (CI) Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirmeleri yapıldı. Üre ve ürik asit dışında değerlerimizin istatistiksel değerlendirmeler neticesinde normal dağılım gösterdiği belirlendi.

Tüm değişkenlerimiz bağımlı ve sekiz farklı kategori normal dağılım gösteriyor olup birinci ve ikinci ölçümler olarak değişim tespitinde kullanılacağından eşleştirilmiş T-testi yöntemi istatistiksel metodumuz olarak belirlenmiştir.

Eşleştirilmiş T-testi neticesinde hesaplanan p değerleri her bir kıyaslama için verilmiş, üre ve ürik asit dışında her bir parametre için $p > 0.05$ bulunmuştur. Üre ve ürik asit kıyaslamalarında $p < 0.05$ bulunmuştur. T-testi uygulanmadan önce yapılan normal dağılım analizlerinde, üre ve ürik asit parametrelerinin normal dağılım göstermediği saptanmış olup farklı bir istatistiksel yöntem uygulanmamış ve ortalama değerleri kıyaslanmıştır (Şekil 2.11.).

Paired Samples Test									
	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)	
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
				Lower	Upper				
Pair 1	tedavi öncesi kan glomeruler filtrasyon hızı - tedavi sonrası 6.ay kan glomeruler filtrasyon hızı	1,42454	14,08604	1,43022	-1,41443	4,26350	,996	96	,322
Pair 2	tedavi öncesi kan üre düzeyi - tedavi sonrası 6. ay kan üre değeri	-2,40309	8,43180	,85612	-4,10248	-,70371	-2,807	96	,006
Pair 3	tedavi öncesi kan kreatinin düzeyi - tedavi sonrası 6.ay kan kreatinin değeri	-,01124	,14118	,01433	-,03969	,01722	-,784	96	,435
Pair 4	tedavi öncesi kan ürik asit düzeyi - tedavi sonrası 6. ay kan ürik asit değeri	-,33887	1,04506	,10611	-,54949	-,12824	-3,194	96	,002
Pair 5	tedavi öncesi kan sodyum düzeyi - tedavi sonrası 6. ay kan sodyum değeri	-,37113	3,20910	,32583	-1,01791	,27564	-1,139	96	,258
Pair 6	tedavi öncesi kan klor düzeyi - tedavi sonrası 6. ay kan klor değeri	,35876	3,47274	,35260	-,34115	1,05868	1,017	96	,311
Pair 7	tedavi öncesi kan potasyum düzeyi - tedavi sonrası 6.ay kan potasyum düzeyi	,00722	,41970	,04261	-,07737	,09180	,169	96	,866
Pair 8	tedavi öncesi kan kalsiyum düzeyi - tedavi sonrası 6.ay kan kalsiyum düzeyi	,00103	,71237	,07233	-,14254	,14461	,014	96	,989
Pair 9	tedavi öncesi kan magnezyum düzeyi - tedavi sonrası 6. ay kan magnezyum düzeyi	-,01237	,24964	,02535	-,06268	,03794	-,488	96	,627
Pair 10	tedavi öncesi kan fosfor düzeyi - tedavi sonrası 6. ay kan fosfor düzeyi	,11732	,69388	,07045	-,02253	,25717	1,665	96	,099

Şekil 2.11. Eşleştirilmiş T-testi Değerlendirmesi

Eşleştirilmiş T-testi neticesinde pregabalin tedavisi öncesi ve sonrası GFR değişim karşılaştırmasında $p=0.322$, kan kreatinin değerleri karşılaştırmasında $p=0.435$, kan sodyum değerleri karşılaştırmasında $p=0.258$, kan klor değerleri karşılaştırmasında $p=0.311$, kan potasyum değerleri karşılaştırmasında $p=0.866$, kan kalsiyum değerleri karşılaştırmasında $p=0.989$, kan magnezyum değerleri karşılaştırmasında $p=0.627$, kan fosfor değerleri karşılaştırmasında $p=0.099$ şeklinde bulunmuştur. Belirtilen test kapsamında $p>0,05$ olan bu değerlerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirlenmiştir.

	Standart Sapma 1. Ay	Standart Sapma 6. Ay	P Değerleri	P<0,05	P>0,05
GFR	21.77	17.30	0.322	-	+
Üre	9.62	10.51	0.006	+	-
Ürik Asit	1.22	1.37	0.002	+	-
Kreatinin	0.22	0.20	0.435	-	+
Na	2.82	2.70	0.258	-	+
Cl	3.08	2.64	0.311	-	+
K	0.42	0.37	0.866	-	+
Ca	0.47	0.58	0.989	-	+
Mg	0.23	0.33	0.627	-	+
P	0.66	0.62	0.099	-	+

Tablo 2.3. Standart Sapma ve P Değerleri

5. TARTIŞMA

GFR böbrek fonksiyonunun standart bir ölçüsüdür ve glomerulus içinden serbestçe filtrelenen molekülün klirensi ölçülerek belirlenmektedir. Yaş ve cinsiyet arasında belirgin bir fark görülmemekte ancak az da olsa erkeklerde daha yüksek gözlemlenmektedir (Smith 1953). Böbrek yetmezliğinin erken tespiti, hastalığın progresyonunu önleyebilecek ya da geciktirebilecek ve olumsuz sonuç riskini azaltabilecek önlemlerin kullanımını kolaylaştırmak adına çok önemlidir (Johnson 2004). GFR, sağlıklı veya hastalıklı bireylerde böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilir (Stevens ve ark. 2006).

Genel referans aralığı 20 yaş aralığından başlayarak ortalama normal değerler erkekler ve kadınlar için 90 mL/min/1,73 m² olarak belirlenmiştir. 80'li yaşlarda ise bu ortalama değer erkekler için 68 mL/min/1,73 m² kadınlar için 49 mL/min/1,73m² olarak belirlenmiştir. Ortalama normal GFR değeri ise genel itibariyle 60-120 mL/min/1,73 m² aralığında belirlenmiştir (Fenton ve ark. 2018).

GFR ortalamalarına bakıldığında ve çalışma grubumuzun yaş ortalaması düşünüldüğünde, literatürde verilmiş diğer GFR değerleriyle uyumluluğu göz önünde bulundurularak pregabalin kullanımının GFR üzerinde hem kantitatif hem de istatistiksel anlamlı bir etkisi olduğu gözlemlenmemiştir.

Üre insan vücudunda nitrojen metabolizmasının son ürünüdür ve renal olarak atılımı sağlanır. Ancak böbrekler bu işlevi eksiksiz bir şekilde yerine getiremezse vücutta toksik etki oluşturan üre birikimi ortaya çıkar. Ortalama 100 mL kanda 50 mg'dan daha az miktarda üre olması normal seviye olarak belirlenmiştir. Yine de her laboratuvarın referans aralığı farklı olmakla beraber yapılan laboratuvar testlerinde normal üre değeri 10-40 mg/dL arasında kabul görmektedir. Çalışmamıza dâhil edilmiş hastalardan elde edilen üre değerleri ortalamaları bu referans aralığı içerisinde gözlemlenmiştir. Bu yüzden pregabalinin üre üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını, dolayısıyla böbrek fonksiyonları açısından üre belirtecinde anlamlı bir fark yaratmadığını ifade edebiliriz.

Ürik asit, ksantin dehidrojenaz veya ksantin oksidazın etkisi ile pürin metabolizmasının son ürünüdür. Kanda bulunur ve idrarda atılır. Normal kan ürik asit seviyeleri kadın yetişkinlerde 2,4-6,0 mg/dL, erkek yetişkinlerde ise 3,4-7,0 mg/dL arasında değişmekte olup cinsiyete göre farklılıklar nadir durumlarda

tesbit edilmiştir. 1950’li yıllardan beri yapılan çalışmalarda yüksek serum ürik asit seviyesinin hipertansiyon, ateroskleroz, vasküler patolojiler, hiperinsülinemi ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuş ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (Iseki ve ark. 2001).

Pregabalin ağızdan iyi emilir, biyoyararlanımı %90’dan fazladır ve hepatik metabolizma olmadan tamamen idrarla atılır. KBY veya kronikleşmemiş renal yetmezliği olan çok az hastada pregabalin toksisitesi bildirilmiştir. Bildirilen vakalarda, özellikle hemodiyaliz gören olgularda nadir de olsa nörotoksite bildirilmiştir ve dozaj ayarlamalarıyla bu durumun önüne geçilebileceği görülmüştür. Bu nedenle, bu ilacı KBY hastalarında kullanırken dikkatli davranılmalı ve dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır (Lee ve ark. 2011).

6 aylık periyotta hesaplanan ortalama değerler göz önünde bulundurulduğunda retrospektif çalışma sonuçlarımız literatürün sunduğu değer aralıklarındadır ve bu durum pregabalin kullanımının KBY’den etkilenmemiş hastalarda, renal fonksiyon belirteçlerinden biri olan ürik asit üzerinde herhangi bir etkisi bulunmadığını göstermektedir.

Plazma kreatinin düzeyi, anlamlı nefropatinin varlığına rağmen değeri normal aralıkta olabileceğinden, böbrek fonksiyonunun tek başına güvenilir bir ölçüsü değildir. Kreatinin, GFR’yi ölçmek için ideal bir endojen maddedir. Plazma kreatinini iskelet kasındaki kreatinin ve fosfokreatinin metabolizmasının bir ürünüdür. Stabil böbrek fonksiyonu olan kişilerde serum kreatinin düzeyleri genellikle sabittir. Kreatinin glomerulusta serbestçe filtrelenir ve reabsorpsiyon gerçekleşmez. İlerlemiş böbrek yetmezliğinde, kreatininin sistemden atılım seviyesinde artış görülür ve serum değerlerinde yükselme beklenir (Traynor ve ark. 2006). Plazma kreatinin seviyesi genel referans aralığı 0,6 mg/dL ve 1,3 mg/dL olarak belirlenmiştir.

Çalışmada hesaplanmış ortalama kreatinin değerleri sonuçları literatürün sunduğu değer aralıklarındadır ve bu durum pregabalin kullanımının 6 aylık periyotta ölçülen değerlerine bakıldığında anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermektedir. Gözlemlenmiş maksimum değerlerin diyetle ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.

Böbrekler, elektrolitleri ve suyu kandan süzerek, bir kısmını kana geri vererek ve fazlalığı idrar ile dışarı atarak elektrolit konsantrasyonlarını korumaya yardımcı olur. Böylece, böbrekler günlük tüketim ile elektrolit ve su atılımı arasında bir denge kurmaya yardımcı olur. Serum elektrolitleri tek başına böbrek fonksiyonunu değerlendirmekte yeterli olmayıp diğer böbrek fonksiyonuna ilişkin belirteçler ile karşılaştırıldığında anlamlı hale gelmektedir (Hill 1990).

Serum elektrolitlerinden Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} ve P^{+3} için literatürde verilmiş referans aralıkları ile mevcut çalışmanın ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Shrimanker ve Bhattarai 2020).

Oral biyoyararlanım ayarlamalarında, pregabalin plazma klirensi temel olarak böbrek klirensine eşdeğerdir, bu da pregabalinin neredeyse 0'a yakın nonrenal eliminasyona uğradığını gösterir. Pregabalin, kullanım kolaylığı öneren öngörülebilir farmakokinetik özellikler gösterir. Pregabalin renal olarak elimine edildiğinden, böbrek fonksiyonu farmakokinetiğini etkiler (Bockbrader ve ark. 2010). Bu bilgiler ışığında retrospektif olarak incelediğimiz, çeşitli dozlarda pregabalin kullanan farklı tanılara sahip hastaların 6 aylık ölçümlerinin değerlendirilmesi neticesinde normal böbrek fonksiyonlarını koruduklarını görmekteyiz ve bu da pregabalinin eliminasyonunun neredeyse tamamının renal olması bilgisiyle uyumludur. Herhangi bir zamanda oluşan renal yetmezlik bu ilacın kullanımı sırasındaki etkinliğini, eliminasyonunu ve atılımını etkileyecektir. Dolayısıyla çalışmamızda pregabalin kullanımının maddelerin klirenslerinin ve serum değerlerinin ölçülmesi sonucunda böbrek fonksiyonları üzerinde advers bir etkide bulunmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamız süresince hasta epikriz ve kartları taranırken saptanan 3 hastanın çok düşük GFR'si bu hastaların olası bir KBY gelişmiş olabileceği düşüncesiyle istatistiksel değerlendirmelere katılmamıştır, fakat ortalama değerlerde herhangi bir fark yaratmamıştır.

Üre ve ürik asit hariç, her bir kategori için yapılan istatistiksel analizler neticesinde $p > 0.05$ şeklinde bulunduğundan 'Pregabalin kullanımı renal fonksiyon belirteçleri olan GFR, kreatinin, Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} ve P^{+3} açısından değişim yaratmaktadır' hipotezimiz reddedilmektedir ve bu veri setleri açısından istatistiksel

anlamalı bir fark da bulunamamıştır. Üre ve ürik asit için gözlemlenen $p < 0.05$ değerinin nedeni ise bu değerlerin münferit olarak çok yüksek ve çok düşük gözlemlenen iki değeri olması ve verinin normal dağılım göstermemesi olarak düşünülmüştür.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya dahil edilen pregabalin kullanan erişkin hasta grubunda, renal fonksiyon değerlerinin belirteçleri olan GFR, kreatinin, üre, ürik asit ve serum elektrolitleri olan; Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ ve P³⁺ konsantrasyonlarının ortalamaları retrospektif olarak incelenmiştir. Literatürde de uyumlu olarak dahil elde ettiğimiz renal fonksiyon değerleri belli referans aralıkları arasında normal dağılım göstermektedir.

Ayrıca bu çalışma pregabalinin diğer organlar üzerindeki etkilerinin, incelenecek organların fonksiyonel belirteçlerinin de retrospektif olarak değerlendirilerek, bunlar üzerindeki etkilerinin araştırılmasına ön ayak olabilecek niteliktedir.

Dahil edilen hasta grubunun heterojen olması ve hasta sayısının genel organ fonksiyonu değerlendirmesi için yeterli olması sayesinde, bu retrospektif tarama ile birlikte; pregabalinin böbrek fonksiyonunu anlamlı düzeyde değiştirecek bir etkisi olmadığı gözlemlenmiş olup, prospektif olarak planlanan veya planlanacak yeni çalışmalar için zemin oluşturduğu düşünülebilir.

Sadece pregabalin için değil, toksisite ve advers etki açısından tüm ilaçların renal etkilerinin retrospektif taramalarla gözlemlenmesi faydalı olabilir. Böylece ilaç araştırma ve geliştirme kurumlarına yararı olabilecek bilgiler sağlanarak, disiplinler arası yaklaşımlarla birlikte ilaç güvenilirliği artırılabilir.

7. KAYNAKLAR

- Ammirati AL. 2020. "Chronic kidney disease". *Revista da Associacao Medica Brasileira*.
- Bagshaw SM, Gibney RTN. 2008. "Conventional markers of kidney function". *Critical Care Medicine*.
- Ben-Menachem E. 2004. "Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice". *Epilepsia*.
- Berend K, Hulsteijn LH ve Gans RO. 2012. "Chloride: The queen of electrolytes?" *European Journal of Internal Medicine*.
- Blaine J, Michel C, ve Moshe L. 2015. "Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis". *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.
- Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alwey CW, Busch JA, Randinits EJ, Corrigan BW, Haig GM. 2010. "Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers". *Journal of Clinical Pharmacology*.
- Bourke E, ve Yanagawa N. 1993. "Assessment of hyperphosphatemia and hypophosphatemia". *Clinics in Laboratory Medicine*.
- Carlström M, Wilcox CS, ve Arendshorst WJ. 2015. "Renal autoregulation in health and disease". *Physiological Reviews*.
- Carone FA, Peterson DR, Oparil S ve Pullman TN. 1979. "Renal tubular transport and catabolism of proteins and peptides". *Kidney International*.
- Cooper MS, Gittoes NJL. 2008. "Diagnosis and Management of Hypocalcaemia". *BMJ (Clinical research ed.)* 336(7656): 1298–1302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18535072>.
- Dibona GF, Kopp UC. 1997. "Neural control of renal function". *Physiological Reviews*. Dibona, Gerald F. 1982. "The functions of the renal nerves BT - Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Volume 94: Volume: 94". Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 75–181. <https://doi.org/10.1007/BFb0031333>.
- Dworkin RH, Kirkpatrick P. 2005. "Pregabalin". *Nature Reviews Drug Discovery* 4(6):455–56. <https://doi.org/10.1038/nrd1756>.
- Eaton DC, Pooler JP. 2009. *Medicine Vander's Renal Physiology*.
- Bourke E, Delaney V. 1993. "Assessment of Hypocalcemia and Hypercalcemia". *Clinics in Laboratory Medicine* 13(1): 157–81. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271218304682>.
- Ellison DH, Andrew ST, Gerardo G. 2016. "Potassium and Its Discontents: New Insight, New Treatments". *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 27(4): 981–89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510885>.
- Fenton A, Montgomery E, Nightingale P. 2018. "Glomerular Filtration Rate: New Age- and Gender-Specific Reference Ranges and Thresholds for Living Kidney Donation". *BMC nephrology* 19(1): 336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30466393>.
- Ganong WF. 2018. *Ganong's review of medical physiology W. F. Ganong - Review of Medical Physiology*.
- Garcia ER. 2011. "Renal physiology". *Essential Clinical Anesthesia*.
- Gumz ML, Lawrence R, Charles SW. 2015. "An Integrated View of Potassium Homeostasis". *The New England journal of medicine* 373(1): 60–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132942>.
- Hall JE, Editör; Prof. Dr. Berrak Ç. Yeğen, Prof. Dr. İnci Alican, Prof. Dr. Zeynep Solakoğlu 2017. "Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji". Güneş Tıp Kitapevi 13. Baskı.
- Hashizume N, Miko M. 1990. "An Analysis of Hypermagnesemia and Hypomagnesemia". *Japanese Journal of Medicine*.
- Leighton HL. 1990. "Body Composition, Normal Electrolyte Concentrations, and the Maintenance of Normal Volume, Tonicity, and Acid-Base Metabolism". *Pediatric Clinics of North America* 37(2): 241–56. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395516368651>.

- Iseki, K, Iseki C, Kinjo K. 2001. "Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects". *Hypertension Research*.
- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. 2012. "Magnesium Basics". *Clinical kidney journal* 5(Suppl 1): i3–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069819>.
- Jha V, Garcia GG. 2013. "Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives". *The Lancet*.
- Johnson DW. 2004. "Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency". *Internal Medicine Journal* 34(1-2): 50–57. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2004.t01-6-x>.
- Jung YJ, Lee DY, Kim HW, Park HS, Kim B. 2016. "A case report of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone induced by pregabalin". *Electrolyte and Blood Pressure*.
- Kaissling B, Dørup J. 1995. "Functional Anatomy of the Kidney BT - Diuretics". ed. Rainer F Greger, H Knauf, ve E Mutschler. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1–66. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79565-7_1.
- Kavoussi R. 2006. "Pregabalin: From molecule to medicine". *European Neuropsychopharmacology*.
- Soo Wan K. 2006. "Hypernatemia: Successful treatment". *Electrolyte and Blood Pressure*.
- Dong WL, Lee HJ, Kim HJ, Chang SE, Park DJ. 2011. "Two Cases of Pregabalin Neurotoxicity in Chronic Kidney Disease. Patients". *NDT plus* 4(2): 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25984138>.
- Lote CJ. 2013. Principles of Renal Physiology *Principles of renal physiology*.
- Marieb EN, Katja H. 2007. <http://www.pharmatips.in/> Human anatomy & physiology.
- Matovinović MS. 2009. "1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases." *EJIFCC*.
- Moe SM. 2008. "Disorders Involving Calcium, Phosphorus, and Magnesium". *Primary Care -Clinics in Office Practice*.
- Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S. 2009. "Pregabalin for acute and chronic pain in adults". *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Morrison G. 1990. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations *Serum Chloride*.
- Naidoo S, Meyers AM. 2015. "Drugs and the kidney". *South African Medical Journal*.
- Nielsen S, Kwon TH, Fenton RA, Prætorious J. 2012. "Anatomy of the Kidney". *Brenner and Rector's the Kidney*.
- Pallone T, Edwards LA, Mattson DL. 2012. "Renal medullary circulation". *Comprehensive Physiology*.
- Palmer, LG, VSchnermann J. 2015. "Integrated Control of Na Transport along the Nephron". *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 10(4): 676–87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25098598>.
- Perucca E. 2006. "Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs". *British Journal of Clinical Pharmacology*.
- Selak I. 2001. "Pregabalin (Pfizer)". *Current opinion in investigational drugs (London, England:2000)* 2(6): 828—34. <http://europepmc.org/abstract/MED/11572665>.
- Sembulingam P. 2012. Essentials of Medical Physiology *Essentials of Medical Physiology*.
- Sinha N. 2010. "Pregabalin". *The Essence of Analgesia and Analgesics*.
- Smith HW. 1953. "COMPARATIVE PHYSIOLOGY OF THE KIDNEY". *Journal of the American Medical Association* 153(17): 1512–14. <https://doi.org/10.1001/jama.1953.02940340014005>.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, ve Levey AS. 2006. "Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate". *New England Journal of Medicine*.
- Stockand, JD. 2010. "Vasopressin regulation of renal sodium excretion". *Kidney International*.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. 2010. Psychiatria Danubina *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*.
- Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. 2006. "How to Measure Renal Function in Clinical Practice". *BMJ (Clinical research ed.)* 333(7571): 733–37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17023465>.

- Triplitt CL. 2012. "Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation." *The American journal of managed care*.
- Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML ve Hostetter TH. 2012. "Treatment of chronic kidney disease". *Kidney International*.
- Turner, JJO. 2017. "Hypercalcaemia - Presentation and Management". *Clinical medicine(London, England)* 17(3): 270–73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572230>.
- Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhaawan P, Jeon YH, Christakos S. 2016. "Vitamin D, Calcium Homeostasis and Aging". *Bone research* 4:16041. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27790378>.
- Verkman AS, Song Y. 2006. "Aquaporins". *Encyclopedia of Respiratory Medicine, Four-Volume Set*.
- Viera AJ, Wouk N. 2015. "Potassium disorders: Hypokalemia and hyperkalemia". *American Family Physician*.
- Wallace K. 2008. "Renal physiology". *Update in Anaesthesia*.
- Yamanoğlu T. 2015. Pregabalin ile Morfin Arasındaki Etkileşmenin Kronofarmakolojisi (Doktora Tezi), Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Yang HC, Yiqin Z, ve Agnes BF. 2010. "Models of chronic kidney disease". *Drug Discovery Today: Disease Models*.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ahmet Can	Soyadı	Günay
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
E-Mail		Uyruğu	T. C.

Eğitim Düzeyi

	Eğitim Aldığı Kurum	Bölüm	Eğitim Yılı
Lise	Ankara Fen Lisesi	Matematik-Fen (Sayısal)	2005-2009
Lisans	Afyon Kocatepe Üniversitesi	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	2011-2015

Çalışma Durumu

GÖREV	KURUM	YIL
Fizyoterapist	Karaman Anadolu Sevgi Yumağı Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	2015-2018
Fizyoterapist	Özel Manisa Gediz Tıp Merkezi	2018-Halen

9. EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:84

Toplantı Tarihi: 01 Mart 2019

Karar Sayısı:2019/1747;Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Leyla AYDIN' ın **"Pregabalin etken maddesinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin incelenmesi"** başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 26.02.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, retrospektif yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Leyla AYDIN' ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.
Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Leyla AYDIN
Yardımcı Araştırmacılar: Ahmet Can GÜNAY, Dr. Merve AKGÜL GÜNAY

