

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. HALUK KİPER

**AKUT TUBULER NEKROZ PROFLAKSİSİNDE
POSTİSKEMİK SİSTEMİK PROSTAGLANDİN E₁'İN ETKİSİ
(Deneysel Çalışma)**

UZMANLIK TEZİ

Dr. A. SERDAR BATUM /

ESKİŞEHİR-1988

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	28-31
BULGULAR.....	32-54
TARTIŞMA.....	55-82
SONUÇ.....	83-84
ÖZET.....	85
KAYNAKLAR.....	86-98

GİRİŞ

Transplantasyondan sonra kadavra böbreklerinin %30-60 ında, canlı donör böbreklerinin ise %10 kadarında akut tubuler nekroz geliştiği gösterilmiştir^{1,2,3,4,5}. Böbrek transplantasyonu sonrasında görülen akut tubuler nekrozun en önemli nedeni, böbreğin çıkarılması sırasında meydana gelen iskemidir. Akut tubuler nekrozun fizyopatolojisi tam aydınlatılamamış olup bu konuda değişik görüşler mevcuttur. Bir kısım çalışmada, akut böbrek yetmezliğinin hem iskemik hem de nefrotoksik formlarında renal kortikal kan akımında azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Renal kortikal kan akımındaki bu azalmanın nedeni, muhtemelen şiddetli renal kortikal vazokonstriksiyon ve kan akımının redistribüsyonudur¹. Bu nedenle böbreğin iskemiden korunması, renal kortikal kan akımının ve glomeruler filtrasyonun devamının sağlanmasında vazokonstriksiyonun önlenmesi esas gibi görünmektedir. Bunun içindir ki, böbrek yetmezliği tedavisindeki yaklaşımlardan biri de, renal vasküler yatak üzerine spesifik etkili olan vazodilatör ajanların sistemik kullanımınıdır^{1,6}. Vasküler düz kaslar üzerine direkt etkili olan potent vazodilatörlerden E serisi prostaglandinler, renal vasküler yatak üzerinde de spesifik etki gösterdiklerinden, bu ajanların renal hemodinamik değişikliklerde de etkili olmaları beklenir^{6,7}.

Tromboksan sentetaz inhibitörlerinin, sıçanlarda iskemiye bağlı akut tubuler nekrozu önledikleri gösterilmiştir. Bu etkinin, vazodilatör prosta-

glandinlerin endojen yapımının stimüle olmasına bağlı olduğu düşünölmektedir 1,6.

Bu alışma, endojen prostanoid sentezi, bir siklooksijenaz inhibitörü olan İbuprofenle inhibe edilen köpeklerde, vazodilatör prostaglandin E₁ (PGE₁)'in postiskemik, sistemik infüzyonunun, renal iskemideki koruyucu rolünü incelemek amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Akut böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarında azalma ve buna bağlı olarak sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesiyle birlikte azotlu ürünlerin atılmasında bozulmayla karakterli bir klinik sendromdur. Daha önceki dönemlerde, bu klinik antitenin en önemli özelliğinin oligüri olduğu düşünülmekteyken bugün, nonoligürik akut böbrek yetmezliğinin de sıklıkla oluşabileceği bilinmektedir^{8,9}. Hastanede yatan popülasyonun %5 kadarında, hastanede yattıkları süre içinde, bir dereceye kadar akut böbrek yetmezliği gelişmektedir^{9,10}. Medikal tedavide alınan bunca mesafeye rağmen, mortalite oranı halen %40-100 arasında değişmekte ve günümüzde de klinisyenler için önemli bir problem oluşturmaktadır^{9,11}.

Akut böbrek yetmezliğinin diğer klinik antiteler arasında ayrı bir yeri vardır. Şöyle ki; akut böbrek yetmezliği, esansiyel bir organın fonksiyonlarının tamamen durduğu, iyileşmenin gerçekleşip organ fonksiyonlarının geriye dönüşüne kadar geçen süre içinde hayatı devam ettirmek için medikal yardım imkanının bulunduğu tek durumdur.

Özellikle son 10 yıl içinde akut böbrek yetmezliğinin fizyopatolojisi araştırmacıların büyük ilgisini çekmiştir^{12,13,14}. Renal travmayı takiben glomeruler filtrasyon hızının aniden durmasının hangi mekanizmayla oluştuğunu ortaya koymak amacıyla deney hayvanları ve insanlarda çok sayıda çalışmalar yapılmıştır.

Akut böbrek yetmezliğinin etiolojisinde yer alan değişik faktörler üç grup altında toplanabilirler; prerenal, renal ve postrenal. Prerenal azotemi terimi, gerçek volüm azalması ya da efektif sirkülatuar volüm azalması nedeniyle böbreğin hipoperfüzyonu durumunu ifade eder (Tablo I). Her iki durumda da böbrek benzer cevaplar verir.

Tablo I: PRERENAL AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENLERİ

<u>Neden</u>	<u>Örnek</u>
EFFEKTİF SİRKÜLATUAR VOLÜM AZALMASI	
- Total Vücut Sıvısı Azalması	
Hemoraji	
Gastrointestinal kayıplar	Kusma, diare
Böbrekten kayıplar	Diüretikler, tuz kaybettiren nefritler
Deriden kayıplar	Yanıklar, terleme
- Volüm Redistribüsyonu	
Üçüncü boşluğa sıvı kaybı	Peritonitler, asit, pankreatitler, hipoalbuminemi
Vasküler kapasite artımı	Sepsis, anafilaksi
KARDİAK OUTPUTUN AZALMASI	
- Sol yetmezlik	KKY, kardiomyopati
- Sağ yetmezlik	Pulmoner embolizm
- Valvüler kalp hastalığı	
- Perikardit, tamponad	
RENAL VASKÜLER HASTALIK	

Tablo II: AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNİN İNTRİNSİK RENAL NEDENLERİ

<u>Neden</u>	<u>Örnek</u>
GLOMERULER	
Primer	Poststreptokokkal, rapidly progressive glomerulonefrit
Sistemik hastalığa sekonder	Sistemik lupus eritematosis, vas-külitis, endokarditis
TUBULOİNERSTİSYEL	
İskemik	Akut tubuler nekroz
Nefrotoksin	Aminoglikozidler, radiokontrast maddeler, pigment, karbon tetra-klorid, methoxyflurane
Allerjik interstisyel nefrit	İlaca bağlı nefritler
İnterstisyel nefrit	İmmün kompleks
Metabolik toksinler	Ürik asit, kalsiyum
Ağır metaller	Cis-platinum
VASKÜLER	
Atheroembolik	
Küçük damar	Skleroderma, malign hipertansiyon, dissemine intravasküler koagülas-yon, trombotik trombositopenik purpura

Renal parankime ait glomerül, tubul, interstisyum ya da damarlarla ilgili bozukluklar böbreğin en çok etkilendiği durumlardır (Tablo II). Tubuler hücre nekrozuna yol açan ve bu nedenle akut tubuler nekroz (ATN) olarak isimlendirilen akut iskemi de bu gruba girer. Postrenal nedenlere bağlı olarak gelişen akut böbrek yetmezlikleri ise değişik patolojiler sonucu idrar outputunun kesildiği durumlardır (Tablo III).

Tablo III: POSTRENAL AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENLERİ

ÜRETERAL OBSTRÜKSİYON

Taş
Papiller nekroz
Kristaller (Ürik asit vb.)
Tümörler (İntraüreteral ya da retroperitoneal)
Retroperitoneal fibrosis
Kan pıhtısı

MESANE OBSTRÜKSİYONU

Prostat hipertrofisi ya da malignancyleri
Mesane tümörleri
Fonksiyonel
Mesane dışı tümörler (Serviks vb.)
Taş
Kan pıhtısı

ÜRETRAL OBSTRÜKSİYON

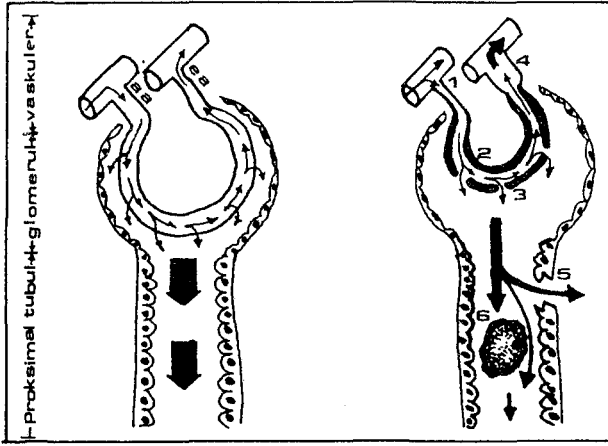
Darlık
Meatal stenoz
Fimosis

Akut böbrek yetmezliği patogenetik olarak üç farklı düzeyden gelişebilir (Şekil-1): 1) Vasküler

2) Nefronal a- Glomeruler

b- Tubuler

Renal fonksiyonların kaybında önemli olan bir mekanizma, afferent arterioldeki plazma akımının azalmasıdır. Bu durumda, glomerulden geçen kan akımı ileri derecede azalır, bu da glomeruler hidrostatik basıncın ve glomeruler filtrasyonun azalmasına neden olur. Elde edilen birçok bulgu, afferent arter vazokonstriksiyonunun önemli bir akut böbrek yetmezliği nedeni olduğunu düşündürmektedir. Deney modellerinde, kardiyak fonksiyonların



Şekil 1: Akut Böbrek Yetmezliğinde Patogenetik Seviyeler

ve arter basıncının normal olmasına rağmen, total renal ve kortikal kan akımlarının ileri derecede azalmış olabileceği gösterilmiştir^{11,15,16}. Travmatizan olayı takiben birkaç saat içinde renal kan akımı azalır ve en azından 24-48 saat süreyle düşük seviyede kalır. İnsanlarda akut böbrek yetmezliğinin başlangıcından kısa bir süre sonra inert gazlar ve renal arteriogramlarla

yapılan çalışmalarda bu mekanizmanın önemi gösterilmiştir. Arteriografik çalışmalarda, renal kortikal sirkülasyonda şiddetli bir azalma, inert gazlarla yapılan çalışmalarla da renal kan akımı azalmasını destekleyen morfolojik gözlemler elde edilmiştir^{11,17}. Bu bulgular, kortikal kan damarlarının nörojenik veya hormonal yolla oluşan vazokonstriksiyonuyla uyumludur. Angiotensin II ya da norepinefrinin deneysel intrarenal infüzyonunun akut böbrek yetmezliğine neden olması da vazokonstrüktör ajanların rolleri olduğu görüşünü desteklemektedir¹⁸.

Üzerinde en çok çalışılmış olan renal vazokonstrüktör mediatörler renin-angiotensin sistemidir. Son 20 yıl içinde renin-angiotensin sisteminin, akut böbrek yetmezliği patogenezindeki rollerinin lehinde ve aleyhinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Akut böbrek yetmezliğinde renin-angiotensin sisteminin etkisi olduğuna dair ilk rapor Goormaghtigh'ten gelmiştir. Goormaghtigh, savaş yaralanması olupta böbrek yetmezliğinden ölen hastalarda juxtaglomeruler hipertrofi gözlediğini bildirmiştir¹⁹. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma renin aktivitesinin yüksek olduğunun gösterilmesi bu hipotezi daha da desteklemiştir. Renin-angiotensin stimüle eden

dehidratasyon, deneysel akut böbrek yetmezliğinin şiddetini arttırır²⁰. Bunun aksine, renin-angiotensin sistemini süprese eden sodyum klorid yüklemesi, deneysel akut böbrek yetmezliğini önler. Ayrıca hayvan modellerinde angiotensin II infüzyonu akut böbrek yetmezliği oluşturabilmektedir. Tüm bu bulgulara diğer bir destek de Powell-Jackson ve arkadaşlarının angiotensin inhibitörleri veya renin antikorları ile angiotensin II oluşumunun inhibisyonunun, akut böbrek yetmezliğinin önlenmesinde başarılı olduğunu göstermeleri olmuştur²⁰.

Bununla birlikte akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde renin-angiotensin sisteminin rolünün bulunmadığını düşündüren çalışmaların sayısı da bir hayli fazladır. Normalde gebelikte ve malign hipertansiyonda plazma angiotensin II seviyeleri çok yüksek olmasına rağmen, bu hastalarda akut böbrek yetmezliğinin rutin olarak gelişmemesi, dolaşımdaki yüksek seviyelerdeki angiotensinin kendisinin akut böbrek yetmezliğine neden olmadığını düşündürmektedir^{11,12,21}. Benzer şekilde sodyum kloridin koruyucu etkisi de değişik şekillerde yorumlanabilmektedir. Zager ve arkadaşlarına göre sodyum kloridin koruyuculuğunda önemli olan, renin-angiotensin sistemi üzerine etkisinden çok nefron başına düşen solüt yükünü arttırmasıdır²². Bundan başka angiotensin converting enzim inhibitörleri, hayvan modellerinde akut böbrek yetmezliğini uniform olarak önlememektedir. Bununla birlikte insanlarda da denenmiş değillerdir. Tüm bu bilgiler bize bugün için, akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde renin-angiotensin sisteminin rolünün tam olarak aydınlanmamış olduğunu düşündürmektedir.

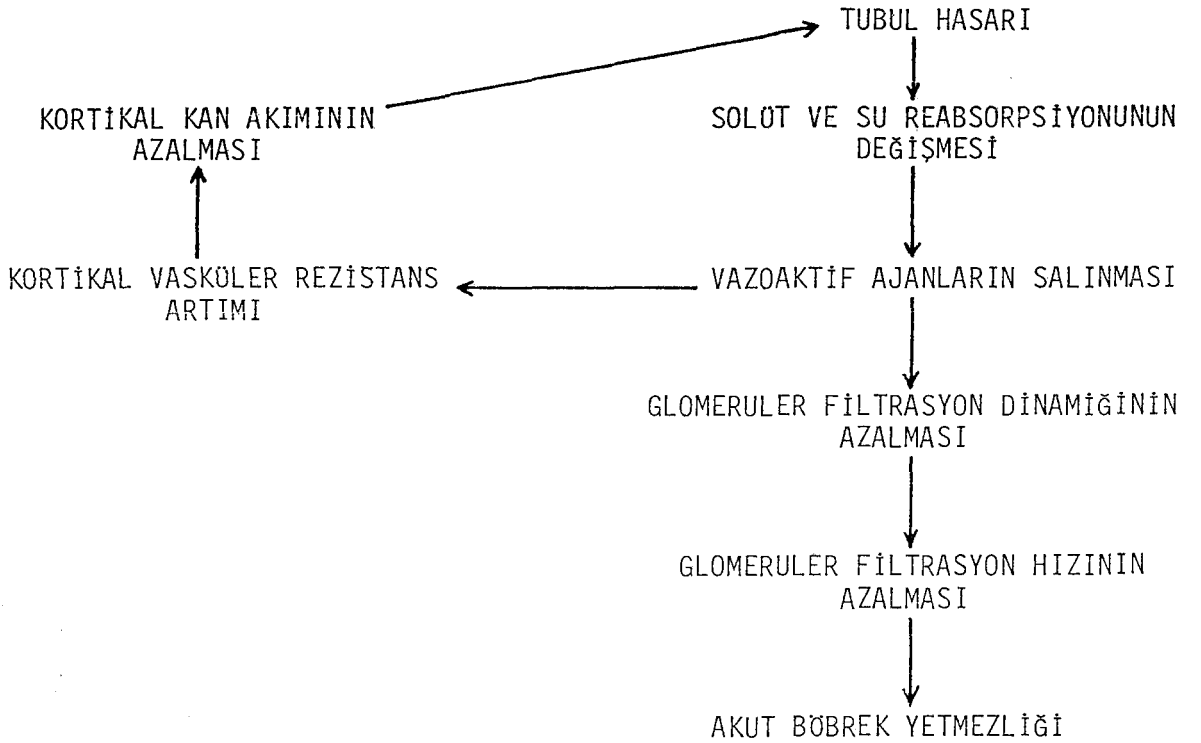
Üzerinde araştırmalar yapılmış olan diğer vazoaaktif bileşikler arasında vazodilatör prostaglandinler ve adenosin de vardır^{12,23,24}. Akut böbrek yetmezliğinin gelişiminde prostaglandinlerin rolü konusu, renin-angiotensin sistemindeki gibi şüphelidir ve üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Son yıllarda çok güçlü bir renal vazokonstrüktör olan adenosinin, akut böbrek yetmezliğine eşlik eden yüksek vasküler dirençte mediatör rolü oynaya-

bileceği iddia edilmektedir. Adenosin, ATP katabolizması sonucunda ortaya çıkan bir bileşik olduğundan, akut böbrek yetmezliğinde varlığı hemodinamik ve metabolik faktörler arasında bir bağlantı sağlayabilir. Renal vazokonstrüksiyondan sorumlu olan spesifik bir ajanın tanımlanamamış olmasına rağmen, özellikle akut renal olayın başlangıcı sırasında hemodinamik faktörlerin rolü olduğu açıktır. Klinik yönden düşünüldüğünde bunlar önemli gözlemlerdir. Örneğin akut renal olayın başladığı böyle bir hastada, renal kan akımı ve renal perfüzyonun arttırılmasına çalışılmalıdır. Gerçekten de iskemik ya da toksik olayın başlamasından önce vazodilatör madde infüzyonu, akut böbrek yetmezliğinin gelişmesini ya tamamen önlemekte ya da fonksiyonel bozukluğun derecesini azaltmaktadır^{12,25}.

Başlangıç fazının aksine, akut böbrek yetmezliğinin idame döneminde renal hemodinamik faktörlerin önemli rolleri görülememiştir. Akut böbrek yetmezliği başladıktan sonra renal kan akımının arttırılması, glomeruler filtrasyon hızını arttırmamakta ve yetmezliğin seyrinde herhangi bir düzelmeye oluşturmamaktadır. Akut böbrek yetmezliğinin başlangıcından sonra potent vazodilatör ajanların verilmesi glomeruler filtrasyon hızında herhangi bir düzelmeye neden olmadığı gibi, hücrel hasarın derecesini de azaltmamaktadır²⁶. İyileşme fazında ise renal kan akımı artışı, glomeruler filtrasyon hızında ve idrar outputundaki artıma paraleldir²⁷. Bu dönemde renal kan akımının azalması, iyileşme hızını olumsuz yönde etkiler. Akut böbrek yetmezliğinde hemodinami Şekil-2'de verilmiştir.

Akut böbrek yetmezliğinin patogeneğinde ikinci yer glomerüldür. Renal glomerül, afferent ve efferent arterioller arasında bulunan özel bir kapiller sistemdir. Burada gerçekleşen filtrasyon, glomerüldeki hidrostatik ve onkotik kuvvetler arasındaki farkı ifade eden Starling kanununa göre meydana gelir. Glomerülün yüzey alanı ile genellikle K_f olarak ifade edilen intrinsik permeabilite özelliği de filtrasyon üzerinde etkili olan faktörlerdir¹¹. Akut böbrek yetmezliğinde, yüzey alanında ya da intrinsik per-

meabilite özelliklerindeki bozukluklar, glomerüler filtrasyonun kaybından sorumlu olabilirler. Hayvanlarda yapılan mikropuncture çalışmalarında, akut böbrek yetmezliğinin bazı formlarında glomerülün azalmış olan filtrasyon özelliğinin, yüzey alanında ya da filtrasyon bariyerinin intrinsik permeabilite özelliğindeki değişikliklere bağlı olabileceği açık bir şekilde gösterilmiştir. Sraer ve arkadaşları, glomerülün angiotensin II gibi hüromoral ajanlara, tüm ebadını ve muhtemelen filtrasyon için mevcut olan yüzey alanını küçültmek şeklinde cevap verebildiğini göstermişlerdir²⁸. Akut böbrek yetmezliğinde, glomerüler ebadın angiotensin ile modülasyonunun normal olmadığı ve bu hastalığın patogenezinde glomerüler kontraktıl fonksiyon bozukluklarının rolünün de olabileceği bildirilmiştir²⁹.



Şekil-2: Akut Böbrek Yetmezliğinde Renal Hemodinami

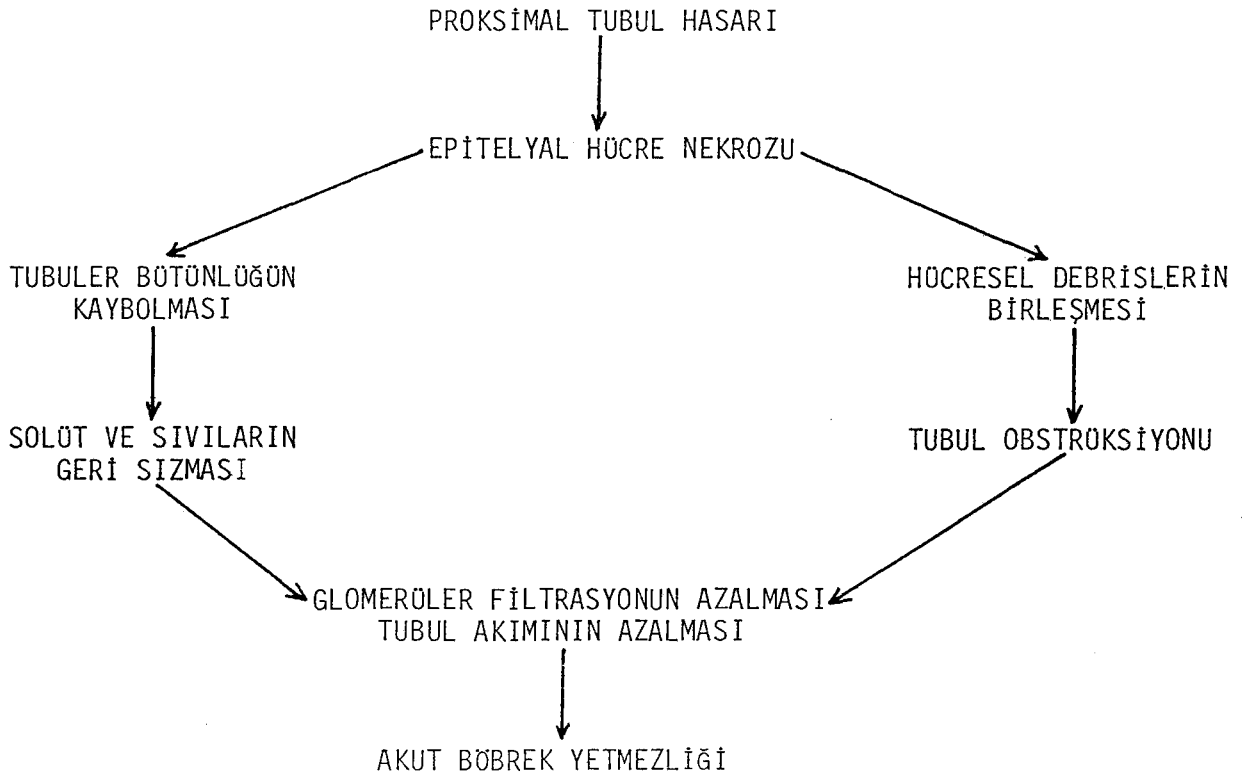
Diğer çalışmalarda, akut böbrek yetmezliğinde, glomerüler epitelyal hücre podositlerinde morfolojik bozuklukların görüldüğü bildirilmiştir³⁰. Postiskemik glomerüllerde epitelyal hücreler düzleşmiş ve meydana getirdikleri ayaksı uzantıların genişlemiş olduğu görülmüştür. Bu da ayaksı uzantıların oluşturduğu kapiller yüzey alanında önemli azalmalara neden olur. Benzer morfolojik değişiklikler angiotensin II'nin nonpressör infüzyonu ile de görülebilmektedir ki buda hem glomerüllerde angiotensin II reseptörlerinin varlığını hem de glomerüler bozuklukların patogenezinde bu ajanın rolünün olduğunu telkin etmektedir. Deneysel akut böbrek yetmezliği modellerinde, glomerüler angiotensin II reseptörleri çalışılmış ve bunların affinite ya da sayı bakımından değişmedikleri bulunmuştur. Bu bulgular akut böbrek yetmezliğinde rapor edilen angiotensin II'ye glomerüler kontraktıl cevap kaybının, reseptör yerinin distalinde hormon etkisindeki bir defekte bağlı olabileceğini düşündürmektedir^{11,29,31}.

Hernekadar vasküler ve glomerüler bozukluklar akut böbrek yetmezliği sendromunun gelişimine yardımcılarısa da, tubuler faktörler de patogeneizde eşit derecede etkilidirler. İskemik ve toksik olaylar genel olarak renal tubuler hücre nekrozuna yol açarlar (Şekil-3).

Akut tubuler nekroz birbirinden çok farklı nedenlere bağlı olarak meydana gelebilir. Bunlar arasında majör travma, hemoraji, myohemoglobinüri, resüsitasyonla birlikte kardiak arrest, cerrahi sırasında renal kan akımının kesilmesi, aminoglikozidler başta olmak üzere antibiotikler, ağır metal cis-platinum gibi kanser kemoterapotikleri, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve radyokontrast maddeler suçlanan ajanlardır^{11,32}.

Etiolojide yer alan nedenlerin sözü edilen bu farklılıklarına ilaveten, akut renal yetmezliğin gelişmesi bakımından organizmalar arasında da büyük farklılıklar görülmektedir. Bir kişide renal hipoperfüzyonla birlikte olan üç dakikalık bir kardiak arrest akut renal yetmezliğe neden olurken,

bir diğesinde olmayabilmektedir¹¹. Nefron seviyesinde de bu yönden bir heterojenite söz konusudur. Benzer derecedeki etkiler bir nefronda hasara yol açarken bir başkasında açmayabilir. Histolojik olarak tubuler lezyonların yama tarzında görülmelerinin nedeni her bir nefronun hasara karşı değişik olan hassasiyetleridir^{11,33}.



Şekil-3: Akut Böbrek Yetmezliğinde Nefronal Faktörler

Akut tubuler nekrozun patogenezinin anlaşılabilmesinde bir diğer önemli nokta hastalığın seyridir. Akut tubuler nekrozun klinik seyride, herbirinin kendine has özellikleri olan üç ayrı dönem vardır:

- 1) Başlangıç fazı
- 2) İdame fazı
- 3) İyileşme fazı

Başlangıç fazı iyi fonksiyon gören bir böbreğin, potansiyel olarak toksik olaylara maruz kaldığı dönemdir. Bu dönemde dışardan yapılacak olan yardım ya da müdahalelerle etkenin böbreğe ulaşan miktarı azaltılıp, akut renal yetmezlik tablosunun oluşması engellenebilir. Başlangıç fazının süresi değişmekle birlikte genellikle dakika veya saatlerle ifade edilir^{11,12}.

İdame fazı renal fonksiyon kaybının yerleşmiş olmasıyla karakterlidir. Bu noktada yapılacak olan girişimler, böbrekteki fonksiyonel ve anatomik lezyonları geri döndürmeyecektir. Bu dönem anatomik ve fonksiyonel hasarın olduğu başlangıç fazından, iyileşme döneminin başlangıcına kadar olan günler ya da haftalar boyunca devam eder^{11,12}.

İyileşme fazı glomerüler filtrasyon hızının ve tubul fonksiyonlarının kademeli ve progressif olarak düzeldiği dönemdir. Bu faz, akut renal yetmezliğin başlangıcından haftalar ya da aylar sonra, genellikle böbrek fonksiyonlarında tam bir düzelmeye sonuçlanır^{11,12}.

Yaralanan nefron segmentinin lokalizasyonu, hasarı meydana getiren etkenin yapısına bağlıdır. Örneğin iskemik olaylarda proksimal tubulün pars rektası hasara uğrarken, ağır metaller genel olarak daha proksimal hasara neden olurlar^{11,34,35}. Glomerüler filtrasyonun azalmasına iki tubuler mekanizma yardımcı olur; filtratın ayrılmış olan tubuler hücreler arasından geriye sızması ve lümenin hücrel ve/veya pigment döküntüleriyle tıkanması (Şekil-1).

Şekil-3'te görüldüğü gibi proksimal tubul hasarı hücre nekrozuna yol açar. Epitelyal hücreler bazal membrandan ayrıldıkça tubuler bütünlük kaybolur. Bu durumda, normalde tubul lümeni içinde kalması gereken kreatinin ve inülin gibi maddelerle, sıvılar, hasara uğramış membrandan önce peritubuler sıvıya, oradan da anında sirkülasyona reabsorbe olurlar. Öte yandan lethal yaralanmanın etkisiyle bazal membrandan ayrılıp, lümen içine dökülen hücreler, pigment debrisleriyle birlikte tubulün distaline doğru ilerlerken bira-

raya gelerek, özellikle Henle kulpunun dönüş yerinde, lümenin tıkanmasına neden olurlar¹¹. Lümenin tıkanmasıyla intratubuler basınçta artma meydana gelir ve bu durum bir süre sonra Bowman aralığındaki basıncın da artmasına neden olur. Bowman aralığındaki basınç, filtrasyon basıncına eşit hale gelince de filtrasyon yetmezliği oluşur. Böylece progressif epitelyal hücre nekrozunun bazı nefronlarda lümen obstrüksiyonuna neden olurken, diğerlerinde tubul duvarı bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak filtrasyonun geri sızması sonucu, tubuler sıvı akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalarak oligüri ve akut böbrek yetmezliği meydana gelir.

Akut böbrek yetmezliğinin tüm formlarında, patogeneizde rol oynayan tüm faktörler genellikle bulunursa da, önem oranları değişik tip yaralanmalarda farklıdır. Örneğin, travma ya da şiddetli elektrolit inbalansına bağlı rhabdomyolisisde, myoglobın, hemoglobın ve diğer az bilinen substratların salınımı böbreği hasara uğratar. Bu tip yaralanmada, glomerüllerde bozukluk meydana geldiğini gösteren bulgular çok azdır¹¹. Bununla beraber, filtrasyon ve glomerüler filtrasyon basıncının düşmesine neden olan ileri derecede renal kan akımı azalması söz konusudur. Bu tip yaralanmada önemli olan bir diğer mekanizma da tubuler obstrüksiyondur. Rhabdomyolisis nedeniyle oluşan yaralanmada filtratın geri sızması, obstrüksiyona oranla çok daha önemsizdir³⁶.

Hayvan modellerinde, iskemi nedeniyle oluşan yaralanmalarda ise önemli olan faktörlerin tubuler obstrüksiyon ve filtratın geri sızması olduğu gösterilmiştir. Bu tip böbrek yaralanmalarında renal kan akımının azalması çok daha önemsizdir. Aminoglikozid yaralanmaları ise, başta K_1 de önemli azalma gibi, glomerülün filtrasyon özelliklerindeki azalmaya ve tubülün hücre hasarına bağlı olarak gelişir³⁷.

Son zamanlardaki bulgular, hücresel ve metabolik faktörlerin de özel bir önemlerinin olduğunu, akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde hem hemodi-

namik hem de nefronal faktörlerden sorumlu olabileceklerini düşündürmektedir. Brezis ve arkadaşları, renal tubul hücre hasarının, Henle kulpunun meduller, kalın çıkan kolunun iş yükü ve proksimal tubul segmentinin hücresel enerji durumuyla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır^{12,38}. Paller ve arkadaşları, serbest oksijen radikallerinin iskemik yaralanmanın şiddetini arttırdığını göstermişlerdir³⁹.

Renal hücre hasarının patogeneğinde kalsiyumun primer rolü olabilir. Humes ve arkadaşları, akut böbrek yetmezliğinin bir mediatörü olarak kalsiyumun rolünü incelemişlerdir⁴⁰. Renal hasardan sonra kalsiyumun hücre içine girişiyle oksidatif fosforilasyonda çiftleşmenin bozulması, membrana bağlı fosfolipaz aktivasyonu, intrasellüler proteazların aktivasyonu, Na/K ATP ase inhibisyonu ve intrasellüler pH üzerine direkt etki ortaya çıkar. Bu faktörler hücre ölümüne yol açan kısır döngüyü başlatırlar. Bazı çalışmalarda renal olayın başlangıcında ya da öncesinde kalsiyum kanal blokörleri etkili bulunmuşlardır^{9,11,41,42,43}. Ancak bunlar aynı zamanda güçlü vazodilatör ajanlar olduklarından bu çalışmaların yorumlanması zordur.

Bir diğer metabolik komponent adenin nükleotid sistemidir¹¹. Renal iskemi, doku adenin nükleotid düzeylerini azaltır, nükleosid, adenosin ve inosin de ise artmaya yol açar¹². Adenosin artımı renal vazokonstrüksiyondan sorumludur¹¹. Adenin nükleotid havuzundaki azalma ile enerji üretimi de azalır. Yapılan bir seri çalışmada adenin nükleotid, MgCl₂ kombinasyonunun postiskemik infüzyonu ile bu durumun düzelebileceği gösterilmiştir^{44,45,46}. Troksin ile de aynı etki sağlanmıştır^{47,48}.

Akut böbrek yetmezliğinin etiolojisinde bu denli çok sayıda faktörün bulunması ve bunların herbirinin tedavi prensiplerinin değişik olması, doğru tanının bir an önce konulmasını gerekli kılmaktadır. İlk adım olarak pre-renal, renal ve postrenal nedenler arasında ayırım yapılmalı, bundan sonra spesifik etiolojik ajan saptanmalıdır.

Tanıda kullanılan birtakım diagnostik yöntem ve indeksler vardır. Bunlar arasında idrar tahlili⁹, idrar sodyum konsantrasyonu⁹, idrar klorürü^{9,49}, idrar osmolalitesi^{9,50}, idrar/serum kreatinin oranı^{9,50}, renal yetmezlik indeksi⁹, idrar/serum üre oranı^{9,50}, serum BUN ve kreatinini⁹, proksimal tubul antijeni^{9,51,52}, çeşitli radyolojik yöntemler^{9,53-59}, tartışmalı da olsa renal biopsi⁶⁰ sayılabilir.

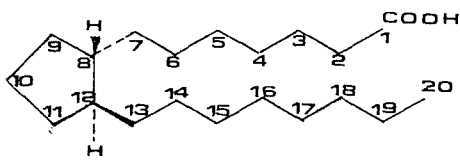
Gerek etiolojisinde yer alan faktörlerin ve gerekse akut böbrek yetmezliğinden sorumlu tutulan mekanizmaların çokluğu, bu klinik antitenin önlenmesinde ve tedavisinde, birbirinden çok farklı, çok fazla sayıda ajanın kullanılmasına neden olmuştur. Diüretikler; mannitol^{9,61,62,63}, furosemid^{9,38,61}, etakrinik asit^{9,64}, kalsiyum kanal blokörleri^{9,11,41,42,43}, vazoaaktif ajanlar ya da inhibitörleri¹¹, dopamin^{6,9,65,66,67}, angiotensin converting enzim inhibitörleri¹¹, angiotensin antikorları¹¹, renal hasar oluşmadan önce hastaların volüm durumlarının optimal şartlara getirilmesi ve sodyum yüklemesi¹¹, bazı ajanlarla oluşan böbrek yetmezliklerinde bikarbonat infüzyonu^{11,68,69} ve allopurinol⁶⁹, serbest oksijen radikal yakalayıcıları^{39,70} önerilen yöntemler arasındadır. Bu konuda son yıllarda yeni yeni denenmeye başlamış ajanlardan birisi de prostaglandinlerdir.

1934 de von Euler, insan seminal sıvı ekstrelerinin izole barsak ve uterusu vazodilatasyon ve kontraksiyona yol açtığını buldu. Bu etkiden sorumlu olan madde, o ana kadar bilinen maddelerden özellikleri açısından farklıydı ve bu maddenin prostattan salgılandığına inanan von Euler "prostaglandin" terimini kullandı. Aslında bu isimlendirme hatalıdır çünkü bugün biz, bu maddenin seminal veziküllerden kaynaklandığını biliyoruz. Ne var ki bu konu aydınlanana kadar prostaglandin adı yaygınlaşmıştı. Bu tarihten sonra 1963'e kadar prostaglandinler üzerine her çalışmada İsveç laboratuvarlarının imzası bulunmaktadır. Bunda İsveçli fizyolog ve Nobel ödüllü von Euler'in yanısıra Bergström üzerinde de özellikle durmak gerekir.

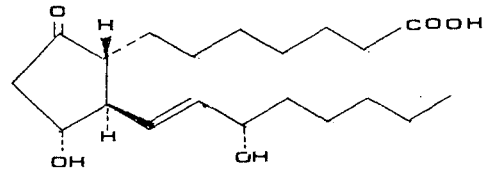
1962 de Bergström ve arkadaşları, seminal sıvıdaki prostaglandinin gerçekte 5 maddenin karışımı olduğunu buldular. Bu maddelere prostaglandin E_1 , E_2 , E_3 , F_1 ve F_2 adları verildi. Daha sonra yine Bergström altıncı prostaglandini (F_3) buldu. Bundan sonrada sırasıyla A ve B serileri, C, D, G, H ve en son olarakta 1976 yılında prostaglandin I_2 bulundu. Tromboksan A_2 ve B_2 nin bulunuşu da aynı tarihlere rastlar⁷¹.

İnsan seminal sıvısında 15 kadar farklı prostaglandin bulunur. Prostaglandin E lerin konsantrasyonu 50 $\mu\text{gr/ml}$, F grubunun konsantrasyonu ise 8 $\mu\text{gr/ml}$ yi bulur. Organize dokularda bu derece yüksek konsantrasyonlar yoktur çünkü, prostaglandinler hücre membranı ile ilişkilidirler. Dokular, sinir terminallerinin transmitter depoladığı gibi prostaglandin depolamazlar. Hücreden prostaglandin açığa çıkartan uyarı, aynı zamanda sentezi de stimüle eder⁷¹. Bu prostaglandinlerin akılda tutulması gereken bir özelliğidir.

Yapısal açıdan prostaglandinler, prostanoid asit türevleri olarak kabul edilebilirler, bu sentez edilen ancak doğal olarak oluşmayan bir bileşiktir⁷¹. Yapısında siklopentan halkası bulunan uzun zincirli bir yağ asitidir (Şekil 4).



Prostanoik asit



Prostaglandin E_1

Şekil-4: Prostanoik Asit ve Prostaglandin E_1 'in Yapısı

Prostaglandin molekülündeki çift bağların pozisyonu tamamen uniformdur. Prostaglandinlerin hepsinde C 13-C 14 pozisyonunda çift bağ vardır. Zincirde başka çift bağ bulunmayanlar 1 takısını alırlar. 2 takısını alanlarda, C 5-C 6 pozisyonunda da çift bağ vardır. 3 takısı alanlarda bunlara ilaveten C 17- C 18 arasında da bir çift bağ vardır.^{71,72}

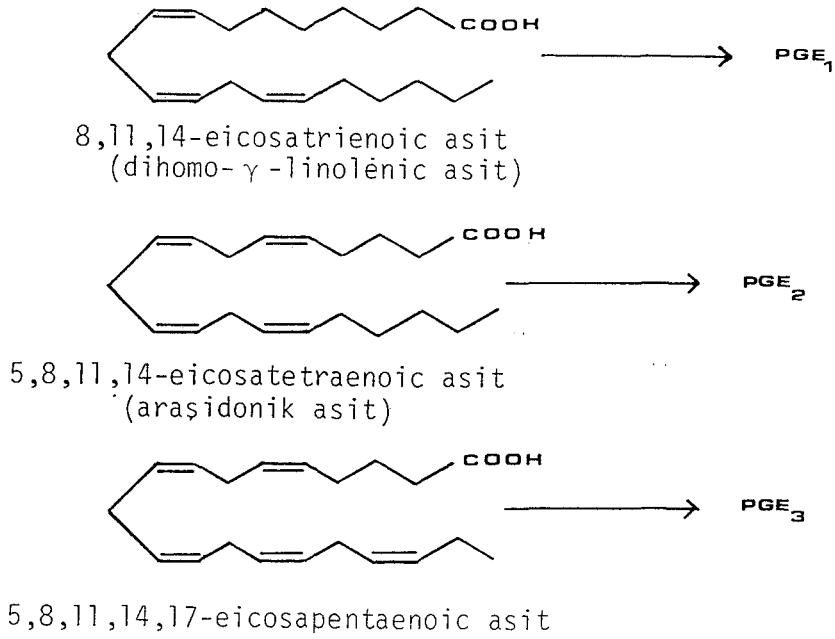
Prostaglandinlerin kimyasal isimleri mantıklı, kesin, bilgi verici ancak akılda tutulmaları güçtür. Örneğin, prostaglandin E_1 , 11α , 15α -dihidroksi - 9 - oxo 13 trans prostenoik asittir. Prostaglandin E_2 ise 11α , 15α - dihidroksi - 9-oxo-5 cis - 13 - trans prostadienoik asittir. 1969'da Andersen yeni bir kısaltma sistemi getirmiştir. Ayrıca prostaglandin metabolitleri ve sentetik analoglarının isimleri de icat edilmiştir⁷¹.

Tromboksanlar isimlerini tamamen olmasa bile trombositlerde oluşmalarından ve moleküllerinde oksan halkası taşımalarından alırlar. Prostanoid asit iskeleti olmadığından prostaglandin sayılmazlar ama aynı endoperoksit prekürsörlerinden oluşurlar. Fizyolojik rolleri bazı prostaglandinlerle içiçedir⁷¹.

Prostaglandin sentezi invitro, koyun vezikula seminalislerinin, 20 karbon atomlu zincir uzunluğu olan açık zincirli doymamış yağ asitleri ile inkübe edilmesiyle sağlanır. Bu tür asitler olan 8, 11, 14 - eicosatrienoik asit (dihomo - γ - linolenik asit), 5,8,11,14 - eicosatetraenoik asit (araşidonik asit) ve 5,8,11,14,17 - eicosapentaenoik asit sırası ile 1,2 ve 3 çift zincirli prostaglandinlerin oluşmasını sağlarlar (Şekil-5). Bunlar invivo sentez edilen prostaglandin prekürsörleridir. Bu asitlerin ilk ikisi linoleik asitten, sonuncusu da linolenik asitten oluşur. Dihomo - γ - linolenik asit, arşidonik aside dönüşebilir ve insülin ve tiroid hormonları bu değişimi etkileyerek, 1 ve 2 tipi prostaglandinlerin dengesini değiştirebilirler⁷¹.

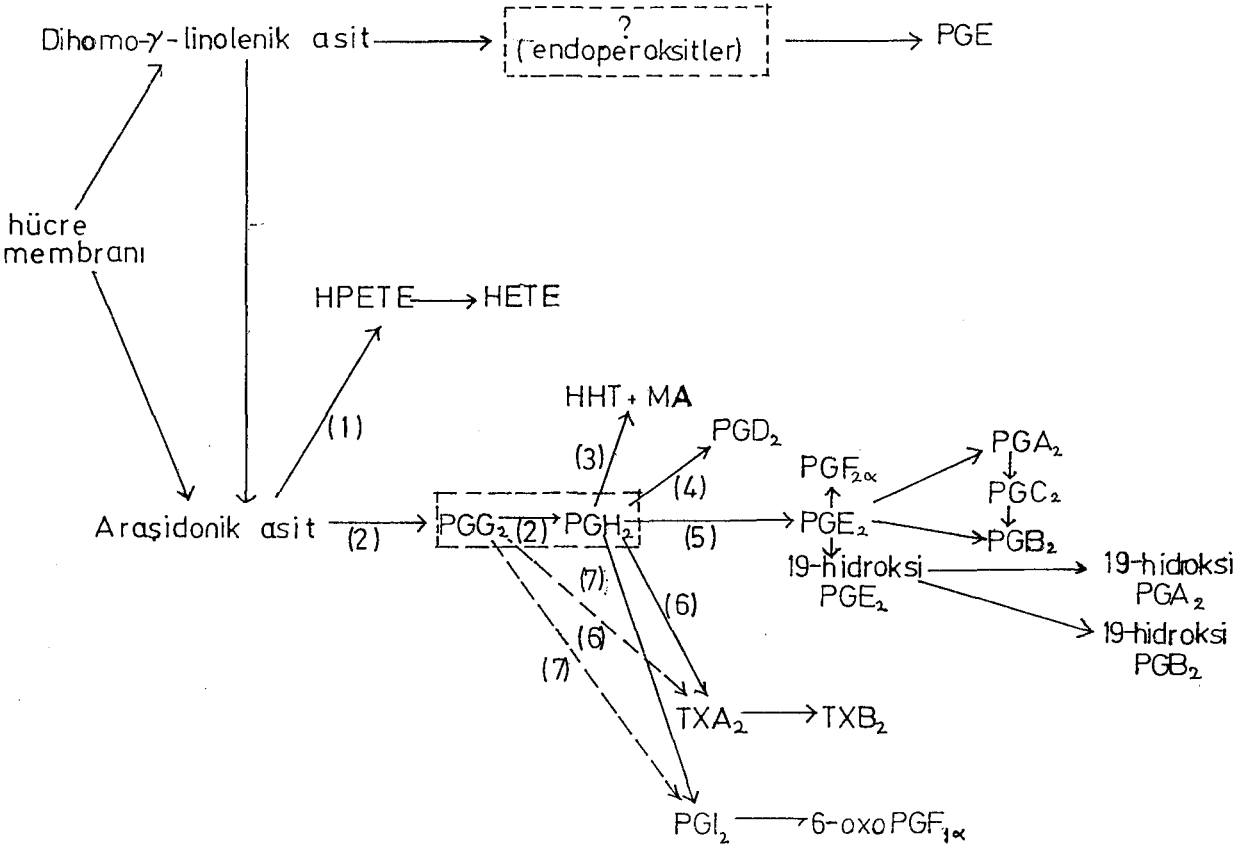
Prostaglandinlerin yağ asidi prekürsörleri, hücre zarında özellikle fosfolipid olmak üzere esterifiye formda bulunurlar ve sentez başladığı zaman fosfolipaz A_2 'nin etkisi ile bunlar açığa çıkarlar. Hücre zarından açığa çıkan arşidonik asidin iki akibeti vardır. Bir tanesi lipoksijenazla katalizlenerek HPETE üzerinden HETE'ye dönüşmesidir. Diğer yol ise prostaglandin sentetaz olarak bilinen bir grup enzimin kontrolü altındadır (Şekil 6). Siklooksijenaz, arşidonik asidi, siklik endoperoksitlere (PGG_2 ve PGH_2)

dönüştürür ki bunlar prostaglandin sentezinin orjininde yer alırlar. Buradan 6 yol ayrılır. Bu 6 yola yardım eden prostaglandin sentetaz sisteminin komponentleri Şekil 6'dadır. Bir dokuda hangi yolun izleneceğini enzimlerin, kofaktörlerin yapısı ve lokal durumlar belirler⁷¹.



Şekil 5: Prostaglandin Prekürsörleri

Prostaglandin E₁ ve F₂, dihomο- γ -linolenik asitten oluşur ve invivo sentezin, prostaglandin endoperoksit ara ürünlerinin yolunu izlemesi üzerinde durulmaktadır ve muhtemelen tromboksan, prostasiklin gibi dallara da yönelmektedir⁷¹.

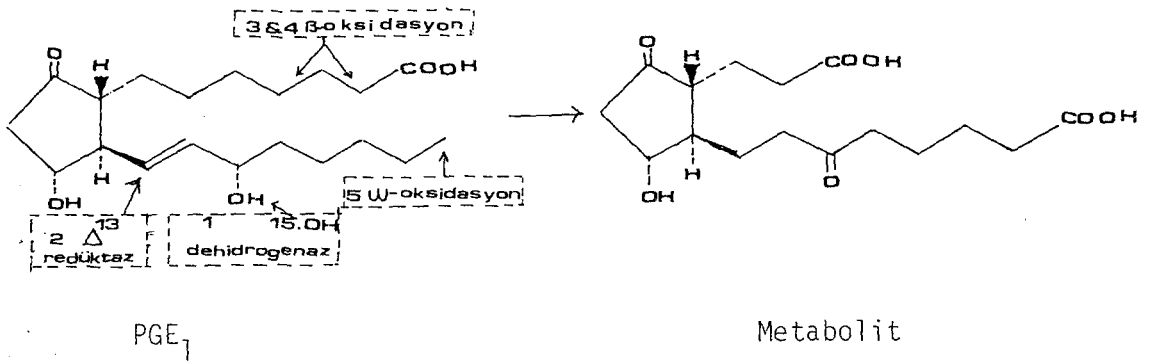


Sistemde yer alan enzimler:

1. lipo-oksjenaz
2. Siklooksijenaz (prostaglandin endoperoksit sentetaz)
3. Serum albumin glutathione-S-transferaz
4. Prostaglandin endoperoksit redüktaz
5. Prostaglandin endoperoksit E izomeraz
6. Prostaglandin endoperoksit-tromboksan A izomeraz (tromboksan A₂ sentetaz)
7. Prostaglandin endoperoksit I izomeraz

Şekil 6: Prostaglandinlerin ve Derivelilerinin Oluşumu

Prostaglandin yıkımında birçok enzim görev alır. Prostaglandin E'nin katabolizmasında ilk basamak, C 15 deki hidroksil grubunun oksidasyonudur. Bu basamağı katalize eden, özellikle akciğerlerde yüksek konsantrasyonda bulunan 15-OH dehidrojenazdır (Şekil 7)^{71,72}. Bu reaksiyon prostaglandin yıkımında hız sınırlayıcı basamaktır. Sonuçta 15-keto prostaglandin oluşur. Bir sonraki basamak, C 13'deki çift bağın saturasyonudur ki bunu Δ^{13} redüktaz katalizler ve 15-keto-13,14 dihidro prostaglandin oluşur^{71,72,73}. Bu reaksiyon özellikle akciğerlerde meydana gelir. Bu iki reaksiyon çok hızlı olarak meydana gelirken, bundan sonraki basamaklar daha yavaş seyreder. Daha sonra karbon zincirinin iki ucu attake olur, β oksidasyon iki kez oluşur (β oksidasyonda karboksil grubunun ikinci karbon atomu okside olur), bu şekilde oluşan bileşimler dinordur. Bu evre ve son katabolik değişim olan ω - oksidasyon primer olarak karaciğerde meydana gelir. Bu olaylar sonucu gerek prostaglandin E₁ in ve gerekse E₂ nin idrardaki majör metaboliti olan polar dikorboksilik asit açığa çıkar⁷² (Şekil 7).



Şekil 7: Prostaglandin E₁ in Katabolizması

Deney hayvanlarında intravenöz yoldan verilen prostaglandin dozunun % 95'i akciğerlerden ilk geçişi esnasında inaktive edilir. İnsanlarda ise bu oran % 70'den biraz fazladır⁷¹. Bu hızlı inaktivasyon iki noktayı belirler; akciğer önemli bir metabolizma sahasıdır ve prostaglandinler buldukları dokuda lokal aktivite düzenleyicileri olarak rol oynarlar⁷¹.

Prostaglandinlerin organizmanın hemen tüm sistemleri üzerinde değişik etkileri vardır.

Başta E serisi olmak üzere prostaglandinlerin trombosit fonksiyonları üzerinde de önemli etkileri bulunduğu bilinmektedir. Agregasyon, trombositlerin hasarlı dokuda kollajen ile temasları sonucu başlar ve spesifik pıhtılaşma faktörlerine ek olarak diğer bazı maddeler de açığa çıkar. Bunlar 5-hidroksitriptamin (serotonin), noradrenalin, ADP, prostaglandin endoperoksitleri, PGE_2 ve $F_{2\alpha}$ ve tromboksan A_2 dir. İlk agregasyon dalgasını, ADP'nin başlattığı ikinci dalga izler. Serotonin, noradrenalin ve trombin de devamlılığını ve güçlenmeyi sağlar. Bu maddelerden çok daha önemli olan prostaglandinler ve bunlarla ilgili bileşimlerdir. Invivo ortamda ADP, serotonin, noradrenalin ve trombin prostaglandin sentezini başlatırlar. Siklo-oksijenaz eksikliğinde trombositler, araşidonik asitle karşılaşınca agreg olmamakta ancak prostaglandin endoperoksitleri ile agregasyon sağlanabilmektedir⁷¹.

Prekürsörleri olan fosfolipaz A_2 ve araşidonik asit gibi, PGE_2 invitro ortamda trombosit agregasyonunu temin ederken, PGE_1 tam tersi bir etki gösterir. ADP'ye maruz bırakılan trombosit süspansiyonlarında 10 ng/ml kadar ufak dozu bile agregasyonu önlemede yeterli olur. Ne var ki agregasyonun en kuvvetli inhibitörü arteriyel duvarda yapılan prostasiklidir. Trombositlerin doku hasarına karşı pro-agregasyon faktörlerini sentezlemesi ve damarların prostasiklin yapması sayesinde kanın akıcılığı ve damar sağlığı temin edilmektedir. Aterosklerozda ve diğer trombotik hastalıklarda bu denge

bozulur. Aterosklerozda, plak komponentleri prostasiklin yapımını inhibe eder. Bu gibi durumlarda siklooksijenaz inhibisyonu ile, proagregasyon maddelerinin sentezinin inhibe edilmesinden fayda beklenebilir⁷¹. Son zamanlarda her gün aspirin alınmasının, trombotik olayları önleyebileceği görüşü ilgi toplamaktadır. Gut tedavisinde kullanılan Sulphinpyrazone'da prostaglandin sentezini inhibe eder ve myokard infarktı geçirenlerin bu ilacı düzenli olarak kullanmalarının reinfarkt ihtimalini azalttığı yolunda yayınlar çıkmaktadır⁷¹.

Trombotik olayları önlemenin bir başka yolu da diyetle alınan lino-
leik ya da dihomog- γ -linolenik asidin arttırılmasıyla PGE₁ sentezinin arttırılmasıdır^{71,74}.

Prostaglandinlerin kardiyovasküler sistem üzerinde de geniş etkileri vardır^{71,72}. PGE₁, insanda ve laboratuvar hayvanlarında depressör etki yapar, bazı türlerde 0.1 μ gr/kg dozunda bile bu etkisi gözlenir. Vasküler yatakta özellikle periferel rezistansın oluşumunda önemli olan arteriolleri dilate eder. Bazı durumlarda, portal vende konstrüksiyon yaparak kalbe dönen kanı azaltır. Sonuçta kalp debisinde düşme ile hipotansif etki görülür. Portal vende konstrüksiyon olmadığı zamanlarda, arteriol direncindeki azalma sonucu venöz dönüş hızlanır. Bu koşullarda kalp debisi artar ancak, bu arterioler dilatasyonun neden olduğu hipotansiyonu yeterince karşılayamaz⁷¹. Prostaglandinlerin, myokardial kontraktileteyi arttırıcı etkileri de kalp outputta artış meydana getirebilir⁷¹.

E serisi prostaglandinlerin yol açtığı vazodilatasyon, kan damarlarına direkt etki ile ortaya çıkar^{71,72}. Otonomik ganglion blokörleri, asetilkolin, noradrenalin, histamin ve serotoninin etkilerini modifiye eden ajanlar bu etki üzerinde rol oynayamazlar. Prostaglandin E kalp kasını etkileyerek hızını ve kontraksiyon gücünü arttırır. Bu etkiler adenilsiklaz aktivasyonu ile düzenlenir. Kalp ve kan damarları üzerine direkt etkilerine

ilaveten E serisi prostaglandinler, sempatik sinir aktivitesinin önemli modülatörleri olabilirler ve indirekt olarak vasküler cevapları etkilerler⁷¹.

Hernekadar genel etkileri bakımından prostaglandin E'ler vazodilatörlerse de çok sınırlı bazı durumlarda vazokonstrüksiyon da oluşturabilirler. Buna çok güzel bir örnek burnun müköz membranıdır⁷¹.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri açısından E₁ ve E₂ eşit güçte ve E₃'ten çok daha etkilidirler⁷¹.

PGE ve F, akciğer, karaciğer ve diğer dokularda hızla metabolize olur. Düşük dozda infüze edildiği zaman PGE₁ kan basıncında düşme, taşikardi ve baş ağrısı yapar. Infüzyonun kesilmesinden sonra 15 dakika kadar bu etkiler devam eder. Bu nedenle infüzyon sırasında stabil vazodilatör maddelerin açığa çıkıyor olması muhtemeldir⁷¹.

Prostaglandinlerin hipotansif etkileri, bu ilaçların hipertansiyon tedavisinde kullanılabileceği konusunu gündeme getirmiştir. Prostaglandinlerin renin-angiotensin sistemi ile yakın ilişkileri vardır. Laboratuvar hayvanlarında indometazin ve diğer antiinflamatuvar ilaçların sürekli alınışı ile prostaglandin sentezi inhibe olmakta ve hayvanların kan basınçlarında progressif bir artma gözlenmektedir⁷¹.

Böbrekte, özellikle E₂ ve F_{2α} olmak üzere prostaglandinler aktif biçimde sentezlenir. Son zamanlara kadar önde gelen renal prostaglandinin, PGA olduğu ve bu maddenin medullada sentezlendiği düşünülüyordu. Bu çarpıcı bir hipotezdi çünkü, PGA₂ akciğerlerde geniş biçimde yıkıma uğramıyordu. Böylece dolaşıma katılan madde, akciğerlerden geçtikten sonra da dolaşımda bulunuyordu. Böbrekte medulladaki prostaglandin sentezi korteksinden daha fazladır, ancak papiller sahalar daha aktiftir. Prostaglandin yıkımında yer alan enzimler ise kortekste çok daha aktiftir. Bunun korteksi prostaglandinlerin istenmeyen etkilerinden koruyan bir mekanizma olup olmadığı konusu

halen cevap beklemektedir⁷¹.

Eldeki deliller, prostaglandinlerin primer olarak böbrekte lokal kan akımını düzenlediğini ya da diğer akım düzenleyicilerinin etkilerini modüle ettiğini göstermektedir. PGE₁, renal sinirlerden noradrenalin salınımını inhibe ederek renal damarlarda dilatasyona yol açar^{71,72}. Prostaglandin sentezi inhibisyonu, kompresyonun kaldırılmasından ya da furosemid gibi güçlü bir diüretik kullanılmasından sonra beklenen renal kan akımı artımını inhibe eder. Angiotensin II, noradrenalin ve vazopressin gibi maddeler prostaglandin sentezini stimüle ederler⁷¹.

Böbrek prostaglandinlerinin genel olarak rolü vazodilatasyondur, ne var ki PGF_{2α}, diğer E serisi prostaglandinler gibi sempatik transmitterlerin salınımını inhibe etmekle beraber vazokonstrüktördür. Vazokonstrüktör etkisini, direkt damar duvarını etkileyerek gösterdiği sonucuna varılmıştır. Böbrekte hem prostaglandin E hem de F sentezlenmesinin önemi vardır. Bazı durumlarda organın diğer bölümlerinde kan akımı artarken, ihtiyaca göre geriye kalan sahalarda lokal vazokonstrüksiyon görülebilmektedir⁷¹.

Prostaglandinler renin oluşumunu stimüle ederler. Böbrekte yapılan prostaglandinlerin bir ya da birkaçı diğer uyarılara karşı renin cevabını düzenlerler. Prostaglandinlerin kan akımı ile ilgili olmayan diğer renal etkileri, kollektör tubullerin vazopressine bağlı permeabilite artımını antagonize etmeleri ve mesane aktivitesini arttırmalarıdır. Üreter obstrüksiyonu böbrekte PGG ve tromboksan A₂ üretimini kuvvetle uyarır⁷¹.

Holmes, Horton ve Main, 1963 yılında noradrenalin sempatik sinir stimülasyonunun vazokonstrüktör etkisinin PGE₁ injeksiyonu ya da infüzyon sırasında azaldığını buldular⁷¹. Bu etki, sadece prostaglandinlerin kan damarları üzerine direkt etkisiyle oluşan vazodilatasyonla izah edilemez. Prostaglandin ve noradrenalin etkileşimi incelendiğinde, prostaglandinlerin, otonom sinir sisteminin en azından sempatik parçasında düzenleyici rol oynadığı görülmüş-

Aspirin benzeri ilaçların prostaglandin biosentezini inhibe etmeleri, tür ya da doku özelliklerine bağlı olmaksızın, sadece ilacın siklooksijenaz enzimi üzerine etkisine dayanmaktadır^{6,77,78}. Aspirin benzeri ilaçlar diğer birçok enzim ve hücrenel sistemler üzerine de etkilidirler ancak, siklooksijenaz inhibisyonu yaptıkları dozlarda diğer enzim sistemleri üzerine pek etkileri yoktur⁷⁷.

Aspirin benzeri ilaçlar, araşidonik asidin, unstabil endoperoksit adı verilen ara ürünlere dönüşümünü inhibe ederler^{6,77,78,79}. Her ajanın siklooksijenaz üzerinde değişik bir etki mekanizması vardır⁷⁷. İbuprofen, enzimin aktif ucunda, araşidonik asitle kompetisyona girmek yoluyla etki eder⁷⁸. Bu özellik ilacın etkisinin çok spesifik olmasının temel nedenidir. Şöyle ki; steroidler membran stabilizasyonu yapmak ya da fosfolipaz A aktivitesini inhibe etmek yoluyla araşidonik asidin hücre membranından serbestleşmesini önleyerek ortamdaki araşidonik asit miktarını azaltırlar⁷⁸. Böylece bir yandan inflamasyonu azaltırlarken, öte yandan immünolojik cevabı da supresse ederler. Bu etkiler klinikte kendilerini, yara iyileşmesinin bozulması ve infeksiyon oranlarının artmasıyla gösterirler⁷⁸.

Oysa ki İbuprofen, kompetisyon yoluyla etki ettiğinden, ilacın dozu istenen etkiye göre, yan etkiler miminale indirilerek titre edilebilir. Buna ilaveten araşidonik asidin lipoksijenaz metabolizması kısıtlanmadan, siklooksijenaz metabolizmasının selektif inhibisyonu da mümkündür. Lipoksijenaz metabolizması sonucunda oluşan HPETE ve HETE hidroksiperoksitleri beyaz küreler için güçlü kemotaktik ajanlardır. Bu suretle, bakteriyel kontaminasyona karşı sellüler cevap da korunmuş olur⁷⁸.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmamızda Belediye İl Veteriner Müdürlüğünden temin edilen 12-33 kg ağırlığında, cinsiyet ayrımı gözetilmeyen 21 adet sokak köpeği kullanıldı. Hayvanlar 12 saatlik bir açlık dönemini takiben, 6 mg/kg Ketamin HCl'in (Ketalar, Parke-Davis) IM uygulaması ile anestezi altına alındıktan sonra, vena femoralislerine kateter yerleştirildi. Bundan sonraki cerrahi işlem süresince anestezileri, 1 ml sinde 2 mg Na thiopenthole (Penthotal, ABBCOTT) bulunan serum fizyolojik solüsyonunun IV drip infüzyonuyla sağlandı.

Supine pozisyonunda yatırılan hayvanlardan 0. saat kan ve idrar örnekleri alındı. Her hayvana laparotomiden 45' önce, endojen prostanoit sentezini inhibe etmek amacıyla, bir siklooksijenaz inhibitörü olan İbuprofen (Brufen, Atabay, IV formu Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dallarınca hazırlandı), 12 mg/kg dozunda IV bolus tarzında verildi. Bölge temizliği yapıp, operasyon sahası % 10'luk Povidone-Iodine' le sterilize edildikten sonra median insizyonla batına girildi. Tüm hayvanlara splenektomi yapıldı. Bundan sonra sağ böbrek çıkartıldı, tartıldı (Resim I) ve % 10'luk formaldehit solüsyonuna kondu. Bundan sonra deney gruplarına göre şu işlemler uygulandı:

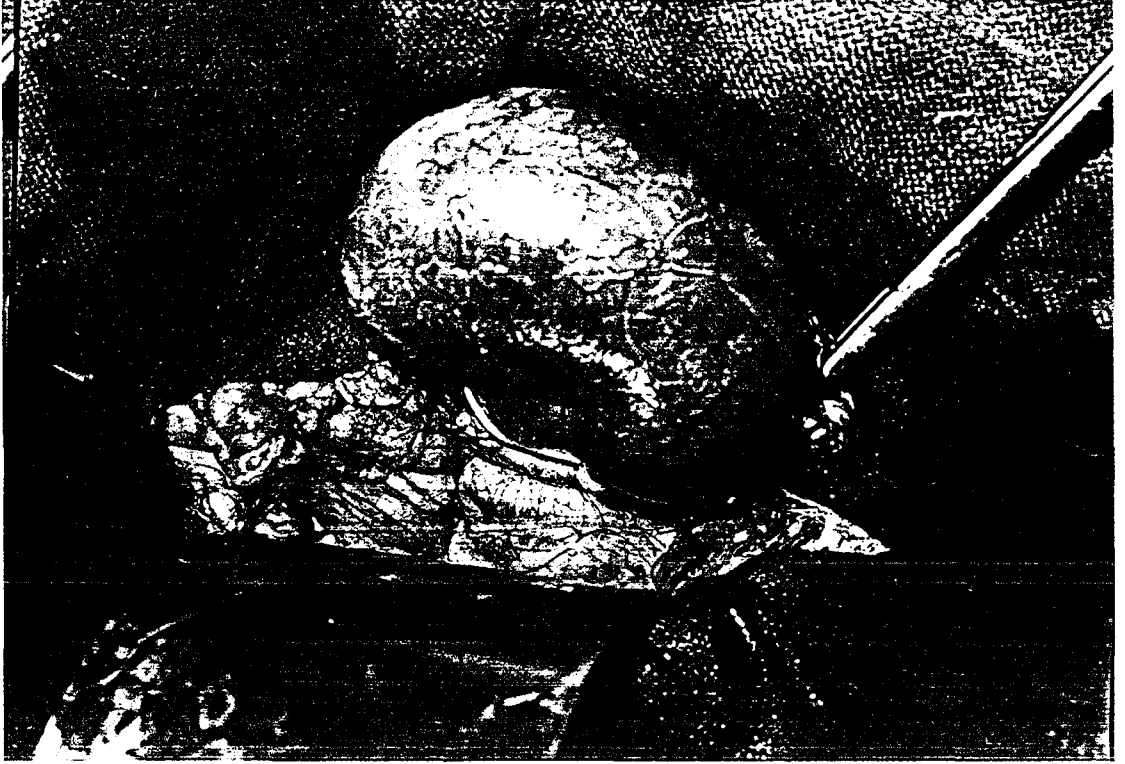


Resim 1: Sağ nefrektomi öncesi renal pedikül klemlenmiş durumda.

Grup I: Bu grup kontrol grubu olup toplam 9 hayvan bulunmaktadır. Sağ nefrektomiden sonra sol renal pedikül ortaya kondu ve Satinsky vasküler klempli ile 60' süreyle kapatıldı (Resim II). Bu sürenin bitiminde klempl açıldı. Böbrek normal yerine yerleştirildi. İdrar outputunu gözlemek amacıyla sistostomi açıldı. Karın ipek suturelerle, devamlı tarzda kapatıldı. Hayvanların bundan sonraki medikasyonlarında sadece 60 cc/kg/saat serum fizyolojik infüzyonu uygulandı.

Grup II: Bu grup PGE₁'in postiskemik, intravenöz infüze edildiği gruptur ve 12 köpekten oluşmaktadır. Sol renal pediküle konan vasküler klempli kaldırılmasından 5' öncesinden başlanarak 400 ngr/kg/dk dozunda PGE₁ (Sigma, p 5515), 2 saat süreyle IV olarak infüze edildi. İdrar outputu takibi için

sistostomi açıldı. Bu gruptaki hayvanların sıvı tedavileri de Grup I'de olduğu gibi yapılmıştır.



Resim II: Solrenal pedikül izole edildikten sonra Satinsky vasküler klemp ile oklüze edilmiş durumda.

Tüm hayvanlardan 12. saat kan, 24. saatte ise kan ve idrar örnekleri alındı. Kan örneklerinde BUN, kreatinin, fosfor, kalsiyum, sodyum, potasyum ve total protein, idrar örneklerinde ise üre azotu, kreatinin, sodyum ve total protein seviyeleri biyokimyasal olarak ölçüldü. 24 saatlik idrar miktarları kaydedildi. 24. saatte relaparotomi yapılarak sol böbrek çıkartıldı, tartıldı ve % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Deney sonunda hayvanlar sodyum thiopentole'un intrakardiak injeksiyonuyla öldürüldüler.

Alınan böbreklerden parafin bloklar hazırlandı. 6 mikron kalınlığı-

da kesitler yapıldı, Hematoksilen-Eosinle boyandı ve Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tek bir patolog tarafından, kör olarak değerlendirildi.

Sayısal değerler büyük büyütme (x400) ile 10 mikroskop sahasının incelenmesiyle elde edildi. Histopatolojik bulguların değerlendirmesi 4 derece üzerinden yapıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Bilim Dalı'nca gerçekleştirildi. Değerlendirmede eşleştirilmiş t, 2 örneklili t, Mann-Whitney U testleri ve Fisher χ^2 analizi kullanıldı⁸⁰.

BULGULAR

Kontrol grubunun BUN değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo IV ve V'te verilmiştir.

Tablo IV: Kontrol Grubundaki BUN Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEğ.KAY.	S.D.	KT	KD	F	P
BLOKLAR	8	734.96	91.87	3.21	P<0.05 *
İŞLEMLER	2	1783.19	891.6	31.14	P<0.001 ***
HATA	16	458.15	28.63	-	
GENEL	26	2976.3			

Tablo V: Kontrol Grubundaki BUN Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	9	19.78	2.2	A
12.Saat	9	32.78	1.86	B
24.Saat	9	39.33	2.87	C

Prostaglandin grubunun BUN değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo VI ve VII'de verilmiştir.

Tablo VI: Prostaglandin Grubundaki BUN Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ. KAY.	S.D.	KT	KD	F	P
BLOKLAR	11	970.75	88.25	6.65	p<0.001 ***
İŞLEMLER	2	136.17	68.09	5.13	p<0.05 *
HATA	22	291.83	13.27	-	
GENEL	35	1398.75			

Tablo VII: Prostaglandin Grubundaki BUN Değerlerinin, İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	12	19.4	1.4	A
12.Saat	12	23.67	1.94	B
24.Saat	12	23.58	1.96	B

Buna göre, 0. saatte gruplar arasında bir farklılık bulunamazken (t: 0.112, SD:19, p>0.05^{ns}), 12 saatte çok önemli (t:3.297 SD:19, p<0.01), 24. saatte de ileri derecede (t:4.694, SD:19, p<0.001) farklılık saptanmıştır. 12. ve 24. saatlerde, prostaglandin verilen grubun BUN değerleri, kontrol grubuna göre çok önemli ve ileri derecede düşük bulunmuştur.

Kontrol grubunun, serum kreatinin değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo VIII ve IX'da verilmiştir.

Tablo VIII: Kontrol Grubundaki Serum Kreatinin Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	8	38.79	4.85	7.03	p<0.001 ***
İŞLEMLER	2	36.22	18.11	26.25	p<0.001 ***
HATA	16	11	0.69	-	
GENEL	26	86.01			

Tablo IX: Kontrol Grubundaki Serum Kreatinin Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	9	1.49	0.38	A
12.Saat	9	3.47	0.59	B
24.Saat	9	4.24	0.45	B

Prostaglandin grubunun serum kreatinin değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo X ve XI'de verilmiştir.

Tablo X: Prostaglandin Grubundaki Serum Kreatinin Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	11	10.94	0.99	4.13	p<0.01 **
İŞLEMLER	2	3.76	1.88	7.83	p<0.01 **
HATA	22	5.71	0.24	-	
GENEL	35	19.91			

Tablo XI: Prostaglandin Grubundaki Serum Kreatinin Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	12	0.99	0.17	A
12.Saat	12	1.64	0.16	B
24.Saat	12	1.71	0.26	B

Buna göre, 0. saatte gruplar arasında bir farklılık bulunamazken (t:1.311, SD:19, $p>0.05^{ns}$), 12.saatte çok önemli (t:3.392, SD:19, $p<0.01$), 24. saatte de ileri derecede (t:5.159, SD:19, $p<0.001$) farklılık saptanmıştır. 12. ve 24. saatlerde, prostaglandin verilen grubun serum kreatinin değerleri, kontrol grubuna göre çok önemli ve ileri derecede düşük bulunmuştur.

Kontrol grubunun, serum sodyum değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XII ve XIII'de verilmiştir.

Tablo XII: Kontrol Grubundaki Serum Sodyum Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	8	740.96	92.62	9.2	$p<0.001$ xxx
İŞLEMLER	2	64.96	32.48	3.23	$p>0.05$ ns
HATA	16	161.04	10.07	-	
GENEL	26	966.96			

Tablo XIII: Kontrol Grubundaki Serum Sodyum Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	9	138.78	2.28	A
12.Saat	9	141.89	1.88	A
24.Saat	9	142.22	1.95	A

Prostaglandin grubunun serum sodyum değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XIV ve XV'te verilmiştir.

Tablo XIV: Prostaglandin Grubundaki Serum Sodyum Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	11	1598.97	145.36	10.47	p<0.001 ***
İŞLEMLER	2	163.72	81.86	5.89	p<0.01 **
HATA	22	305.62	13.89	-	
GENEL	35	2068.31			

Tablo XV: Prostaglandin Grubundaki Serum Sodyum Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	12	134.33	1.68	A
12.Saat	12	137.58	2.4	A
24.Saat	12	139.5	2.42	B

Buna göre, 0. (t:1.61, SD:19, p>0.05^{ns}), 12. (t:1.337, SD:19, p>0.05^{ns}) ve 24. (t:0.831, SD:19, p>0.05^{ns}) saatlerde grupların serum sodyum değerleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Kontrol grubunun, serum potasyum değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XVI ve XVII'de verilmiştir.

Tablo XVI: Kontrol Grubundaki Serum Potasyum Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEG.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	8	5.74	0.72	1.71	p>0.05ns
İŞLEMLER	2	7.8	3.9	9.29	p<0.01 xx
HATA	16	6.72	0.42	-	
GENEL	26	20.26			

Tablo XVII: Kontrol Grubundaki Serum Potasyum Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	9	3.73	0.14	A
12.Saat	9	4.68	0.23	B
24.Saat	9	5	0.31	B

Prostaglandin grubunun serum potasyum değerlerinin, saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XVIII ve XIX'da verilmiştir.

Tablo XVIII: Prostaglandin Grubundaki Serum Potasyum Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ. KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	11	7.56	0.69	17.25	p<0.001 ***
İŞLEMLER	2	0.34	0.17	4.25	p<0.05 *
HATA	22	0.87	0.04	-	
GENEL	35	8.77			

Tablo XIX: Prostaglandin Grubundaki Serum Potasyum Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	12	4.04	0.14	A
12.Saat	12	4.26	0.13	B
24.Saat	12	4.23	0.17	B

Buna göre 0. (t:-1.532, SD:19, p>0.05^{ns}) ve 12. (t:-1.689, SD:19, p>0.05^{ns}) saatlerde grupların serum potasyum değerleri arasında farklılık saptanamazken, 24. saatte önemli farklılık saptanmıştır (t:2.323, SD:19, p<0.05). Bu saatte, prostaglandin grubunun serum potasyum seviyesi, kontrol grubundan önemli derecede düşük bulunmuştur.

Kontrol grubunun, serum kalsiyum değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XX ve XXI'de verilmiştir.

Tablo XX: Kontrol Grubundaki Serum Kalsiyum Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	8	20.03	2.5	3.97	p<0.01 **
İŞLEMLER	2	3.65	1.83	2.9	p>0.05 ns
HATA	16	10.09	0.63	-	
GENEL	26	33.77			

Tablo XXI: Kontrol Grubundaki Serum Kalsiyum Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	9	10.17	0.11	A
12.Saat	9	9.9	0.53	A
24.Saat	9	9.29	0.36	A

Prostaglandin grubunun serum kalsiyum değerlerinin, saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XXII ve XXIII'de verilmiştir.

Tablo XXII: Prostaglandin Grubundaki Serum Kalsiyum Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	11	23.93	2.18	1.41	p>0.05 ns
İŞLEMLER	2	12.75	6.38	4.12	p<0.05 *
HATA	22	34.13	1.55	-	
GENEL	35	70.81			

Tablo XXIII: Prostaglandin Grubundaki Serum Kalsiyum Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	12	10.42	0.26	A
12.Saat	12	9.51	0.5	A
24.Saat	12	10.95	0.35	B

Buna göre, 0.(t:-0.79, SD:19, $p>0.05^{ns}$) ve 12. (t:0.528, SD:19, $p>0.05^{ns}$) saatlerde grupların serum kalsiyum değerleri arasında farklılık saptanamazken, 24.saatte çok önemli düzeyde farklılık saptanmıştır (t:-3.249, SD:19, $p<0.01$). Bu saatte, prostaglandin grubunun serum kalsiyum seviyesi, kontrol grubundan çok önemli düzeyde yüksek bulunmuştur.

Kontrol grubunun, serum fosfor değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XXIV ve XXV'te verilmiştir.

Tablo XXIV: Kontrol Grubundaki Serum Fosfor Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLÖKLAR	8	28.72	3.59	2.39	$p>0.05$ ns
İŞLEMLER	2	19.59	9.8	6.53	$p<0.01$ **
HATA	16	24.03	1.5	-	
GENEL	26	72.34			

Tablo XXV: Kontrol Grubundaki Serum Fosfor Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	9	4.17	0.61	A
12.Saat	9	5.59	0.3	A
24.Saat	9	6.2	0.52	B

Prostaglandin grubunun serum fosfor değerlerinin, saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XXVI ve XXVII'de verilmiştir.

Tablo XXVI: Prostaglandin Grubundaki Serum Fosfor Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY,	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	11	44.03	4	3.42	p<0.01 xx
İŞLEMLER	2	7.72	3.86	3.3	p>0.05 ns
HATA	22	25.83	1.17	-	
GENEL	35	77.58			

Tablo XXVII: Prostaglandin Grubundaki Serum Fosfor Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	12	4.47	0.32	A
12.Saat	12	5.55	0.56	A
24.Saat	12	5.3	0.33	A

Buna göre, 0. (t:-0467, SD:19, p>0.05^{ns}), 12. (t:0.057, SD:19, p>0.05^{ns}) ve 24. (t:1.529, SD:19, p>0.05^{ns}) saatlerde grupların serum fosfor değerleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Kontrol grubunun serum total protein değerlerinin saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XXVIII ve XXIX' da verilmiştir.

Tablo XXVIII: Kontrol Grubundaki Serum Total Protein Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	8	2.64	0.33	0.65	p>0.05 ns
İŞLEMLER	2	7.04	3.52	6.9	p<0.01 **
HATA	16	8.15	0.51	-	
GENEL	26	17.83			

Tablo XXIX: Kontrol Grubundaki Serum Total Protein Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	9	5.71	0.29	B
12.Saat	9	4.98	0.21	A
24.Saat	9	4.47	0.15	A

Prostaglandin grubunun, serum total protein değerlerinin, saatlere göre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo XXX ve XXXI'de verilmiştir.

Tablo XXX: Prostaglandin Grubundaki Serum Total Protein Değerlerinin İki Yönlü Varyans Analizi

DEĞ.KAY.	S.D	KT	KD	F	P
BLOKLAR	11	42.12	3.83	6.18	p<0.001 ***
İŞLEMLER	2	17.47	8.74	14.1	p<0.001 ***
HATA	22	13.56	0.62	-	
GENEL	35	73.15			

Tablo XXXI: Prostaglandin Grubundaki Serum Total Protein Değerlerinin İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

İŞLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARŞILAŞTIRMA
0.Saat	12	6.69	0.46	A
12.Saat	12	5.17	0.34	B
24.Saat	12	5.27	0.31	B

Buna göre, 0. (t:-1.662, SD:19, p>0.05^{ns}), 12. (t:-0.437, SD:19, p>0.05^{ns}) ve 24. (t:-2.091, SD:19, p>0.05^{ns}) saatlerde grupların serum total protein değerleri arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır.

Kontrol grubunda 0. saatteki idrarda üre azotu değeri 1618.89 mg/dl iken, 24. saatte bu değer 424.44 mg/dl olarak bulunmuştur. 24. saatteki idrar üre azotu değeri, 0. saat değerinden ileri derecede düşüktür (t:11.338, SD:8, p<0.001).

Prostaglandin grubunda ise 0. saatte ortalama idrar üre azotu değeri 1329.17 mg/dl iken, 24. saatte 1217.42 mg/dl olarak bulunmuştur. 24. saatteki idrar üre azotu değeri, 0. saat değerinden önemli derecede düşüktür. (t:2.75, SD:11, p<0.05).

Grupların 0. ve 24. saatlerdeki karşılaştırmaları Tablo XXXII ve

XXXIII'de verilmiştir.

Tablo XXXII: 0. Saatteki İdrar Üre Azotu Değerlerinin Karşılaştırılması.

	BİR.SAY. (n)	ORTALAMA (X)	S.SAPMA (s)	S.HATA (SHx)	DEĞ.KATS (D.K.%)
Kontrol	9	1618.89	279.3	93.1	17.25
Prostaglandin	12	1329.17	192.04	55.44	14.45

t: 2.82 SD: 19 : p<0.05 *

Tablo XXXIII: 24. Saatteki İdrar Üre Azotu Değerlerinin Karşılaştırılması

	BİR.SAY (n)	ORTALAMA (X)	S.SAPMA (s)	S.HATA (SHx)	DEĞ.KATS, (D.K.%)
Kontrol	9	424.44	55.03	18.34	12.97
Prostaglandin	12	1217.42	113.11	32.65	9.29

t: -19.3 SD: 19 : p<0.001 ***

Buna göre, 0. saatteki idrar üre azotu değerleri arasında önemli derecede fark vardır. Kontrol grubunun idrar üre azotu değerleri, prostaglandin grubununkinden önemli derecede büyük olarak bulunmuştur.

24. saatteki idrar üre azotu değerleri arasında da ileri derecede farklılık vardır. Ancak 24. saatte, kontrol grubunun idrar üre azotu değeri, prostaglandin grubundan ileri derecede düşük olarak bulunmuştur.

İdrar kreatinin değerlerine baktığımızda, kontrol grubunda 0. saatte 84 mg/dl iken 24. saatte 29.42 mg/dl ye düşmüştür. Kontrol grubunda 24. saatteki idrar kreatinin değeri, 0. saat değerinden ileri derecede düşük olarak bulunmuştur (t: 11.608, SD: 8, p<0.001).

Prostaglandin grubunda ise 0. saat için idrar kreatinin değeri 84.37 mg/dl iken, 24. saatte 62.13 mg/dl ye düşmüştür. Bu grupta 24. saatteki idrar kreatinin değeri, 0. saat değerinden çok önemli oranda düşük olarak bulunmuştur (t: 3.302, SD: 11, p<0.01).

0. ve 24. saatlerdeki idrar kreatinin değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırmaları Tablo XXXIV ve XXXV'te verilmiştir.

Tablo XXXIV: Heriki Grubun 0. Saatteki İdrar Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırması

	BİR.SAY. (n)	ORTALAMA (X)	S.SAPMA (s)	S.HATA (SHx)	DEĞ.KATS. (D.K.%)
Kontrol	9	94	18.55	6.18	22.08
Prostaglandin	12	84.37	19.07	5.51	22.6

t: -0.04 SD: 19 : p>0.05 ns

Tablo XXXV: Heriki grubun 24. Saatteki İdrar Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırması

	BİR.SAY. (n)	ORTALAMA (X)	S.SAPMA (s)	S.HATA (SHx)	DEĞ.KATS (D.K.%)
Kontrol	9	29.42	12.54	4.18	42.62
Prostaglandin	12	62.13	29.41	8.49	47.34

t: -3.12 SD: 19 : p<0.01 **

Buna göre, 0. saatte heriki grubun idrar kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmazken, 24. saatte kontrol grubunun idrar kreatinin düzeyleri prostaglandin grubundan çok önemli derecede düşük bulunmuştur.

Kontrol grubunda 0. saatte 60.18 mEq/L olan idrar sodyum konsantrasyonu, 24. saatte 53.59 mEq/L ye düşmüştür ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (t:2.818, SD:8, p<0.05).

Prostaglandin grubunda, 0. saatte 54.36 mEq/L olan idrar sodyum konsantrasyonu 24. saatin sonunda 106.13 mEq/L ye yükselmiş olup, aradaki fark istatistiksel yönden ileri derecede önemli olarak bulunmuştur (t:5.875, SD:11, p<0.001).

Grupların idrar sodyum konsantrasyonları bakımından 0. ve 24. saatler için karşılaştırmaları Tablo XXXVI ve XXXVII de verilmiştir.

Tablo XXXVI: Heriki Grubun 0. Saatteki İdrar Sodyum Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

	BİR.SAY. (n)	ORTALAMA (X)	S.SAPMA (s)	S.HATA (SHx)	DEĞ.KATS. (D.K.%)
Kontrol	9	60.18	24.09	8.03	40.03
Prostaglandin	12	54.36	17.29	4.99	31.81

t: 0.65 SD: 19, : p>0.05 ns

Tablo XXXVII: Heriki Grubun 24. Saatteki İdrar Sodyum Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

	BİR.SAY. (n)	ORTALAMA (X)	S.SAPMA (s)	S.HATA (SHx)	DEĞ.KATS. (D.K.%)
Kontrol	9	53.59	24.84	8.28	46.35
Prostaglandin	12	106.13	26.54	7.66	25.01

t: -4.61 SD: 19 : p<0.001 xxx

Buna göre, idrar sodyum konsantrasyonları açısından, 0. saatte gruplar

arasında farklılık yokken, 24. saatte gruplar arasında ileri derecede farklılık saptanmıştır. Bu saatte prostaglandin grubunun idrar sodyum konsantrasyonu kontrol grubundan ileri derecede yüksek olarak bulunmuştur.

24. saatteki kreatinin klirenslerine bakacak olursak, kontrol grubunda bu değer 5.59 ml/dk iken, prostaglandin grubunda 12.75 ml/dk olarak bulunmuştur ve aradaki farklılık ileri düzeydedir (Tablo XXXVIII).

Tablo XXXVIII: Heriki Grubun 24. Saatteki Kreatinin Klirenslerinin Karşılaştırması

	BİR.SAY (n)	ORTALAMA (x)	S.SAPMA (s)	S.HATA (SHx)	DEĞ.KATS (D.K.%)
Kontrol	9	5.59	1.24	0.41	22.18
Prostaglandin	12	12.75	5.1	1.47	40

t: -4.1 SD: 19 :p<0.001 ***

Heriki gruba ait sağ nefrektomi spesmenleri makroskopik ve mikroskopik olarak normal olarak değerlendirildi.

Grupların sol nefrektomi spesmenleri makroskopik olarak hafif şiş görünümde olup, korteksin kesit yüzeyinin soluk, medullanın ise hiperemik olduğu gözlemlendi.

Heriki gruba ait sol nefrektomi materyallerinin mikroskopik incelenmesinde gözlenen histopatolojik bulgular benzer olmakla beraber farklı derecelerdeydi. Tubuler hasar, tubulus genişlemesi ve hiyalin silendir bulguları için lezyonların yaygınlık derecelerine göre aşağıdaki derecelendirme skolası kullanıldı.

- 1: % 0-25 oranında tubuler tutulum
- 2: % 25-50 oranında tubuler tutulum
- 3: % 50-75 oranında tubuler tutulum

4: % 75-100 oranında tubuler tutulum

Buna göre gruplarda gözlenen histopatolojik değişikliklerin dağılımı ve karşılaştırmaları Tablo XXXIX'da verilmiştir.

Tablo XXXIX: Böbreklerde Gözlenen Histopatolojik Değişikliklerin Gruplara Dağılımı ve Karşılaştırması

Derecesi	Tubuler Hasar		Konjesyon		Tubulus Genişlemesi		Hyalen Silendir	
	Kont.	Pros.	Kont.	Pros.	Kont.	Pros.	Kont.	Pros.
1	-	7	1	4	-	7	-	8
2	3	4	4	6	2	4	-	3
3	3	1	3	2	6	1	8	1
4	3	-	1	-	1	-	1	-
	χ^2 : 10.93		χ^2 : 3.03		χ^2 : 12.06		χ^2 :17.37	
	p<0.05		p>0.05 ns		p<0.01		p<0.001	

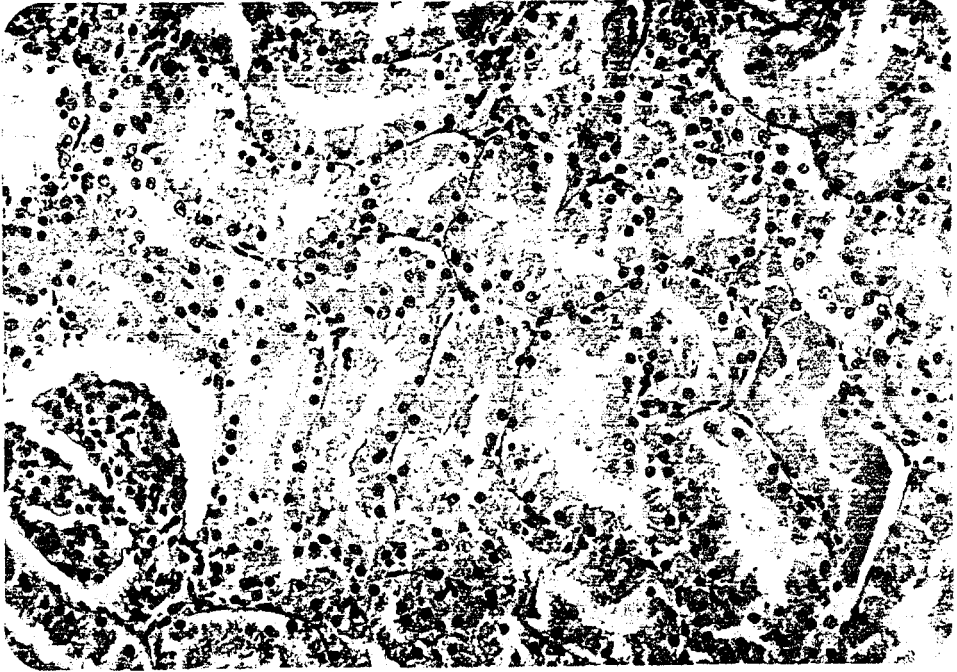
Bu ortak bulgular içerisinde en önemli olanlarından biri proksimal tubulusların kıvrıntılı ve düz kısımlarındaki epitel nekrozudur. Nekrotik hücre sayısı, kontrol grubunda 10 büyük büyütme sahasında ortalama 110 ± 72.8 , prostaglandin verilen grupta ise 48.33 ± 43.59 olarak bulundu (Tablo XXXX) (Resim III, IV) veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarındaki farkın önemli düzeyde olduğu görüldü (U: 27, p<0.05).

Tablo XXXX: Deney Gruplarında Hücresel Debrislerdeki Epitel ve Nekroze Epitel Sayı

Denek No	Hücresel Debrislerdeki Epitel Sayısı		Nekroze Epitel Sayısı	
	Kontrol	Prostaglandin	Kontrol	Prostaglandin
1	15	20	32	50
2	18	40	35	80
3	100	10	50	10
4	100	20	100	25
5	150	25	200	45
6	50	35	150	60
7	100	100	200	175
8	100	20	200	40
9	15	3	30	5
10		10		15
11		30		25
12		30		50



Resim III: Kontrol Grubunda Proksimal Tubulusların Kıvrıntılı ve Düz Segmentlerinde Şiddetli Epitel Nekrozu H.E. x 64

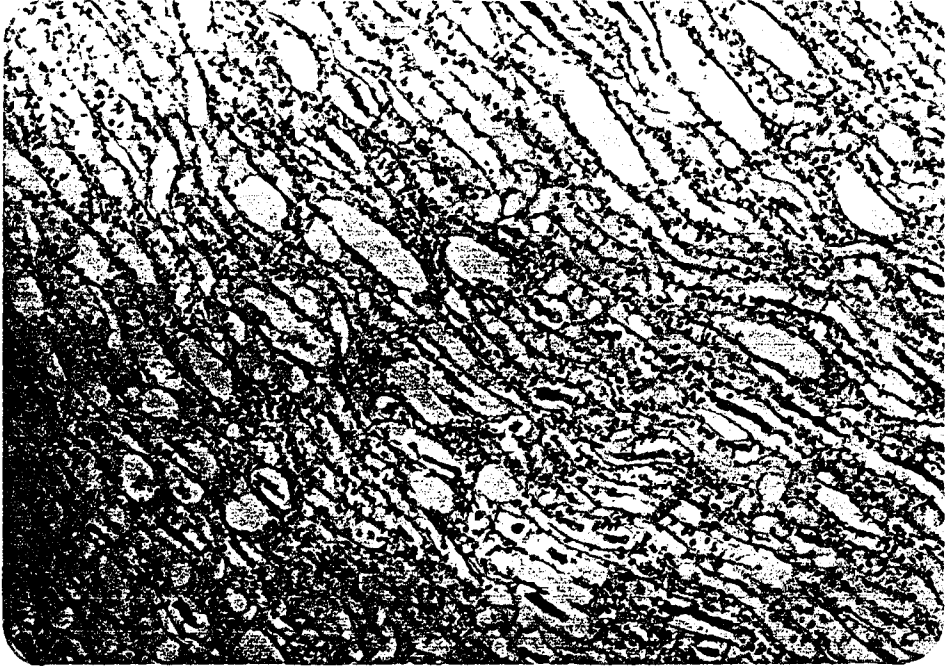


Resim IV: Prostaglandin Grubunda, Aynı Lokalizasyondaki Epitel Nekrozunun Çok Daha Hafif Olduğu Görülmektedir H.E. x 64

Bir diğ er önemli bulgu da proksimal tubulusların dü z segmentlerinde daha belirgin olan, yer yer bazı toplayıcı kanal lümenlerinde de izlenen silendirler, dökülmüş epitel hücreleri, piknotik nüveler, nüve kırıntıları ve sitoplazmik artıklardan ibaret olup, kontrol grubunda daha hücresel ve kompakt görünümdeydi (Resim V, VI,VII,VIII). Silendirlerdeki hücre sayısı kontrol grubunda 10 büyük büyütme sahasında ortalama 72 ± 46.08 , prostaglandin grubunda ise 28.58 ± 23.88 idi ve aralarında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark vardı (U: 30, $p < 0.05$).



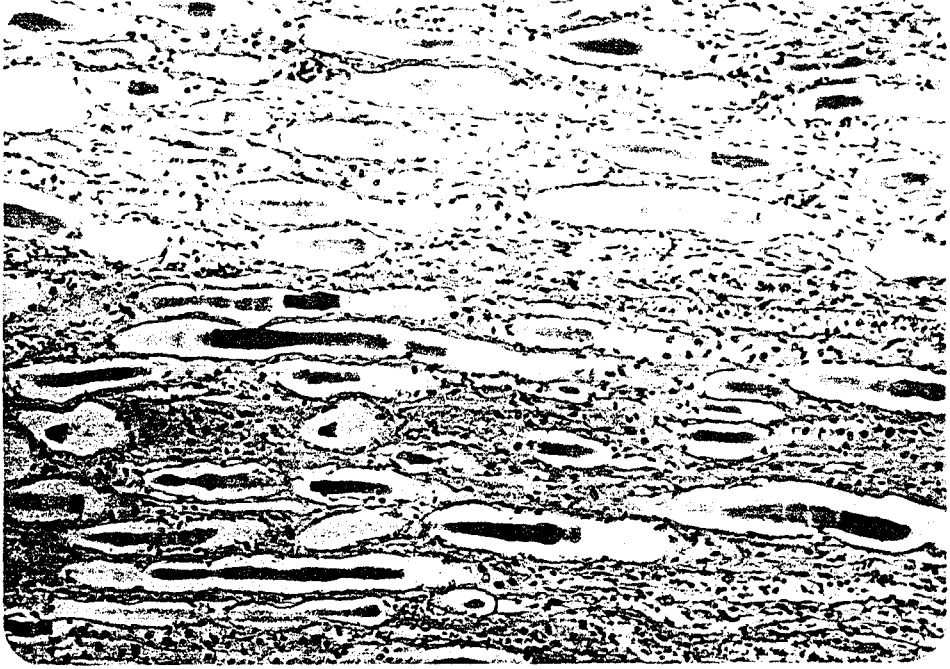
Resim V: Kontrol Grubunda, Proksimal Tubulusların Dü z Segmentleri ve Toplayıcı Kanal Lümenlerinde Çok Sayıda Hücresel Debrislerin Varlığı Görülmektedir H.E. x 32



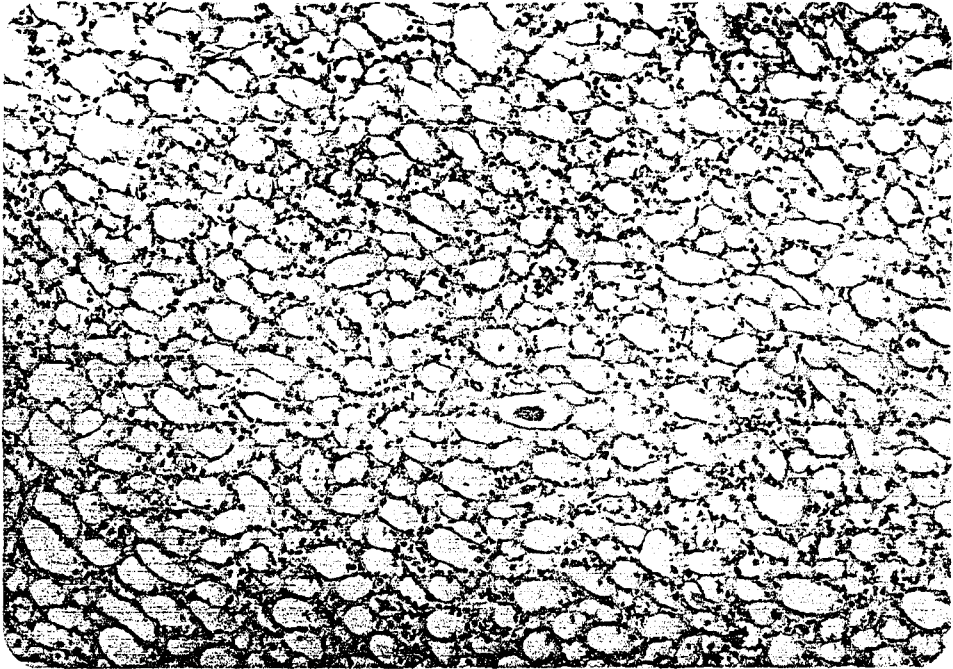
Resim VI: Prostaglandin Grubunda ise Hücresel Debrislerin Çok Daha Az Sayıda Olduğu Görülmektedir H.E. x 32

Fisher χ^2 analizi ile gruplar arasında önemli düzeyde farklılık bulunan diğer histopatolojik bulgular ise, proksimal tubulusların düz segmentlerinde daha aşikar olan tubuler hasar (fırçamsı kenarların düzleşmesi, epitel hücrelerinin yassılaşması, hidropik dejenerasyon) ile tubulus genişlemesi, bazı distal tubulus ve toplayıcı kanallarda gözlenen hyalin silendirler idi (Tablo XXXIX) (Resim VII-VIII, IX, X).

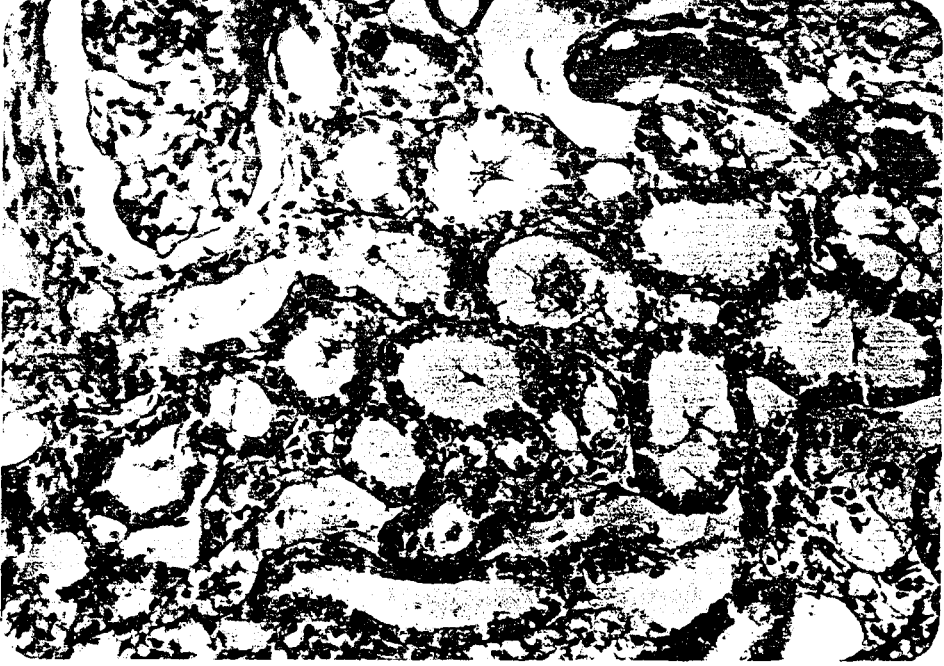
Heriki grupta da ortak bir histopatolojik bulgu olarak izlenen konjesyon, böbreklerin medullar bölgelerinde daha belirgindi. Ancak konjesyon dereceleri açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Tablo XXXIX). ($p > 0.05$).



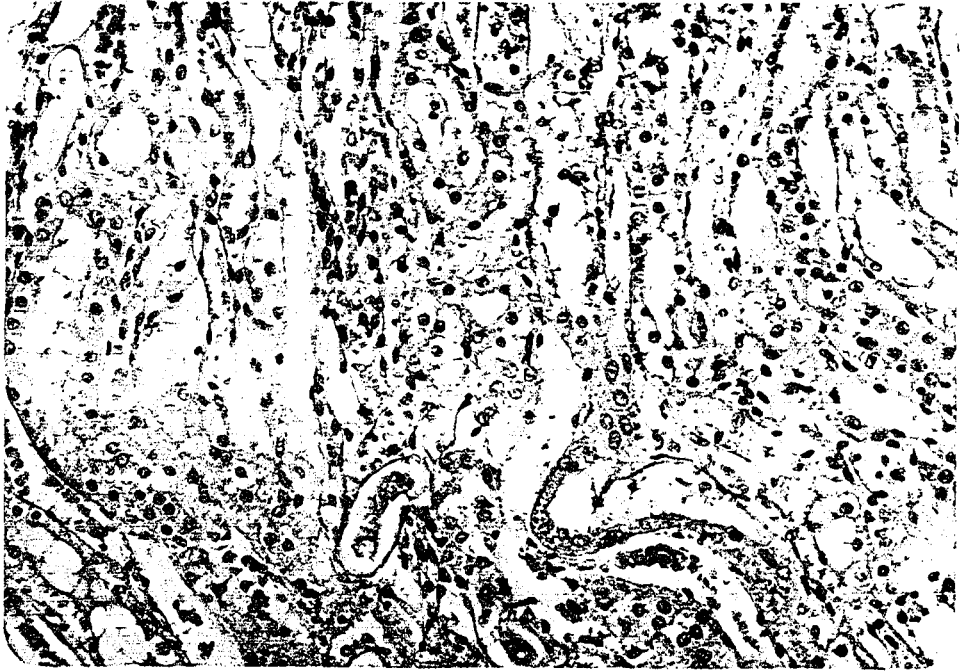
Resim VII: Kontrol Grubunda Distal Tubulus ve Toplayıcı Kanallarda Çok Sayıda Hiyalin Silindirler H.E. x 32



Resim VIII: Prostaglandin Grubunda ise Toplayıcı Kanalların Yalnızca Birinde Hiyalin Silindir Olduğu Görülmektedir H.E. x 32



Resim IX: Kontrol Grubunda Proksimal Tubuluslarda Nekroz, Tubuler Hasar (Fırçamsı Kenarların Düzleşmesi, Epitel Hücrelerinin Yassılaşması, Hidropik Dejenerasyon) ve Şiddetli Tubulus Genişlemesi H.E. x 64



Resim X: Prostaglandin Grubunda, Proksimal Tubulusların Epitel Hücrelerinde Sadece Hidropik Dejenerasyon Şeklinde Tubuler Hasar Görülmektedir H.E. x 64

TARTIŞMA

Renal arterin klemlenmesiyle ortaya çıkan fonksiyonel ve histopatolojik değişiklikler, transplantasyon için böbreğin alınması sırasında sıcak iskemi sonucu oluşan değişikliklere yakından benzer. Yapılan çalışmalarda, böylesi bir iskemi sonrasında dahi fizyolojik dozda, değişik prostaglandin türevlerinin, ekzojen olarak verilmesinin azalmış olan renal kan akımını önemli derecede yükselttiği, renal fonksiyonları, histopatolojik değişiklikleri iyi yönde etkilediği ve survivalı da önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir^{1,6,81}. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyondaki bu düzelmeler muhtemelen prostaglandinlerin vazodilatör özellikleriyle ilgilidir.

Kaufman ve arkadaşları, unilaterale nefrektomize sıçanlarda, normotermik koşullarda, renal pedikülün klemlenmesi yoluyla yaratılan 45 dakikalık iskeminin, 24 saatin sonunda akut tubuler nekroza yol açtığını bildirmişler ve bu süre diğer araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır^{6,82,83}. Aynı şekilde Tobimatsu ve arkadaşları da köpeklerde, renal arterin 60 dakika süreyle klemlenmesiyle benzer tablonun yaratıldığını bildirmişlerdir¹. Bu bilgilerin ışığı altında, biz de çalışmamızda iskemi süresi olarak 60 dakikayı seçtik.

İskemi ve bunu takibeden reperfüzyon döneminde, böbreğin hangi bölümünün daha fazla etkilendiği konusunda fikir birliği yoktur. Bu konuda deği-

şik araştırmacılar tarafından farklı görüşler ileri sürülmüştür.

İnsanlarda ve deney hayvanlarında, iskemik böbrek yetmezliğinin patogeneziyle ilgili en çok kabul gören görüş, renal korteks kanlanmasının ciddi biçimde azaldığı, buna karşın medulla perfüzyonunun daha iyi korunduğudur.

Tobimatsu ve arkadaşları, köpeklerde, bir saatlik iskemiden sonra renal kortikal kan akımının başlangıç değerlerinin % 59.9-67 sine, 2 saatlik iskemiden sonra ise % 24.4 ile 25.8 ine düştüğünü göstermişlerdir¹.

Flamenbaum ve Baylin tarafından gerçekleştirilen deneysel modellerde de kardiyak output ve arteriyel kan basıncı normal olduğu halde, total renal kan akımı ve kortikal kan akımının önemli derecede azaldığı gösterilmiştir^{15,16}.

Xenon washout ve angiografik tekniklerle yapılan çalışmalarda, akut böbrek yetmezliğine daha çok renal kortikal iskeminin neden olduğu gösterilmiştir^{84,85}. Akut böbrek yetmezliğinde renal kortikal iske mi, kortikal vazokonstriksiyon sonucu oluşuyor gibi görünmektedir. Afferent arteriol seviyesini de içine alan bu vazokonstriksiyon, altta yatan majör fizyopatolojik faktördür. Vazokonstriksiyondan sorumlu tutulan faktörler arasında renin-angiotensin sistemi, renal sinirler, dolaşımdaki katekolaminler, tromboksan A₂ ve diğer vazoaktif mediatörler sayılmaktadır^{1,6,9,12,33}.

Mason akut böbrek yetmezliği patogenezinde majör faktörün renal kortikal iske mi olduğu doğrultusundaki bu görüşe katılmamaktadır. Bu araştırmacıya göre, herşeyden önce, en büyük perfüzyon defektinin bulunduğu yer olarak öne sürülen dış kortikal tubullerin nekrozu, nekropsilerde az, biopsilerde daha da az görülmektedir. İkincisi, renal damarlar ve glomerüller eritrosit kümelenmesi, trombüs formasyonu, fibrin depolanması ve endotel hasarı gibi perfüzyon azalmasına eşlik eden lezyonların hiçbirini göster-

mezler. Üçüncüsü, kanın korteksten medullaya şant yapması hipotezi anatomik zemine dayanmadığından, şok böbreğinde medulla hiperemisinin izahı henüz yapılabilmiş değildir⁸⁶.

Mason'un çalışması, iskemik böbrek yetmezliği patogeneğinde renal medullanın önemli rol oynadığını desteklemektedir. İskemik periodtan sonra, dış medullanın iç kısımlarında hiperemi oluşmaktadır. Mason'a göre bu hiperemi sınırlı olduğu gibi akut böbrek yetmezliğinde medullar dolaşımının daha iyi korunduğunu göstermemektedir. Aksine, başlıca eritrosit agregasyonu sonucu ortaya çıkan bu durum, reperfüzyon döneminde daha az kanlanmaya neden olacaktır. Nitekim aynı araştırmacı, iskemi sonrası erken ve geç dönemde renal fonksiyon ile meduller hipereminin derecesi arasında korelasyon bulunduğunu bildirmiştir. Juxtameduller glomerulleri perfüze eden kan miktarı da postglomeruler sirkülasyondaki hiperemi derecesiyle ilişkili bulunmuştur. Mason'un sonuçlarına göre, iyileşmekte olan böbreklerde meduller hiperemi kaybı ile derin glomeruler perfüzyonun restorasyonu ve idrar konsantrasyon yeteneğinin geri dönmesi eş zamanlı oluşmaktadır⁸⁶.

Yine aynı araştırmacı yaptığı bir başka çalışmada, iskemiden önce asetilsalisilik asit verilmesiyle trombosit agregasyonunun ya da heparin uygulamasıyla fibrin depolanmasının önlenmesinin herhangi bir faydalı etkisinin olmadığını oysa ki; iskemiden sonra kan basıncının akut olarak yükseltilmesi veya dolaşımdaki eritrosit sayısının azaltılmasıyla, hiperemi insidansı ve şiddetinin önemli oranda azaltılabildiğini ve hatta tamamen ortadan kaldırılabildiğini bildirmiş⁸⁷ ve şu iddiaları ortaya atmıştır. İskemik böbrek yetmezliklerinde vasküler obstrüksiyon, muhtemelen iskemi sırasında eritrosit agregasyonu sonucu oluşmaktadır. İkincisi, renal vasküler rezistansı arttıran ve filtrasyon hızını azaltan vasküler obstrüksiyon sadece medullada sınırlı kalmamakta, aynı zamanda kortekste de oluşmaktadır. Son olarak da vasküler obstrüksiyonun giderilmesi ya da önlenmesi renal perfüzyonu tamamen, glomeruler ve tubuler fonksiyonları kısmen normale döndürebilmekte, tubuler nekroz oranını büyük ölçüde

azaltmakta ve renal yetmezliği önlemektedir⁸⁷.

Üjteg de meduller iskeminin, erken resirkülasyon fazında, meduller damarlar içinde eritrosit aggregasyonu sonucu kan akımının mekanik obstrüksiyonuna bağlı olduğu görüşündedir. Bu araştırmacıya göre iskemi sırasında serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Bu bileşiklerde beyaz kürelerin kapiller membrana adezivitelerini ve kapiller makromoleküler permeabiliteyi arttırarak, meduller damarlarda eritrosit aggregasyonuna yol açmaktadır⁸². Nitekim oral ya da IV olarak verilen allopurinol bu aggregasyonu azaltmaktadır. Yine Üjteg'e göre radikal yakalayıcı ajanların kullanılmasıyla bu patolojik olaylar azalmakta ve böbrek fonksiyonları düzelmektedir⁸².

Literatürde prostaglandinlerin renal kan akımı ve iskemiyeye maruz kalan böbreklerin fonksiyonlarının korunmasında olumlu etkileri olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır.

Prostaglandin sistemini *invivo* çalışmanın birkaç yolu vardır. Bunlardan birincisi, maddenin saf olarak, değişik vasküler yataklar içine IV ya da *intraarteriyel* olarak verilmesi ve elde edilecek olan cevabın gözlenmesiyle farmakolojilerinin saptanmasıdır. Bu uygulama, bir organ sistemi içinde prostaglandinlerin etkilerinin saptanmasını sağlar. Kullanılan yöntemlerden bir diğeri de prostaglandin sentezinin inhibe edilmesiyle oluşacak değişikliklerin saptanmasıdır. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçların tümü güçlü siklooksijenaz inhibitörüdürler ve *invivo* olarak prostaglandin sisteminin etkisinin saptanmasında kullanılabilirler. Bu gruba dahil olan ilaçlar tüm siklooksijenaz ürünlerini inhibe ettiklerinden, bu ilaçlara alınan cevap hangi prostaglandinin etkilendiğini göstermez. Katekolamin sisteminde adreno reseptör blokörleri gibi, prostaglandin sisteminde spesifik prostaglandin reseptör blokajı yapacak bir ilaç bugün için elimizde yoktur. Bu konuda yeni yeni kullanılmakta olan bir ilaç grubu, insan ve hayvanlarda

tromboksen yapımını selektif olarak inhibe edebilen tromboksen sentetaz inhibitörleridir⁸⁸.

Biz çalışmamızda, prostaglandin sisteminin invivo değerlendirmesinde önerilen bu iki yöntemin kombinasyonunu kullandık. Nonsteroidal antiinflamatuar bir ilaç olan İbuprofen ile tüm endojen prostanooid sentezini inhibe ettiğimizden, iki grup arasında görülecek olan her türlü fark direkt olarak prostaglandin E₁ in sistemik infüzyonuna bağlanabilir.

Prostaglandinlerin plazma seviyelerinin tayini son derece güç ve güç olduğu oranda da faydasız bir yöntemdir⁸⁸. Herşeyden önce genel olarak, normalde prostaglandinlerin sirküle etmedikleri kabul edilmektedir. Ayrıca kanın şekilli elemanları kolayca prostaglandin sentezleyebildiklerinden, kan örneğinin alınması sırasında, örneğin iğnenin damar duvarında prostaglandin sentezini arttırması gibi herhangi bir olay, bu maddelerin yapımının stimülasyonuna neden olabilir⁸⁸. Dolayısıyla elde edilen prostaglandin seviyesi kan örneğinin alınmasından önceki seviyeyi yansıtmayabilir. Deney öncesi hayvanlara İbuprofen vermek suretiyle bu ihtimali ortadan kaldırmış olmamıza rağmen, yöntemin, güçlüğü oranında bilgi sağlamadığı düşüncesiyle böyle bir ölçüm yoluna gitmedik.

Çalışmamızda tüm hayvanlara %09 luk NaCl solüsyonu infüze ettik. Moursi ve arkadaşları, normotermik renal iskemide, ekzojen glukoz uygulamasının renal hasarı arttırdığını ve renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etki ettiğini göstermişlerdir⁸⁹. Moursi'ye göre iskemi, oksidatif fosforilasyonda belirgin bir azalmaya ve glikoliste bozulmaya neden olduğundan oluşan laktik asidoz, laktik dehidrojenazı inhibe eder ve NADH (nikotinamid-adenin dinükleotid) okside olamaz. Glikolisisin değişik enzimlerin inhibisyonu ile kesintiye uğradığı bu durumda, ekzojen glukoz verilmesinin hücreler üzerinde toksik etkisinin bulunduğu iddia edilmektedir⁸⁹.

Çalışmamızda, kontrol grubunda 0. saatte 19.78 mg/dl olan BUN değeri 12. saatte %65.7 lik bir artışla 32.78 mg/dl ye, 24. saat sonunda da baş-

langıç seviyelerine göre %98.8 lik bir artışla 39.33 mg/dl ye yükselmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo IV,V). Prostaglandin verilen grupta ise 0. saatte 19.5 mg/dl olan BUN değerinin, 12. saatte %21.3 lük bir artışla 23.67 mg/dl lik bir değere ulaştığını ve 24. saatin sonunda başlangıç seviyelerine göre %20.9 luk artışla 23.58 mg/dl gibi bir değerde kaldığını saptadık. Bu grupta 0. saatle 12. saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken, 12. ve 24. saat değerleri arasında istatistiksel bir fark yoktu (Tablo VI, VII). İki grubun birbirleriyle karşılaştırmasında, 0. saatte gruplar arasında bir fark bulunamazken ($p>0.05$), prostaglandin grubunun BUN değerleri, kontrol grubuna göre 12. saatte çok önemli ($p<0.01$), 24. saatte de ileri derecede ($p<0.001$) düşük bulunmuştur.

Prostaglandin E_1 infüzyonuyla, hem BUN değerlerindeki artışın şiddeti azalmış hem de devamlılığı kaybolmuştur. Kontrol grubunda BUN değerleri progressif olarak artarken, prostaglandin verilen grupta bu değerlerin ilk 12 saat içinde kontrol grubuna göre daha az oranda yükseldiği gözlenmiş ve 24. saatin sonuna kadar da bu düzeyde kalmıştır. Bu bulgularımıza uygun olarak literatürde, değişik iskemi modellerinde, değişik prostaglandinlerin kullanılmasıyla BUN değerlerinin normal ya da normale yakın değerlerde kaldığını bildiren çalışmalar vardır^{81,82}.

Serum kreatinin düzeylerine baktığımızda kontrol grubunda, 0. saatte 1.49 mg/dl iken, 12. saatte %132.8 lik bir artışla 3.47 mg/dl, 24. saatte de başlangıç değerlerine göre %184.5 luk bir artışla 4.24 mg/dl ye yükseldiğini gördük. Prostaglandin verilen grupta ise bu değerler, başlangıca göre %65.6 ve %72.7 lik artışlarla, 0.99 mg/dl den, 1.64 mg/dl ve 1.71 mg/dl lik değerlere ulaşmıştır. Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldıklarında, her ikisinde de anlamlı yükselmeler ilk 12 saat içinde meydana gelmiştir (Tablo VIII, IX, X, XI). Grupların birbirleriyle karşılaştırılmalarında ise yine PGE_1 verilen grubun serum kreatinin değerlerinin kontrol grubuna göre 12.

saatte çok önemli ($p < 0.01$), 24. saatte ise ileri derecede ($p < 0.001$) düşük düzeylerde kaldığı görülmüştür.

Kaufman ve arkadaşları da benzer deney modelini kullandıkları araştırmalarında, bizim elde ettiklerimizle uyumlu sonuçlar rapor etmişlerdir⁶. Tobimatsu ve arkadaşları PGE_1 uygulamasıyla, serum kreatinin düzeylerinin normal ya da normale yakın değerlerde kalmasının sadece ilk 24 saat için söz konusu olmadığını, postoperatif günlük PGE_1 infüzyonlarının tekrarlanmasıyla bu olumlu etkinin daha sonraki günlerde de devam ettiğini göstermişlerdir¹. Literatürde değişik iskemi modellerinde, değişik prostaglandin türevlerinin kullanılmasıyla serum kreatinin değerlerinin normal ya da ona yakın değerlerde kaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^{81,82}.

Serum Na düzeyleri bakımından gruplar arasında, ölçüm zamanlarına göre farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunda, grup içi karşılaştırmasında da istatistiksel bir farklılık saptanamazken (Tablo XIII), PGE_1 verilen grupta, 24. saatteki serum Na düzeyi önceki saatlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmakla birlikte bu değer de normal sınırlar içinde kalmıştır (Tablo XIV, XV). Literatürde, diğer prostaglandin deriveleriyle yapılan çalışmalarda da serum Na düzeylerinde bir farklılık saptanmamıştır^{81,83}.

Deney aşamaları sırasında elde edilen serum K düzeylerini incelediğimizde, kontrol grubunda 0. saatte 3.73 mEq/L olan değer, 12. saatte %25.4 lük bir artışla 4.68 mEq/L ye, 24. saatte de başlangıç değerinden %34 lük bir artışla 5 mEq/L ye yükseldiği görülmektedir (Tablo XVI, XVII). Prostaglandin grubunda ise başlangıç değeri 4.04 mEq/L iken, 12. saatte %5.4 lük bir artışla 4.26 mEq/L ye yükselmiş, daha sonra hafif bir düşme görülerek, 24. saatte başlangıç değerine oranla %4.7 lik bir artışla 4.23 mEq/L olarak bulunmuştur. Bu bulgumuz, literatürde postiskemik renal yetmezlikte değişik prostaglandin derivelerinin çalışıldığı araştırmaların, serum elektrolit

düzeylerinin önemli oranda değişmediği yolundaki raporlarıyla çelişmektedir 81,83. Böbrek yetmezliğinde yükseldiği bilinen serum potasyum düzeyini, 24. saatte prostaglandin grubunda, kontrol grubuna oranla önemli derecede düşük bulunmasını ($p<0.05$) diğer parametrelerdeki farklılığı da düşünerek, genel olarak prostaglandin verilen böbreklerin vücutta oluşan metabolik yükü daha iyi itrah edişine bağladık.

Serum Ca düzeyleri bakımından kontrol grubunun grup içi karşılaştırmasında, deney aşamaları sırasında, istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Tablo XX,XXI). Prostaglandin grubunda ise, 24. saatteki serum Ca düzeyi, 0. ve 12. saatlere oranla önemli oranda yüksek olarak bulunmuştur (Tablo XXII,XXIII). İki grubun birbirleriyle karşılaştırmasında ise, diğer saatlerde herhangi bir farklılık saptanamazken, 24. saatte prostaglandin grubunun serum Ca seviyesi, kontrol grubundan çok önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, hücre ölümünün bir anda meydana gelmediğini, aksine birçok aşaması bulunan bu fatal gidişin durdurulabileceğini ve hücrelerin resüsite edilebileceğini göstermektedir. Hernekadar başlangıçtaki hadise iskemiden, toksik ajanlara maruz kalmaya ya da mekanik travmaya kadar değişebilirse de, araştırmacıların büyük çoğunluğu, hücre ölümünden sorumlu olan faktörün kalsiyumun hücre içine girişi olduğunu düşünmektedirler⁴³.

Normal şartlar altında Ca, değişik mekanizmalarla sitoplazmadan aktif olarak uzaklaştırılır. Hücre membranı da hücre içi ve dışı arasında bir konsantrasyon gradienti oluşturacak şekilde kalsiyuma rölatif olarak impermeabl'dır. Bu faktörlerin etkisiyle, ekstrasellüler sıvı, komşusu sitoplazmadan yaklaşık 10.000 kat daha fazla kalsiyum içerir. Bununla birlikte, selülüler yaralanmayı takiben membran permeabilitesi artarak hücre içine Ca akımı başlar. Ca mitokondriler içine girerek oksidatif fosforilasyonu ve buna

bağlı olarak hücrenin enerjiye bağımlı aktivitelerini bozar. Ayrıca Ca iyonu, bazı sitotoksik maddelerin açığa çıkmasına da neden olur. Tüm bunlara ilaveten, vasküler düz kas hücreleri içinde Ca birikmesi, myofibriller kontraksiyonu arttırarak daha sonraki dilatasyon ve reperfüzyona refrakter olan bir vazospazm oluşturur. Bunun sonucunda, iskemik renal, serebral ve myokardiyal dokularda sıklıkla gözlenen "no reflow fenomeni," gelişir⁴³.

Literatür, Ca iyonunun prostaglandin sentezi üzerindeki etkilerini ortaya koyan çalışmalar yönünden oldukça zengin olduğu halde^{90,91}, prostaglandinlerin Ca homeostasisindeki etkileri konusunda tatminkar bir çalışma yoktur. Hernekadar prostaglandinlerin, hücre organelleri seviyesinde dahi membran stabilizasyonu sağlayıcı etkileri biliniyorsa da, bu konuda detaylı çalışmalar yapılmadan, endojen ya da ekzojen prostaglandinlerin hücre içine Ca girişini önlediğini söylemek spekülasyondan öteye gitmez.

Kontrol grubunda 24. saatteki serum fosfor düzeyi, 0. ve 12. saatlerden, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuşsa da, gruplar arası karşılaştırmada, iki grup arasında deneyin hiçbir aşamasında önemli bir farklılığın bulunmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo XXIV,XXV,XXVI, XXVII).

Serum total protein değerleri incelendiğinde, her iki grupta da düşme görülmüştür ve grup içi karşılaştırmalarında bu durum, istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur (Tablo XXVIII,XXIX,XXX,XXXI). Ancak gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Serum total protein değerlerindeki bu düşüş, kısmen de olsa iskemik travma sonucunda gelişen proteinüriye bağlanabilir.

İskemiye takibeden 24 saat boyunca, idrarda bazı metabolit ve elektrolitlerin itrahının nasıl etkilendiğini gözlemek amacıyla, kantitatif bazı ölçümler yaptık. İdrarda üre azotu, kontrol grubunda, 0. saatte 1618.89 mg/dl, prostaglandin grubunda ise 1329.17 mg/dl idi ve aradaki fark istatis-

tiksel yönden önemli olarak bulundu ($p < 0.05$) (Tablo XXXII). 24. saatte, kontrol grubunda, idrar üre azotu değerlerinin %73.7 oranında bir azalmayla 424.44 mg/dl ye düştüğünü gördük. Prostaglandin verilen hayvanlarda ise idrar üre azotu yalnızca %8.4 oranında azalarak 1217.42 mg/dl ye düştü (Tablo XXXIII). 24. saatte kontrol grubunun idrar üre azotu değeri, prostaglandin grubundan ileri derecede düşük olarak bulunmuştur ($p < 0.001$).

Grupların 0. saat idrar üre azotu değerleri arasında önemli farklılığın bulunması, deney hayvanlarının bu parametre için homojen olmadığını göstermektedir. Ancak bu saatte idrarla azot itrahi kontrol grubunda önemli oranda yüksekken ($0 < 0.05$), 24. saat sonunda prostaglandin grubunda ileri derecede yüksek hale gelmiştir ($p < 0.001$). İskemiye takibeden, intravenöz PGE_1 infüzyonuyla idrarla azot itrahi %91.6 oranında korunmuştur. BUN değerlerinin tayini ile elde ettiğimiz bulgularla bu durum uyum içindedir.

Kollektör tüplerden ve interstisyel hücrelerden orjinlenen E serisi prostaglandinler, renal medullada fazla miktarda bulunur. Bunlar lokal etki göstermek yoluyla meduller fonksiyonları etkilerler. Prostaglandinlerin gösterilmiş olan etkilerinden birisi de kollektör tüplerde üre reabsorpsiyonunu inhibe ederek, iç meduller solüt gradientini düzenlemeleridir⁹².

İdrar kreatinin düzeylerinin tayini ile de benzer sonuçlar elde ettik. Şöyle ki; kontrol grubunda, 0. saatte 94 mg/dl olan idrar kreatinin düzeyi, 24. saatte %68.7 oranında azalarak 29.42 mg/dl ye düşerken, prostaglandin grubunda 84.37 mg/dl den %26.3 lük bir azalmayla, 62.13mg/dl ye düşmüştür (Tablo XXXIV,XXXV). 0. saatte gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmazken ($p > 0.05$), 24. saatte kontrol grubunun idrar kreatinin düzeyleri prostaglandin grubundan çok önemli derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$). Serum kreatinin düzeyleriyle uyum gösteren bu bulguda , iskemi sonrası IV PGE_1 infüzyonuyla renal fonksiyonların çok önemli oranda korunduğunu göstermektedir.

İdrar Na konsantrasyonlarına bakacak olursak, 0. saatte gruplar arasında herhangi bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$), 24. saatte, prostaglandin E_1 verilen grubun idrar Na konsantrasyonu, kontrol grubundan ileri düzeyde yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo XXXVI,XXXVII). PGE_1 infüzyonuyla, idrar Na konsantrasyonunda ileri derecede artma meydana gelmiştir.

Renal prostaglandinlerin NaCl itrahının lokal regülatörleri oldukları bilinmektedir. Prostaglandinler Henle Kulpu, distal nefron ve kollektör tüpler üzerine etki ederek natriüretik rol oynarlar. Akut volüm ekspansiyonundaki natriüreziste, prostaglandinlere bağımlı bir mekanizma ile kollektör tüplerde NaCl reabsorbsiyonunun inhibisyonu sonucudur. Carmines ve arkadaşları anestezi altındaki, sodyum eksikliği bulunan köpeklerde, basınç natriürezisi fenomeninde, prostaglandinlerin etkisi olduğu yolundaki hipotezlerini yaptıkları çalışmada ispatlamışlardır. Nitekim, indometazin verilen köpeklerde Na itrahının %70 azaldığını bildirmişlerdir⁹².

Renal tubuler epitelin, basınç değişmelerinde de Na tutucu etkisi üzerinde prostaglandinlerin önemli faktör oldukları ileri sürülmüştür⁹². Prostaglandin E_2 nin Henle' nin meduller çıkan kolunda, Na transportunu direkt etkileme kapasitesi vardır. $PGF_{2\alpha}$ ve PGE_1 içinde aynı etki söz konusu olabilir. Filtre edilen yükte değişiklik olmadığında, prostaglandin sentez inhibisyonunda gözlenen antinatriüretik etkiden büyük ölçüde sorumlu olan faktör, meduller kollektör tüp reabsorbsiyonundaki artıştır⁹².

Deneyimizde kullandığımız İbuprofen'inde içinde bulunduğu nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların, tuz itrahi üzerindeki etkileri bugünkü tartışma konularından birini oluşturmaktadır. İntrarenal PGE_1 , E_2 ve I_2 uygulaması ile natriüretik etki görüldüğü bilinmekle beraber, siklooksijenaz inhibisyonunun etkileri konusunda genelleme yapmak zordur. Bazı çalışmalarda tuz itrahının azaldığı sonucu çıkartılmıştır⁹². Uyanık köpekler ve fetal kuzu modelleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ise indometazinin, kan

akımını azaltmasına rağmen tuz itrahını arttırdığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç uygulamasından sonra, renal medullanın tuz içeriğinde artma olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmaların çoğunda, düşük doz siklooksijenaz inhibisyonuyla tuz itrahının ya hiç etkilenmediği veya bazı koşullar altında azaldığı gösterilmiştir⁹³.

Klirens ölçümleri, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sık olarak kullanılan yöntemlerdir ve çoğunlukla inülin ve kreatinin üzerinden yapılır. Biz çalışmamızda kreatinin klirensini kullandık. Deneysel renal iskemi modellerini takiben, klirens değerlerinin ileri derecede azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir^{1,81,83}. 24. saatin sonunda, kontrol grubunda ortalama kreatinin klirensi 5.59 ml/dk iken, PGE₁ verdiğimiz grupta aynı değer 12.75 ml/dk olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel yönden ileri düzeyde farklılık saptanmıştır (p<0.001). Bu bulgumuz, PGE₁ ve diğer prostaglandin türevlerinin, kısa ya da uzun süreli infüzyonunun kullanıldığı literatür verileriyle uyumludur^{1,81,83}.

Deney sonucunda elde ettiğimiz spesmenlerin makroskopik incelenmesinde, korteksin kesit yüzeyinin soluk, medullanın ise hiperemik olduğu görüldü. Bu bulgumuz daha önce diğer araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir^{93,94}.

Böbrekte iskemiye sekonder histopatolojik bulgular, tubuler epitel nekrozu, tubul lümenleri içinde silendirler, tubuler hasar bulguları (fırçası kenarların düzleşmesi, epitel hücrelerinin yassılaşması, hidropik dejenerasyon), tubulus genişlemesi, tubuller içinde hiyalin silendirlerin varlığı ve konjesyondur^{1,6,11,38,83,86,95,96}. Bugün literatürde tartışma lezyonların lokalizasyonu konusundadır.

Akut tubuler nekrozun en önemli histopatolojik bulgularından biri olan epitel nekrozunun, proksimal tubulusların kıvrıntılı ve düz kısımla-

rında lokalize olduğunu gördük. 10 büyük büyütme sahasında, hücre sel debris-lerdeki nekroze epitel sayısı sayıldığında, kontrol grubunda 110 ± 72.8 hücre bulunurken, PGE_1 verilen grupta bu sayının 48.33 ± 43.59 olduğu görüldü (Resim III,IV) (Tablo XXXX). Verilerin istatistiksel karşılaştırmasında aradaki farkın önemli olduğu bulundu ($p < 0.05$).

Bir diğer histopatolojik bulgu silendirlerin varlığı idi. Silendirler, daha çok proksimal tubulusların düz segmentlerinde lokalize olmakla birlikte, yer yer bazı toplayıcı kanal lümenlerinde de görülmekteydi. Dökülmüş epitel hücreleri, piknotik nüveler, nüve kırıntıları ve sitoplazmik artıklardan ibaret olan bu silendirler, kontrol grubunda daha hücre sel ve kompakt görünümdeydi (Resim V,VI,VII,VIII). Silendirlerdeki hücre sayısı kontrol grubunda, 10 büyük büyütme sahasında ortalama 72 ± 46.08 , prostaglandin grubunda ise 28.58 ± 23.88 idi ve aralarında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark vardı ($p < 0.05$).

Fırçamsı kenarların düzleşmesi, epitel hücrelerinin yassılaşması ve hidropik dejenerasyon komponentlerinden oluşan tubuler hasar, kontrol grubunu oluşturan 9 hayvandan 6 sında %50 den daha yaygınken, PGE_1 verilen grubu oluşturan 12 hayvandan sadece 1 inde lezyon tubulusların %50 sinden daha fazlasında tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$).

Kontrol grubunda, 9 hayvandan 7 sinde, tubulusların %50 sinden fazlasında genişleme saptanırken, PGE_1 grubunda yer alan 12 hayvandan yine yalnızca birinde lezyon bu derece yaygındı. Aradaki fark istatistiksel anlamda çok önemliydi ($p < 0.01$).

Distal tubulus ve toplayıcı kanallarda görülen hiyalin silendirler, kontrol grubundaki hayvanların hepsinde tubulusların %50 sinden daha fazlasında görülürken, PGE_1 verilen grupta, 12 hayvandan yine sadece birinde, lezyonun bu derece yaygın olduğu görüldü ve iki grup arasında ileri dere-

cede farklılık saptandı ($p < 0.001$) (Tablo XXXX).

Her iki grupta da ortak bir histopatolojik bulgu olan konjesyon böbreklerin medullalarında daha belirgindi ancak iki grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılık saptanamadı ($p > 0.05$) (Tablo XXXX).

Tobimatsu ve arkadaşları kontrol grubunda renal tubullerin zonal nekrozunun başlıca kortekste lokalize olduğunu, nekroz görülmeyen alanlarda tubuler dilatasyon ve epitel hücrelerinin yassılaştığını saptamışlar ve birçok tubulun asellüler granüler debrislerle dolu olduğunu, eosinofilik hiyalin silendirlere de rastladıklarını bildirmişlerdir¹. Yine aynı araştırmacılar PGE₁ verilen grupta tubuler yapının iyi korunduğunu, korteksin sadece küçük bir alanında tubuler nekroz gördüklerini ve tubuler dilatasyonun minimal olduğunu rapor etmişlerdir. Tubuler epitelyum kısmen hidropik değişiklikler gösterirken, epitelyumda yassılaşma veya asellüler debrislerin bulunmadığını gözlemişlerdir¹.

Bu konuda Mason ve arkadaşları, literatüre en detaylı çalışmalardan birini kazandırmışlardır⁸⁶. Bu araştırmacı, iskemiden 1-3 saat sonra renal korteks yapısının korunduğunu, yer yer izole nekrobiotik değişmelerin varlığını, tubul hücrelerinin bazal membrandan ayrıldığını, nükleus pinositozu, apikal sitoplazma kaybı sonucu proksimal tubul hücrelerinde düzleşme olduğunu belirtmiştir. Glomeruler ve peritubuler kapillerlerin normal görünümde olduğunu, dış medulla histolojisinin, tubul epitel değişiklikleri bakımından önemli olmadığını, proksimal düz tubullerde de proksimal kıvrıntılı tubullerdeki değişikliklerin gözlemlendiğini bildirmiştir. Mason, içteki kapiller pleksusun massif olarak konjesyone olduğunu, dıştaki kapillerlerin ise orta ya da şiddetli etkilenen bazı böbreklerde hafif dilate olduğunu saptamıştır⁸⁶.

Mason iskemiden 18 saat sonraki spesmenlerde, medullanın gross olarak hiperemik görünümlü olduğunu ve bu hipereminin şiddetine göre spesmenleri

hafif etkilenenler ve ciddi etkilenenler şeklinde iki gruba ayırdığını belirtmektedir. Hafif etkilenenlerde, proksimal kıvrımlı tüplerde ve Henle'nin kalın kısmında nekroz hemen hemen yokken, bu gruptaki 4 böbrekten 2 sinde, proksimal düz tüplerde sporadik nekrozların görüldüğü rapor edilmiştir. Her bölgede glomeruller ve kapillerler normal olup, iç kısım pleksuslarında orta derecede dilatasyonun varlığı bildirilmiştir. Ciddi etkilenen grupta ise subkapsüler tubullerde nekrozun olmadığı ancak proksimal kıvrımlı ve düz tubuller ile Henle'nin kalın kolunda yaygın nekroz bulunduğu bildirilmiştir. Bu grupta glomeruler ve peritubuler kapillerler eritrositlerle dolu olup, iç kısım kapillerleri ile dış medulla ve papillanın vaza rektaları da aynı durumdaydı⁸⁶.

Wilkes ve Myers'e göre iskemik olaylarda hasara uğrayan ve yine iskemiye bağlı tubul tıkanmasının görüldüğü yer proksimal tubullerin pars rektalarıdır^{11,96}.

Kaufman ve arkadaşları, deneylerinde kullandıkları 9 sıçandan 6 sinda akut tubuler nekrozun mikroskopik bulgularına kortikomeduller junctionda rastladıklarını bildirmişlerdir⁶.

Fried ve arkadaşları, aşamalı olarak yaptıkları çalışmalarında sol renal arter oklüzyonundan hemen önce sağ nefrektomi yaptıklarında, tubuler hasarın ve döküntülerin başlıca proksimal tubulün S₃ segmentinde olmak üzere medullada sınırlı kaldığını bildirmişlerdir⁹⁵. Yine aynı araştırmacılar tek taraflı renal arter oklüzyonu yaptıklarında (diğer tarafa yalancı klamplama), 3. saatte dış medullada konjesyon olduğunu, 24. saatte proksimal tubullerde epitelin dökülmüş ve bazal membranın çıplak görünümlü, tubul lümenlerinin özellikle S₃ segmentinde hücresel döküntülerle dolu olduğunu bildirmişlerdir. 48. saatte ise proksimal tubulün S₁, S₂ ve S₃ segmentlerinde diffüz tubuler nekrozun bulunduğunu gözlemişlerdir⁹⁵.

Brezis ise iskemiye bağlı lezyonların, Henle'nin meduller kalın

ascendan kolunu tuttuğunu bildirirken³⁸, Lifschitz, sellüler nekroz ve döküntü formasyonunun proksimal tubulun S₃ segmentinde en fazla olduğu inancındadır⁸³.

Akut tubuler nekroz bulgularının kortikomeduller junctionda daha belirgin olduğu şeklindeki gözlemimiz Kaufman ve arkadaşlarının bulgularıyla uyum göstermektedir⁶.

PGE₁ infüzyonu ile böbreğin histopatolojik anlamda da önemli oranda korunduğu yolundaki bu bulgularımız, yine PGE₁ ya da diğer prostaglandin türevlerinin kısa ya da uzun süreli kullanımlarıyla elde edilmiş literatür bulgularıyla uyumludur^{1,6,81,82}.

Bu bulgular iskemi sonrası intravenöz PGE₁ infüzyonunun, siklooksijenazla inhibe edilen böbreği, akut tubuler nekrozdan koruduğunu açık bir şekilde göstermektedir. PGE₁ bu etkisini nasıl göstermektedir?

PGE₁ in aralarında değişik organ fonksiyonlarının ve hemodinamiklerinin indüksiyonunun da bulunduğu, değişik fizyolojik etkileri ortaya konmuştur. Organ içi mikrosirkülasyonda ortaya konan etkilerinin yanısıra, PGE₁ in çeşitli deney hayvanları ve insanda da, kardiyak output ve organ kan akımının fraksiyonel dağılımı üzerinde önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir⁹⁷. PGE₁, terapötik ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılan potent bir vazodilatördür. Bu etkisinin yanısıra PGE₁, trombosit aggregasyonunu da inhibe eder. Periferik vasküler hastalıklarda intraarteriyel PGE₁ uygulamasının daha etkili olduğu gösterilmiştir⁹⁷. IV ya da IA PGE₁ infüzyonu sistolik arter basıncını düşürür ama hem kalp hızını hem de kardiyak outputu artırır⁹⁷. Köpek deneylerinde PGE₁, koroner, brakial, femoral, karotid, mezenterik, renal arter kan akımlarında önemli artışlara neden olur⁹⁸. Pulmoner ve splenik arterlerde de dilatasyon oluşturur. İnsanlarda indometazin total sistemik vasküler rezistansı olduğu kadar, renal ve splanknik rezistansı da arttırır. PGE₁, hemen hemen tüm periferik arterlerde dilatasyona yol açarak organların kanlanmasını arttırır⁹⁷.

Prostaglandinler, sirkülasyon üzerindeki etkilerini birkaç yol üzerinden gösterebilirler. Birincisi, prostaglandinler vazokonstrüktör ajanlara verilen cevabı yumuşatıyor olabilirler. İkincisi, prostaglandinler bazı vazodilatörlerin etkilerini göstermelerini vasıta olabilirler. Ve nihayet üçüncüsü, yine prostaglandinler çeşitli stimuluslara renin cevabına aracı olabilirler⁸⁸.

1970 lerin başında, Aiken ve Vane, önceden nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların verildiği hayvanlarda, angiotensin II'nin renal damarları kontrakte edici etkisinin belirgin şekilde arttığını rapor etmişlerdir. Buna ilaveten Vane, angiotensin II nin böbrekten PGE₂ benzeri bir maddenin salınımına neden olduğunu göstermiştir. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların, vazokonstrüktör ajanların etkilerini arttırdığı başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir. Bu bulgular, angiotensin II ya da norepinefrin gibi vazokonstrüktör ajanların infüzyonuyla prostaglandin sisteminin aktive edilebilerek, renal sirkülasyondaki vazokonstrüksiyona karşı vazodilatör olarak etki edebileceği görüşünün ortaya atılmasına neden olmuştur⁸⁸.

Yapılan çalışmalar renal vasküler yatağın, vazokonstrüktör ve vazodilatör etkiler arasındaki bir denge tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Endojen vazokonstrüktörlerin artımına neden olan bir stimulusun varlığında vazodilatör prostaglandin sentezi de artar. Prostaglandin sentezi çok az miktarlarda olduğundan, normal şartlar altında, bu sentezin inhibe edilmesinin etkileri çok minimaldir. Ancak vazokonstrüktörlerin artmış olduğu durumlarda prostaglandin sentezi inhibe edilecek olursa, renal vazokonstrüksiyonun şiddeti ileri derecede artar⁸⁸. Bu da prostaglandinlerin vazokonstrüktör ajanlara verilen cevabı yumuşattıklarını göstermektedir.

Prostaglandinlerin bazı maddelerin vazodilatör etkilerinde mediatör rolü oynadıklarının en güzel örneği, furosemid'le olan etkileşimidir⁸⁸.

Prostaglandinlerin sirkülasyon üzerindeki etkilerini gösterme meka-

nizmalarından üçüncüsü, renin salınımındaki mediatör rolleridir. Farmakolojik olarak, başta E_2 ve I_2 olmak üzere birçok prostaglandin böbreklerden renin salınımına neden olabilir. Ayrıca araşidonik asidin kendisi de nonsteroidal ilaçlarca bloke edilebilen renin salınımına neden olmaktadır⁸⁸.

Tobimatsu ve arkadaşları renal kortikal kan akımını ölçmek yoluyla bu konuda yeni ufuklar açmışlardır. Köpeklerde yaptıkları bu çalışmalarında, 1 saatlik iskemiden sonra, tedavi öncesi akım değerleri, kontrol grubunda, renal kortikal kan akımı başlangıç değerlerinin %67 sine, postiske-mik PGE_1 verilecek olan grupta ise %59.9 una düştüğünü görmüşlerdir. Kontrol grubunda, klempten kaldırıldıktan sonra 20 ml serum fizyolojiğin, prostaglandin grubunda ise yine klempten kaldırılmasını takiben aynı hacimde serum fizyolojiğin içinde 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda PGE_1 in, 1 saat içinde infüzyonunu takiben, renal kortikal kan akımının, kontrol grubunda başlangıç değerinin %61.6 sı iken, PGE_1 infüzyonu uygulananlarda %80.1 ine yükseldiğini bildirmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PGE_1 i, klemplemeden önce bolus tarzında, renal arter içine injekte ettiklerinde (preiske-mik PGE_1) ise 1 saatlik iskemiden sonra akım seviyelerinin, kontrol değerlerinin %92.5 u seviyesinde bulmuşlardır. Benzer şekilde 2 saatlik iskemi öncesi ve sonrası yaptıkları akım ölçümlerinde de prostaglandinlerin lehinde, önemli farklılıkların olduğunu saptamışlardır¹.

Angiotensin II nin renal vasküler rezistansın regülasyonunda etki yeri bugün halen tartışma konusudur. Olsen ve arkadaşları bu ajanın etkisini daha çok efferent arteriol üzerinde gösterdiği görüşündedirler⁹⁹. Olsen, bazı deney koşullarında ekzojen angiotensin II infüzyonunun, preglomeruler damarlarda kontraksiyona yol açtığını ancak bu değişikliklerin çeşitli oto-regülatuar mekanizmaların aktivasyonuna bağlı olduğunu düşünmektedir. Buna neden olarak da, renal perfüzyon basıncı sabit tutulduğunda ve tubuloglomeruler feedback değişimleri önlemediğinde bu durumun görülmediğini göstermek-

tedir. Yine aynı yazara göre, angiotensin II izole afferent arteriolleri ve interlobüler arterleri konstrükte etmemektedir ancak efferent arteriollerde belirgin konstrüksiyon olmaktadır. Bunlardan dolayı da, angiotensin II nin efferent arterioller üzerinde etkili olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır⁹⁹.

Olsen, angiotensin II nin efferent arteriol üzerindeki selektif etkisinin önemli olduğunu düşünmektedir. Çünkü; sodyum eksikliği, renal arter konstrüksiyonu ve renal sinir aktivite artımı gibi durumlarda, glomeruler hidrostatik basınç ile glomeruler filtrasyon hızının azalmasının önlenmesinde, renin-angiotensin sisteminin yardımcı olmasını sağlar⁹⁹.

Normal bir böbrekte angiotensin II infüzyonu ile renal kan akımı azalır ancak efferent arteriol direncinde büyük, preglomeruler dirençte ise ufak artışlar olması nedeniyle glomeruler filtrasyon hızı değişmez⁹⁹. Olsen yaptığı çalışmada, mannitol diürezisi sırasında, üreter oklüzyonu ile tubuloglomeruler feedback bloke edildiğinde angiotensin II infüzyonu ile preglomeruler direncin artmadığını göstermiştir. Buna dayanarak da angiotensin II infüzyonu sırasında, preglomeruler direnç artımının ya basınca bağlı myojenik cevaba ya da tubuloglomeruler feedback mekanizmasının aktivasyonuna bağlı olduğunu savunmaktadır. Gerçekten de bu gözlemler, angiotensin II nin direkt etkiden çok otoregülatuar mekanizmaları aktive ettiğini düşündürmektedir.

Angiotensin II nin fizyolojik konsantrasyonlarda preglomeruler direnci direkt olarak arttıramaması, preglomeruler damarlarda reseptör bulunmasına bağlı değildir. Meclofenomate ile prostaglandin sentezinin inhibisyonundan sonra angiotensin II, tubuloglomeruler feedback blokajı yapılan böbrekte olduğu gibi normal böbrekte de preglomeruler dirençte göze çarpan artışlara neden olabilmektedir⁹⁹. Bu da renal prostaglandinlerin angiotensin II nin preglomeruler damarları büzücü etkisini en aza indirdiğini gös-

terir. Ancak bu koruyucu etki selektiftir ve sadece preglomeruler damarlarda sınırlıdır⁹⁹.

Prostaglandinlerin preglomeruler damarları, angiotensin II nin etkisinden selektif olarak koruması, renin-angiotensin sisteminin efferent arteriollerde konstrüksiyon yaparak, glomeruler filtrasyon hızını kontrol etmesine imkan sağlamada önemli olabilir. Bu surette angiotensin II formasyonunun arttığı durumlarda glomeruler filtrasyon hızının azalması önlenmektedir. Angiotensin II nin preglomeruler damarlar üzerinde, majör konstrüktör etkisi olması halinde, renin-angiotensin sistemi glomeruler filtrasyon hızını azaltarak renal yetmezliğe götüren bir kısır döngüye yol açabilirdi. Örneğin glomeruler filtrasyon hızı azalmasıyla distal tubule ulaşan NaCl miktarı azalır ve makula densa mekanizması ile angiotensin II formasyonu stimüle olur, böylece preglomeruler direnç artar ve glomeruler filtrasyon hızı daha da azalır. Neyse ki, angiotensin II nin preglomeruler damarlar üzerinde majör konstrüktör etkisi bulunmadığından bu kısır döngü oluşmaz. Renal prostaglandinler bu kısır döngünün önlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar⁹⁹.

Olsen ve arkadaşları, köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, prostaglandin inhibisyonundan önce, angiotensin II infüzyonuyla renal kan akımının %54 oranında azaldığını ancak glomeruler filtrasyon hızında önemli bir değişiklik olmadığını, prostaglandin inhibisyonundan sonra ise aynı ajanın infüzyonu ile glomeruler filtrasyon hızının %37, renal kan akımının da %56 oranında azaldığını, ayrıca prostaglandin inhibisyonu ile preglomeruler direncin çok daha fazla arttığını göstermişlerdir⁹⁹.

Üreter oklüzyonunun uygulandığı çalışmalarda da prostaglandinlerin koruyucu etkileri olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Schramm ve Carlson çalışmalarında, anestezi altındaki kedilerde üreter basıncının yükselmesinin, santral sinir sistemi veya renal sinirlerin elektriksel stimülasyonuna ve renal artere katekolamin injekte edilmesine karşı alınan renal

vazokonstrüktör cevabın inhibe olduğunu ve indometazin kullanılmasıyla bu inhibisyonun zayıfladığını göstermişlerdir¹⁰⁰.

Bu araştırmacılarla birlikte Holdaas'ın gözlemleri, endojen prostaglandin sentezinin artmasıyla, efferent renal sempatik sinirlerin, iskelet kası somatik reseptör refleks aktivasyonunun renal vazokonstrüktör cevabın azaldığı sonucunu ortaya çıkartmaktadır^{100,101}.

Holdaas'a göre üreter oklüzyonu, vazokonstrüktör tromboksanlar ile vazodilatör prostaglandinlerin (özellikle I_2 ve E_2) endojen renal sentezinde artmaya neden olur. Üreter oklüzyonu durumunda, başlangıçta, indometazin ile inhibe edilebilen geçici bir renal vazodilatasyon, bunu takiben de daha uzun süreli renal vazokonstrüksiyon ortaya çıkar. Yani başlangıçta vazodilatör prostaglandinlerin etkisi, vazokonstrüktör tromboksanlardan üstünken zamanla durum tersine dönmektedir. Ek olarak, efferent renal sempatik sinir stimülasyonu, vazodilatör prostaglandin sentezini arttırır. Akut üreter oklüzyonunun, efferent renal sempatik sinirlerin refleks aktivasyonuna renal vazokonstrüktör cevabı zayıflatması da endojen vazodilatör prostaglandin sentezindeki artma ile ilgilidir¹⁰¹.

Neumayer ve arkadaşları, 11 köpekte 180 dakikalık renal kan akımı kesilmesini takiben 7 gün süreyle intraaortik devamlı PGE_2 infüzyonu ile yaptıkları çalışmalarında önemli bulgular elde etmişlerdir. Glomeruler filtrasyon hızı PGE_2 verilen grupta 22 ml/dk iken kontrol grubunda 13 ml/dk olarak bulunmuştur. Renal kan akımı PGE_2 verilen hayvanlarda 130 ml/dk iken kontrol grubunda bu değeri 82 ml/dk olarak bulmuşlardır. Renal vasküler rezistans kontrol grubunda %27 oranında artarken, PGE_2 infüzyonuyla %20 oranında azalmıştır. Azot retansiyonunda da önemli düzelmeler gözlemişlerdir. Bu araştırmacılar, PGE_2 nin faydalı etkisini, renal perfüzyonu korumak suretiyle gösterdiğini rapor etmişler ayrıca prostanoidlerin, K_f i ve hücre koruyucu etkilerini intrasellüler Ca birikimini azaltmak yoluyla da gerçek-

leştirdiklerinin gözönüne alınması gerektiğini vurgulamışlardır⁸¹.

Osborn köpekler üzerinde yaptığı bir çalışmada düşük frekanslı renal sinir stimülasyonunun, renal kan akımını, glomeruler filtrasyon hızını ya da üriner Na ekskresyonunu etkilemeksizin, renin sekresyon hızını ve renal PGE₂ sekresyon hızını arttırdığını bildirmiştir¹⁰². Renal prostaglandin sentezinin indometazin ya da meclofenomate ile inhibisyonu renin sekresyon hızını önemli ölçüde azaltmaktadır. Vasküler baroreseptör ve tubuler makula densa reseptör stimülasyonuna renin cevabı, prostaglandinlere bağımlı olmakla beraber, renal arter basıncı düşmelerine verilen renin cevabı, tubuler makula densa reseptörlerinin kontrolü altındadır. Bu da renal arter basıncı azalmasında, renin cevabı üzerinde renal sinirlerin ve tubuler makula densa reseptörlerinin kompleks etkileşim içinde olduklarını ve bu etkilerin prostaglandinlerden kısmen bağımsız olduğunu düşündürmektedir¹⁰².

Nath ve arkadaşları farelere sağ total, sol 2/3 subtotal nefrektomi uygulamasıyla yarattıkları renal yetmezlik modelinde, geride kalan glomerullerde prostanooid sentezinin hem vasküler direnç hem de K_f üzerindeki fonksiyonel önemini ortaya koymuşlardır¹⁰³.

Klinik çalışmalar, vazodilatör prostaglandinlerin, arta kalan nefronlarda tek nefron glomeruler kan akımını ve filtrasyon hızını arttırabileceğini düşündürmektedir. Deneysel hastalık modellerinde ve insanlardaki renal hastalıklarda, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu renal kan akımını bozar. Bazı hastalık modellerinde ise renal vazodilatör prostaglandin sentezinde artma olur¹⁰³.

Farede renal kitle azalmasına, karakteristik bir glomeruler hemodinamik bir cevap eşlik eder. Tek nefron glomeruler filtrasyon hızı ve glomeruler kapiller plazma akım hızı artar¹⁰⁴. İki böbreğinde sağlam olduğu kontrol hayvanlarında, akut indometazin infüzyonu, tek nefron glomeruler filtrasyon ve kapiller plazma akım hızında önemli bir değişikliğe neden

olmazken, subtotal nefrektomi yapılan hayvanlarda tek nefron glomeruler filtrasyon hızında önemli azalmalara neden olmuştur. Gerçekten de subtotal nefrektomiden sonra, tek nefron glomeruler filtrasyon hızında oluşan artışın %40'ından fazlası indometazin uygulamasıyla kaybolmuştur. Tüm böbrekte gözlenen hemodinamik etkiler, tek nefrondakine paralellik gösterir. Nath'ın çalışmasında, subtotal nefrektomi yapılan farelerde, glomeruler filtrasyon hızının devam etmesinin, prostanooid yapımının sürmesine bağlı olduğu gösterilmiştir¹⁰³.

Aynı deney modelinde, geride kalan nefronlarda adaptif hemodinamik olaylarda, renal prostanooid sentezinin önemli rol oynadığının bir diğer delili de prostaglandin E, 6-keto-PGF_{1α} ve tromboksan B₂ nin idrarla atılan miktarlarının saptanması olmuştur. Subtotal nefrektomili hayvanlarda bu metabolitlerin itrah hızının, intact böbreğe oranla birkaç kat arttığı gösterilmiştir¹⁰³. Bu metabolitlerin itrahındaki artma, PGE₂, PGI₂ ve tromboksan A₂ sentezinin artmasını yansıtmaktadır. Çünkü; üriner PGE₂ tamamen renal sentezden elde edilir. 6-keto-PGF_{1α} PGI₂ yapımını, tromboksan B₂ de tromboksan A₂ yapımını yansıtır. Gerçekten de Stahl ve arkadaşları, subtotal nefrektomize farelerden elde edilen glomeruler preparatlarda, hem vazodilatör hem de vazokonstriktör prostanooidlerde artma olduğunu göstermişlerdir¹⁰⁵. Glomeruler mikrosirkülasyondaki adaptif hemodinamik değişimler, bunların karşılıklı etkileşimleri sonucunda düzenlenir.

Nath'ın çalışmasında indometazin uygulamasıyla geride kalan nefronlarda K_f azalmıştır¹⁰³. Bu da vazodilatör prostaglandin artımının, vazokonstriktör prostanooid olan tromboksan A₂ artımı üzerinde önleyici etkisi olduğunu düşündürür. Yani bu çalışmayla dominant etkinin vazodilatör prostanooidlerde olduğu gösterilmiştir.

Bu bulgular aynı deney modeliyle, değişik araştırmacılar tarafından yapılmış olan çalışmalarda da doğrulanmıştır. Subtotal nefrektomize tavşan-

larda PGE, kontrol grubundan çok daha fazla artma gösterir. İndometazin kullanımı ile geride kalan nefronların glomeruler filtrasyon hızları belirgin biçimde azalır. Farelerde de tek taraflı nefrektomi sonrası indometazin kullanımı glomeruler filtrasyon hızını azaltmaktadır. Diyetteki linolenik asidin arttırılmasıyla kortikal PGE₂ düzeyleri arttırıldığında, glomeruler filtrasyon hızının arttığı gösterilmiştir¹⁰³. PGE₂ ve PGI₂ nin vazodilatör etkileri tromboksan sentetaz inhibisyonu ile tamamen serbest kaldığından hem glomeruler filtrasyon hızı hem de renal plazma akımında artma meydana geldiği gösterilmiştir¹⁰³.

DeneySEL diabetes mellitusta, siklooksijenazın indometazinle akut inhibisyonu tek nefron glomeruler filtrasyon hızlarında azalmaya neden olur ve bu hastalık modelinde, izole glomeruler preparatlar kullanıldığı zaman, vazodilatör prostanoid sentezinin arttığı görülmüştür¹⁰³. Obstrüktif nefropatide vazodilatör ve vazokonstrüktör prostanoidler arasındaki dinamik etkileşim iyi bir şekilde görülebilir. Bu modelde obstrüksiyondan hemen sonra renal kan akımı artar, obstrüksiyonun uzaması ile renal kan akımı azalır. Obstrüksiyon ile PGE₂ ve tromboksan A₂ yapımında artma olur. Bu zıt etkili maddelerin rölatif yapım hızlarının, bu modelde vasküler tonusu belirlediğine inanılmaktadır¹⁰³.

Diyetle alınan protein miktarıyla, vazodilatör prostanoid yapımı arasında da ilişki vardır. Renal kitlesi azalan farelerden hazırlanan izole glomeruler preparatlarda, PGE₂ ve I₂ yapım hızı, oral protein yüklenmesinden sonra artış göstermekte ve benzer bulgulara intact böbrekte de rastlanmaktadır. Nitekim indometazin, akut protein yüklenmesine verilen hemodinamik cevabı da inhibe etmektedir. Diyetle alınan proteinin arttırılmasının renal arterioler direnci azaltıcı, tek nefron glomeruler filtrasyon hızını arttırıcı etkisi vazodilatör prostanoid sentezindeki artmayla izah edilebilir^{103,106}.

İskemide meydana gelen renal hemodinamik değişikliklerden sorumlu tutulan mediatörlerden biri de serotoninidir. Blackshear ve arkadaşları köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada bu mediatörün etkisi ve prostaglandinlerle ilgileri konusunda ilginç sonuçlar elde etmişlerdir¹⁰⁷.

5-hidroksitriptaminin, renal arter içine bolus tarzında injeksiyonuyla, kompleks ve bifazik bir cevap oluşmaktadır. Her ikisi de doza bağımlı olan fazlardan ilkinde vazokonstrüksiyon, bunu takiben de vazodilatasyon gelişmektedir. Aynı madde, bolus tarzında değilde infüzyon tarzında verildiğinde ise başlangıçtaki vazokonstrüksiyon tamamen ilk uygulamadaki gibi olmaktadır. Daha sonraki vazodilatör cevap ve dolayısıyla renal kan akımı artışı ise daha şiddetli olmaktadır. Blackshear, indometazin verilmesini takiben her iki grup hayvanda da ikinci vazodilatasyon fazının görülmediğini, vazokonstrüksiyonun ve renal kan akımındaki azalmanın devam ettiğini göstermiştir. İndometazinin, başlangıçtaki vazokonstrüktör cevabın şiddeti üzerinde bir etkisi görülmemiştir¹⁰⁷.

Serotoninin renal kan akımı üzerindeki etkileri angiotensin II ile karşılaştırıldığında, indometazin ile her iki grupta da vazodilatör cevap kaybolmaktaydı. Ancak infüzyonlardan 6 dakika sonra yapılan renal kan akımı ölçümlerinde, serotonin grubunda bu değer 112 ± 26 ml/dk iken, angiotensin uygulananlarda 78 ± 16 ml/dk dolayında kalmaktaydı ve aradaki fark önemlidir¹⁰⁷. Sadece serotonin ve angiotensin II verildikten 6 dakika sonra yapılan renal kan akımı ölçümlerinde, ilk maddenin verildiği grupta bu değer 215 ± 35 ml/dk iken, ikincisi için 112 ± 13 ml/dk olarak bulunmuştur. Blackshear hormonların direkt ölçümleri yapılmadığından spekülatif de olsa, serotoninin vazodilatör prostaglandin salınımında, angiotensinden daha güçlü olduğunu ileri sürmektedir¹⁰⁷.

Blackshear'in yaptığı bu çalışma, serotoninin renal sirkülasyon üzerindeki zararlı etkilerini prostaglandinlerin düzeltebileceğini göster-

mektedir. Böbreğin vazodilatör prostaglandinleri sentezleme kapasitesindeki spontan varyasyonlar çeşitli hastalıklar sonucunda sentez ya da salınımlarındaki azalmalar ya da nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlarla yapılacak olan bir tedavi, iskemik böbrekte en çok suçlanan mediatörler olan angiotensin II ve serotoninin zararlı vazokonstrüktör etkilerini arttırabilir.

Böyle bir uygulama bizim deney modelimizde de vardır. Nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaç olan İbuprofen'in deneyden 45' önce IV uygulaması ile, akut siklooksijenaz inhibisyonu yaptık. Buradaki amacımız, her iki grup hayvanda da endojen prostanoid sentezini inhibe etmektir. Bu nedenle, iki grup arasında görülen farklılıklar, direkt olarak dışardan verdiğimiz PGE₁'e bağlanabilir. Başka bir deyişle, iskemik böbrekte yapımı artabilecek olan diğer prostanoidlerin oluşumunu engelleyerek, sadece verdiğimiz PGE₁'in etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla bu yola gittik.

Özellikle vazokonstrüktör ajanların arttığı durumlarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların çok dikkatli kullanılmaları gerekmektedir^{108,109}. Bu grubun sık kullanılan bir üyesi olan İbuprofen primer olarak böbreklerden ekskrete edilen bir propionik asit derivativesidir. Radiokontrast maddelerin kullanılması, insüline bağlı diabetes mellitus ya da sistemik lupus eritematosus gibi predispozan faktörlerin varlığında İbuprofen'in renal yetmezliğe yol açabileceği bilindiği gibi, böylesi bir predispozisyon olmaksızın da bu ilaca bağlı reversible renal yetmezlik olguları literatürde vardır^{110,111}.

Fried ve arkadaşları, renal arterin klemplenmesiyle yarattıkları renal iskemi modelinde, akut ya da kronik uninefrektominin inülin klirensi ve renal histoloji açısından koruyucu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir⁹⁵. Biz de deneyimizde, sol böbreğe iskemi uygulamadan hemen önce sağ nefrektomi yaptık. Fried'in çalışması göz önünde tutulduğunda bunun sonuçlarımız üzerinde olumlu yönde etkisinin olması beklenebilir. Deney öncesi ve

sonrası histopatolojik değişikliklerin daha sağlıklı değerlendirilmesi amacıyla yaptığımız bu işlem her iki grup içinde geçerli olduğundan iki grubun karşılaştırılmasının sakıncası yoktur.

Sonuç olarak prostaglandinlerin aralarında değişik organların fonksiyon ve hemodinamiklerinin modülasyonunun da bulunduğu değişik fizyolojik etkileri ortaya konmuştur. Akut iskemi durumunda, böbrek lokal iskemiyeye cevap olarak venöz kan içine prostaglandinleri salar. İskemi sonucunda endojen prostaglandin sentezinin aktive olduğu gözlemi, bu bileşiklerin iskemi durumlarında, homeostasisin devamının sağlanması için önemli rol oynayabileceklerini işaret eder.

E serisi prostaglandinler, aralarında renal vasküler yatağında bulunduğu vasküler düz kaslar üzerine direkt olarak etki ederler ve potent vazodilatör etkileri vardır. Yine bu ajanlar, vasküler kasın vazokonstrüktör ajanlara verdikleri cevabı da azaltırlar. Bundan dolayı prostaglandinlerin iskemik böbreğin korunmasındaki etkilerinin en muhtemel mekanizması vazodilatasyon etkileriyle preglomeruler vazokonstrüksiyonu ortadan kaldırmalarıdır. İkinci etkileri, prostaglandinler adenilsiklaz-cAMP sisteminin aktivasyonu ile trombosit agregasyonunu inhibe ederek, mikrotrombüs oluşumuna mani olurlar, dolayısıyla da mikrosirkülasyonu düzeltirler. Üçüncü olarak özellikle E serileri olmak üzere prostaglandinler fizyolojik etkilerini adenil siklaz-cAMP sisteminin aktivasyonu ile sodyum transportunu düzenlemek suretiyle hücre şişmesini engellemek yoluyla gösterirler. Dördüncü etkileri de prostaglandinler lizozomal membran stabilizasyonu sağlayarak, lizozomal enzimlerin salınmasını inhibe ederler. Bu enzimler irreversible hücre hasarına ve irreversible vasküler rezistans artışına yol açarlar.

Vazodilatasyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, hücre şişmesinin azalması ve lizozomal enzim salınımının inhibisyonu ile mikrosirkülasyonda meydana gelen düzeltilmeler, metabolik asidozu düzelterek iskemi periodu

sırasında böbreğin korunmasına yol açarlar.

Klinik transplantasyonda hipoksi, hipotansiyon ve şoku takibeden renal kortikal vazokonstriksiyon, kadavra böbreği transplantasyonunun yetersiz kalmasının veya kalıcı akut tubuler nekrozun en sık rastlanan nedenlerinden birisidir. Kadavra böbreğindeki vazokonstriksiyon ciddi problemler yarattığından bu böbreklerin kullanım dışı tutulmaları sık bir uygulama halindedir. Bu değişiklikleri azaltmak amacıyla böbreğin alınmasından önce donöre farmakolojik tedaviler verilir. Günümüzde fenoksibenzamin, fentolamin, metilprednizolon, dopamin, nitropurissid ve diğer vazoaaktif ajanlar bu amaçla kullanılmaktadır. İskemi sonrası verildiklerinde tam anlamıyla etkili olmadıklarından, bu ilaçlar organın çıkartılmasından önce verilmelidirler. Bu çalışmada PGE₁, prostaglandinler renal yatak stress altındayken de önemli etkilere sahip olduklarından iskemiden sonra verilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, literatür bilgilerinin de desteğiyle vazodilatör PGE₁'in postiskemik, sistemik infüzyonunun siklooksijenaz inhibisyonu yapılan böbreği iskemiye bağlı akut tubuler nekrozdan açık bir şekilde koruduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Intravenöz İbuprofen uygulamasıyla, endojen prostaglandin sentezi inhibe edilen 21 adet sokak köpeğine, sağ nefrektomi yapıldıktan sonra, sol renal pedikül 60' süreyle klempe edildi. Kontrol grubundaki hayvanlara, iskemi sırasında ve sonraki 24 saat boyunca sadece izotonik NaCl solüsyonu infüze edilirken diğer gruba klempe kaldırılmasından 5' önce başlanarak 400 ngr/kg/dk dozunda PGE₁, 2 saat süreyle intravenöz olarak infüze edildi. Deney aşamaları ve 24. saatin sonunda elde edilen biyokimyasal ve histopatolojik bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Buna göre;

1. Köpeklerde 60'lık normotermik iskemi, 24. saatin sonunda akut tubuler nekroz oluşturmaktadır.
2. Postiskemik PGE₁ verilen grubun, iskemiye takibeden 12. ve 24. saatlerde, BUN ve serum kreatinin değerleri, kontrol grubuna göre çok önemli ve ileri derecede düşük bulunmuştur.
3. Deney aşamaları süresince, iki grubun serum Na konsantrasyonları arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.
4. PGE₁ verilen grubun 24. saatteki serum K seviyesinin kontrol grubuna oranla önemli derecede düşük kaldığı saptanmıştır.
5. Yine 24. saatte PGE₁ grubunun serum Ca seviyeleri, kontrol grubundan çok önemli seviyede yüksek olarak bulunmuştur.

6. Serum P değerleri açısından, deney süresince gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

7. Deney süresi boyunca, iki grubun total protein değerleri arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır.

8. İskemiye takiben, IV PGE₁ infüzyonuyla, organizmada oluşan metabolik yükün idrarda üre azotu ve kreatinin olarak itrahi, kontrol grubuna oranla çok önemli ve ileri düzeylerde korunmuştur.

9. PGE₁ in IV infüzyonu belirgin olarak natriüresise neden olmuştur.

10. PGE₁ verilen grubun 24. saatteki kreatinin klirensi, kontrol grubundan ileri derecede yüksek bulunmuştur.

11. Bu biyokimyasal bulgulara ilaveten histopatolojik incelemede iskekiye bağlı değişikliklerin, PGE₁ verilen grupta, kontrol grubuna oranla çok hafif olduğu görülmüştür.

Bu bulgular, vazodilatör PGE₁ in postiskemik sistemik infüzyonunun, siklooksijenaz inhibisyonu yapılmış olan böbreği iskekiye bağlı akut tubuler nekrozdan önemli oranda koruduğunu göstermektedir.

ÖZET

İskemiye bağlı akut tubuler nekrozun önlenmesinde, ekzojen PGE₁ in, postiskemik, sistemik etkisini araştırmak amacıyla 21 adet sokak köpeğinde, İbuprofen ile endojen prostaglandin sentezi inhibe edildikten sonra sağ nefrektomi yapıldı. Daha sonra sol renal pedikül, 60' süreyle klempe edildi. Kontrol grubunu oluşturan hayvanlara, deney süresince sadece izotonik NaCl solüsyonu verilirken, diğer gruba klempin açılmasından 5' önce başlanarak, 2 saat süreyle 400 ngr/kg/dk dozunda PGE₁ intravenöz olarak verildi.

Vazodilatör etkileri olduğu bilinen ve bu konuda kullanılmış maddelerin aksine, PGE₁ in, iskemi sonrası, sistemik verildiğinde de renal fonksiyonları çok önemli oranda koruduğu görüldü. Bu bulgularımız histopatolojik olarak da doğrulandı.

KAYNAKLAR

- 1- Tobimatsu, M., Konomi, K., Saito, S., Tsumagari, T.: Protective effect of prostaglandin E₁ on ischemia-induced acute renal failure in dogs. *Surgery*, 98(1): 45-53, Jul., 1985.
- 2- Anderson, C.B., Etheredge, E.E.: Human renal allograft blood flow and early renal function. *Ann.Surg.*, 186:564-7, 1977.
- 3- Brophy, D., Hajarjian, J.J., Kjellstrand, C.M.: Acute tubular necrosis after renal transplantation. *Transplantation* 29:245-8, 1980.
- 4- Kjellstrand, C.M., Casali, R.E., Simmons, R.L., Shideman, J.R., Buselmeier, T.J., Najarian, J.S.: Etiology and prognosis in acute post-transplant renal failure. *Am.Jul.Med.* 61:190-9, 1976.
- 5- McCabe, R., Stevens, L.E., Subramanian, A., Lattes, C., Hashim, G.M.: Reduction of acute tubular necrosis (ATN) by furosemide and steroids in cadaveric kidney recovery. *Am J Surg* 129:246-8, 1975.
- 6- Kaufman, R.P., Kobzık, L., Shepro, D., Anner, H., Valeri, C.R., Hechtman, H.B.; Vasodilator prostaglandins prevent renal damage after ischemia. *Ann.Surg.* February, 195-198, 1987.
- 7- Horton, R., Zipser, R., Fichman, M.: Prostaglandins, renal function and vascular regulation. *Med.Clin.North Am.* 65:891-914, 1981.

- 8- Anderson, R.J., Linas, S.L., Berns, A.S.: Non-oliguric renal failure. *N.Engl.J.Med.*, 296:1134-1138, 1977.
- 9- Corwin, H.L., Bonventre, J.V.: Acute renal failure. *Med.Clin.North Am.*, 70(5):1037-54, 1986.
- 10- Nou, S.H., Bushinsky, D.A., Wish, J.A.: Hospital-acquired renal insufficiency. A prospective study. *Am.J.Med.*, 74:243-248, 1983.
- 11- Wilkes, B.M., Mailloux, L.U.: Acute renal failure. Pathogenesis and prevention. *Am.J.Med.*, 80(6):1129-1136, 1986.
- 12- Gaudio, K.M., Siegel, N.J.: Pathogenesis and treatment of acute renal failure. *Pediatr.Clin.North Am.*, 34(3):771-87, 1987.
- 13- Chevalier, R.L., Campbell, F., Norman, A.: Prognostic factors in neonatal acute renal failure. *Pediatrics*, 74:265-272, 1984.
- 14- Stein, J.H., Lifschitz, M.D., Barnes, L.D.: Current concepts on the pathophysiology of acute renal failure. *Am.J.Physiol.*, 234(3):F171-F181, 1979.
- 15- Flamenbaum, W., McNeil, J.S., Kotchen, T.W., Saladino, A.J.: Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog. *Circ.Res.*, 31:682-698, 1972.
- 16- Baylis, C.; The mechanism of the decline in glomerular filtration rate in gentamycin induced acute renal failure in the rat. *J.Antimicrob. Chemother.*, 6:381-388, 1980.
- 17- Hollenberg, N.K., Sandor, T., Conroy, M.: Xenon transit through the oliguric human kidney: analysis by maximum likelihood. *Kidney Int.*, 3:177-185, 1973.

- 18- Cronin, R.E., Erickson, A.M., deTorrente, A., McDonald, K.M., Schrier, R.W.: Norepinephrine-induced acute renal failure. *Kidney Int.*, 14:115-125, 1978.
- 19- Wilkes, B.M., Hollenberg, N.K.: Saline and glycerol-induced acute renal failure: protection occurs postinsult. *Nephron*, 30:352-356, 1982.
- 20- Powell-Jackson, J.D., Brown, J.J., Lever, A.F.: Protection against acute renal failure in rats by passive immunization against angiotensin II. *Lancet*, 1:774-776, 1974.
- 21- Hollenberg, N.K., Wilkes, B.M., Schulman, G.: The reninangiotensin system in acute renal failure. In: *Ref1:137-156*.
- 22- Zager, R.A., Baltes, L.A., Sharma, H.M., Jurkowitz, M.S.: Responses of the ischemic acute renal failure kidney to additional ischemic events. *Kidney Int.*, 26:689-700, 1984.
- 23- Mauk, R.H., Patak, R.V., Fadem, S.Z.: Effect of prostaglandin E administration in a nephrotoxic and a vasoconstrictor model of acute renal failure, *Kidney Int.*, 12:122-130, 1977.
- 24- Bidani, A.K., Churchill, P.C.: Aminophylline ameliorates glycerol-induced acute renal failure in rats. *Can.J.Physiol.Pharmacol.*, 61:567-571, 1983.
- 25- Smolens, P., Stein, J.H.: Hemodynamic factors in acute renal failure. Pathophysiologic and therapeutic implications. *Contemporary Issues in Nephrology*, Vol.6, Acute Renal Failure, Churchill Livingstone, New York 180-201, 1980.

- 26- Pallers, M.S., Anderson, R.J.: Use of vasoactive agents in the therapy of acute renal failure. Ed.: Brenner, B.M., Lazarus, J.M.: Acute Renal Failure, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 723-740, 1983.
- 27- Finn, W.F., Chevalier, R.L.: Recovery from postischemic acute renal failure in rats. *Kidney Int.*, 16:113-123, 1979.
28. Sraer, J.D., Sraer, R., Ardaillou, R., Mimoune, O.: Evidence for renal glomerular receptors for angiotensin II. *Kidney Int.*, 6:241-246, 1974.
- 29- Wilkes, B.M., Caldicott, W.J.H., Schulman, G., Hollenberg, N.K.: Loss of the glomerular contractile response to angiotensin in rats following myohemoglobinuric acute renal failure. *Circ.Res.*, 49:1190-1195, 1981.
- 30- Racusen, L.C., Prozialeck, D.H., Solez, K.: Glomerular epithelial cell changes after ischemia or dehydration. Possible role of angiotensin II. *Am.J.Pathol.*, 114:157-163, 1984.
- 31- Wilkes, B.M., Bellucci, A.: Properties of glomerular angiotensin receptors in acute renal failure. *J.Lab.Clin.Med.*, 102:909-917, 1983.
- 32- Cederholm, C., Almen, T., Bergqvist, D., Golman, K.: Acute renal failure in rats. *Acta Radiol.(Diagn) (Stockh)*, 27(2):241-7, 1986.
- 33- Conger, J.D., Robinette, J.B., Kelleher, S.P.: Nephron heterogeneity in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.*, 26(4):429-9, 1984.
- 34- Gritzka, T.L., Trump, B.F.: Renal tubular lesions caused by mercuric chloride. Electron microscopic observations: degeneration of the pars recta. *Am.J.Pathol.*, 52:1225-1277, 1968.
- 35- Venkatachalam, M.A., Jones, D.B., Rennke, H.G.: Mechanism of proximal tubule brush border loss and regeneration following mild renal ischemia. *Lab.Invest.*, 45:355-365, 1981.

- 36- Hostetter, T.H., Wilkes, B.M., Brenner, B.M.: Mechanism of impaired glomerular filtration in acute renal failure. *Contemp Issues Nephrol.*, 6:52-78, 1980.
- 37- Humes, H.D., Weinberg, J.M.: Cellular energetics in acute renal failure. In:Ref 1:47-98.
- 38- Brezis, M., Rosen, S., Silva, P., Epstein, F.H.: Renal ischemia: A new perspective. *Kidney Int.*, 26(4):375-83, 1984.
- 39- Paller, M.S., Hoidal, J.R., Ferris, T.F.: Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J.Clin.Invest.*, 74(4):1156-64, 1984.
- 40- Humes, H.D.: Role of the calcium in the pathogenesis of acute renal failure. *Ed.Rew. AJP*, 259(19):F579-F589, 1986.
- 41- Burke, T.J., Burnier, M., Langberg, H., Shanley, P.: Renal response to shock. *Ann.Emerg.Med.*, 15(12):1397-400, 1986.
- 42- Burke, T.J., Arnold, P.E., Grossfeld, P.D.: Effect of calcium membrane inhibition on norepinephrine induced acute renal failure. Ed.:Eliahou, H.E.: *Acute renal failure*. John Libbey, London, s:239-240, 1982.
- 43- Gingrich, G.A., Barker, G.R., Lui, P., Stewart, S.T.: Renal preservation following severe ischemia and prophylactic calcium channel blockade. *J.Urol.*, 134(2):408-10, 1985.
- 44- Gaudio, K.M., Ardito, T.A., Reilly, H.F.: Accelerated cellular recovery after an ischemic renal injury. *Am.J.Pathol.*, 112:338-346, 1983
- 45- Gaudia, K.M., Taylor, M.R., Chaudry, I.H.: Accelerated recovery of single nephron function by the postischemic infusion of ATP-MgCl₂. *Kidney Int.*, 22:13-20, 1982.

- 46- Siegel, N.J., Glazier, W.B., Chaudry, I.H.: Enhanced recovery from acute renal failure by the postischemic infusion of adenine nucleotids and magnesium chloride in rats. *Kidney Int.*, 17:338-349, 1980.
- 47- Siegel, N.J., Gaudio, K.M., Cooper, K.: Accelerating recovery of acute renal failure: Exogenous metabolic augmentation. *Molecular Physiol.*, 8:593-598, 1985.
- 48- Siegel, N.J., Gaudio, K.M., Katz, L.A.: Beneficial effect of thyroxin on recovery from toxic acute renal failure. *Kidney Int.*, 25:906-911, 1984.
- 49- Anderson, R.J., Gabow, P.A., Gross, P.A.: Urinary chloride concentration in acute renal failure. *Miner. Electrolyte Matab.*, 10:92-97, 1984.
- 50- Miller, T.J., Anderson, R.J., Linas, S.L.: Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. *Ann.Intern.Med.*, 89:47-50, 1978.
- 51- Tolkoff- Rubin, N.E.: Monoclonal antibodies in the diagnosis of renal disease: A preliminary report. *Kidney Int.*, 29:142-152, 1986.
- 52- Feld, L.G., Springate, J.E., Fildes, R.D.: Acute renal failure. I. Pathophysiology and diagnosis. 3. *Pediatrics*, 109:401-408, 1986.
- 53- Finn, W.F.: Recovery from acute renal failure. *Acute Renal Failure*. Ed.: Brenner, B.M., Lazarus, J.M. W.B. Saunders Company pp.753-774, Philadelphia, 1983.
- 54- Ellenbogen, P.H., Scheible, F.W., Talner, L.B.: Sensivity of grey scale ultrasound in detecting urinary tract obstruction. *A.J.R.*, 130:731-733, 1978.
- 55- Hricak, H., Cruz, C., Romanski, R.: Renal parenchymal disease. Sonographic-histologic correlation. *Radiology*, 144:141-147, 1982.

- 56- Sherman, R.A., Byun, K.J.: Nuclear medicine in acute and chronic renal failure. *Semin.Nucl.Med.*, 12:265-279, 1982.
- 57- Graham, G.D., Lundy, M.M., Moreno, A.J.: Failure of galium-67 scintigraphy to identify reliably noninfectious interstitial nephritis. *J.Nucl.Med.*, 24:568-570, 1983.
- 58- Elyaderani, M.K., Kardzari, S.J.: Anterograde pyelography and the ureteral perfusion test. Ed: Elyaderani, M.K., Kardzari, S.J., Castaneda, W.R.: *Invasive Uroradiology*. Collamore Press, Toronto, s:9-22, 1984.
- 59- Elyaderani, M.K., Kardzari, S.J.: Percutaneous nephrostomy. Ed.: Elyaderani, M.K., Kardzari, S.J., Castaneda, W.R.: *Invasive Uroradiology*. Collamore Press, Toronto, s:23-54, 1984.
- 60- Mustonen, J., Pasternack, A., Helin, H.: Renal biopsy in acute renal failure. *Am.J.Nephrol.*, 4:27-31, 1984.
- 61- De Torrente, A., Miller, P.D., Cronin, R.E.: Effects of furosemide and acetylcholine in norepinephrine induced acute renal failure. *Am.J. Physiol.*, 235:F131-F136, 1978.
- 62- Johnson, P.A., Bernard, D.B., Perrin, N.S.: Prostaglandins mediate the vazodilatory effect of mannitol in the hypoperfused rat kidney. *J.Clin.Invest.*, 68:127-133, 1981.
- 63- Malis, C.D., Cheung, J.Y., Leaf, A.: Effects of verapamil in models of ischemic acute renal failure in rat. *Am.J.Physiol.*, 245:F735-F742, 1983.
- 64- Kjellstrand, C.M.: Ethacrynic acid in acute tubular necrosis: Indications and effect on the natural course. *Nephron*, 9:337-348, 1972.

- 65- Steinhausen, M., Weis, S., Dussel, R., Parekh, N.: Responses of in vivo renal microvessels to dopamine. *Kidney Int.*, 30(3):361-70, 1968.
- 66- Fink, M.P., Nelson, R., Roethel, R.: Low-dose dopamine preserves renal blood flow in endotoxin shocked dogs treated with ibuprofen. *J.Surg. Res.* 38(6):582-91, 1985.
- 67- Lindner, A., Cutler, R.E., Goodman, W.G.: Synergism of dopamine plus furosemide in preventing acute renal failure in the dog. *Kidney Int.*, 16:158-166, 1979.
- 68- Eneas, J.F., Schoenfeld, P.Y., Humphreys, M.H.: The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch.Intern.Med.*, 139:801-805, 1979.
- 69- Kjellstrand, C.M., Campbell, D.C., VonHartitzsch, B.: Hyperuricemic acute renal failure. *Arch.Intern.Med.*, 133:349, 1974.
- 70- Ouriel, K., Smedira, N.G., Ricotta, J.J.: Protection of the kidney after temporary ischemia: Free radical scavengers. *J.Vasc.Surg.* 2, 49-53, 1985.
- 71- Crossland, J.: The prostaglandins. *Lewis's Pharmacology, Fifth Edition*, Churchill Livingstone, London, s:361-91, 1980.
- 72- Moncada, S., Flower, R.J., Vane, J.R.: Prostaglandins, prostacyclin, thromboxane A₂ and leukotrienes. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed.: Gilman A.E., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. Seventh Ed., McMillan Publishing Co., New York, p:660-73, 1985.
- 73- Anggard, E., Larsson, C., Samuelsson, B.: The distribution of 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase and Δ^13 - reductase in tissues of the swine. *Acta Physiol.Scand.*, 81:396-404, 1971.

- 74- Sim, A.K., McGrow, A.P.: The activity of γ linolenate and dihomogamma-linolenate methyl esters in vitro and in vivo on blood platelet function in non-human primates and man. *Thrombosis Res.*, 10:387-397, 1977.
- 75- Wagner, J.G., Albert, K.S., Szpunar, G.J., Lockwood, G.F.: Pharmacokinetics of ibuprofen in man IV: Absorption and disposition. *J.Pharmacokinet.Biopharm.* 12(4):381-99, 1984.
- 76- Jasani, M.K.: *Pharmacologist and Rheumatoid Arthritis, Recognition of Anti-Rheumatic Drugs*. Ed.: Dumonde, D.C., Jasani, M.K. Sec VIII, s:361, MTP Press Ltd., Lancaster, 1978.
- 77- Flower, R.J., Moncada, S., Vane, J.R.: Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory agents: Drugs employed in the treatment of Gout. Goodman and Gilman's, *The pharmacological Basis of Therapeutics*, Seventh Ed. Sec. V, Ch.29, s:674, McMillan Publishing Co, New York, 1985.
- 78- Kulick, M.I., Brazlow, R., Smith, S., Hentz, V.R.: Injectable ibuprofen: Preliminary Evaluation of its ability to decrease peritendinous adhesions. *Ann.Plast.Surg.*, 13(6):459-67, 1984.
- 79- Tokunaga, M., Ohuchi, K., Yoshizawa, S., Tsurufuji, S.: Change of prostaglandin E level in joint fluids after treatment with flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann.Rheum.dis.*, 40(5):462-5, 1981.
- 80- Özdamar, K., Dinçer, S.: *Bilgisayarla İstatistiksel Veri Analizi*, Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul, 1987.
- 81- Neumayer, H.H., Wagner, K., Groll, J., Schudrowitsch, L.: Beneficial effects of long-term prostaglandin E₂ infusion on the course of postischemic acute renal failure. *Renal Physiol.*, 8(3):159-168, 1985.

- 82- Lelcuk, S., Alexander, F., Kobzik, L., Valeri, C.R.: Protacyclin and thromboxane A_2 moderate postischemic renal failure. *Surgery*, 98(2): 207-12, 1985.
- 83- Lifschitz, M.D., Barnes, J.L.: Prostaglandin I_2 attenuates ischemic acute renal failure in the rat. *Am.J.Physiol.*, 247(5Pt2):F714, 1984.
- 84- Churchill, S.Z., Carvalho, J.S., Gottlich, M.N., Oken, D.E.: Normal renal cortical blood flow in experimental acute renal failure. *Kidney Int.*, 11:246-55, 1977.
- 85- Hollenberg, N.K., Epstein, M., Rosen, S.M., Oken, D.E., Merrill, J.P.: Acute oliguric renal failure in man: Evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine*, 47:455-74, 1968.
- 86- Mason, J., Torhorest, J., Welsch, J.: Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. *Kidney Int.*, 26(3):283-93, 1984.
- 87- Mason, J., Welsch, J., Torhorst, J.: The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int.*, 31(1):65-71, 1987.
- 88- Nies, A.S.; Prostaglandins and the control of the circulation. *Clin. Pharmacol.Ther.*, 39(5):481-8, 1986.
- 89- Moursi, M., Rising, C.L., Zelenock, G.B., D'Alecy, L.G.: Dextrose administration exacerbates acute renal ischemic damage in anesthetized dogs. *Arch.Surg.*, 122(7):790-4, 1987.
- 90- Seino, M., Abe, K., Tsunoda, K., Yoshinaga, K.: Interaction of vasopressin and prostaglandins through calcium ion in the renal circulation. *Hypertension*, 7(1):53-8, 1985.

- 91- Nadler, J.L., Antonipillai, I.: The effect of calcium on renin, aldosterone and prostaglandin release. *Adv.Exp.Med.Biol.*, 208:405-16, 1986.
- 92- Carmines, P.K., Bell, P.D., Roman, R.J., Work, J.: Prostaglandins in the sodium excretory response to altered renal arterial pressure in dogs. *Am.J.Physiol.*, 248(1Pk2):F8-14, 1985.
- 93- Scharschmidt, L., Simonson, M., Dunn, M.J.: Glomerular prostaglandins, angiotensin II and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am.J.Med.*, 25:81(2B):30-42, 1986.
- 94- Ojteg, G., Bayatı, A., Kallskog, O., Wolgast, M.: Renal capillary permeability and intravascular red cell aggregation after ischemia. I. Effects of xanthine oxidase activity. *Acta Physiol.Scand.* 129(3): 295-305, 1987.
- 95- Fried, T.A., Hishida, A., Barnes, J.L., Stein, J.H.: Ischemic acute renal failure in the rat: protective effect of uninephrectomy. *Am.J. Physiol.*, 247(4Pt2):F568-74, 1984.
- 96- Myers, B.D., Miller, D.C., Mehigan, J.T., Olcott IV, C.: Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J.Clin.Invest.*, 73(2):329-41, 1984.
- 97- Adachi, H., Sugihara, H., Nakagawa, H., Ochiai, M.: Effect of prostaglandin E₁ on fractional distribution of cardiac output and organ blood flow in man: a simultaneous and non-invasive determination using double dose thallium-201 scintigraphy. *Cardiovasc.Res.*, 18(11):657-62, 1984.
- 98- Nakano, J., Cole, B.: Effects of prostaglandin E and F on systemic, pulmonary and splanchnic circulations in dogs. *Am.J.Physiol.*, 217:222-7, 1969.

- 99- Olsen, M.E., Hall, J.E., Montani, J.P., Cornell, J.E.: Interaction between renal prostaglandins and angiotensin II in controlling glomerular filtration in the dog. *Clin.Sci.*, 72(4):429-36, 1987.
- 100- Schramm, L.P., Carlson, D.E.: Inhibition of renal vasoconstriction by elevated ureteral pressure. *Am.J.Physiol.* 228:1126-1133, 1975.
- 101- Holdaas, H., Kopp, U.G., DiBona, G.F.: Modulation of reflex renal vasoconstriction by increased endogenous renal prostaglandin synthesis. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 232(3):725-31, 1985.
- 102- Osborn, J.L., Kopp, U.C., Thames, M.D., DiBona, G.F.: Interactions among renal nerves, prostaglandins, and renal arterial pressure in the regulation of renin release. *Am.J.Physiol.*, 247(5Pt2):F706-713, 1984.
- 103- Nath, K.A., Chmielewski, D.H., Hostetter, T.H.: Regulatory role of prostanoids in glomerular microcirculation of remnant nephrons. *Am.J.Physiol.*, 252(5Pt2):F829-37, 1987.
- 104- Hostetter, T.H., Olson, J.L., Renke, H.G., Venkatachalam, M.A., Brenner, B.M.: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am.J.Physiol.*, 241:F85-F93, 1981.
- 105- Stahl, R.A., Kudelka, S., Paravicini, M., Schollmeyer, P.: Prostaglandin and thromboxane formation in glomeruli from rats with reduced renal mass. *Nephron*, 42:252-257, 1986.
- 106- Andrews, P.M., Bates, S.B.: Dietary protein prior to renal ischemia dramatically affects postischemic kidney function. *Kidney Int.*, 30(3):299-303, 1986.
- 107- Blackshear, J.L., Orlandi, C., Hollenberg, N.K.: Serotonin and the renal blood supply: Role of prostaglandins and the 5HT-2 receptor. *Kidney Int.*, 30(3):304-10, 1986.

- 108- Dibona, G.F.: Prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on renal hemodynamics. *Am.J.Med.*, 17:80 1A:12-21, 1986.
- 109- Pirson, Y., van Ypersele de Strihou, C.: Renal side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: Clinical relevance. *Am.J.Kidney Dis.*, 8(5):338-44, 1986.
- 110- Poirier, T.I.: Reversible renal failure associated with ibuprofen: Case report and review of the literature. *Drug Intell.Clin.Pharm.*, 18(1):27-32, 1984.
- 111- Bennett, R.R., Dunkelberg, J.C., Marks, E.S.: Acute oliguric renal failure due to iboprofen overdose. *South Med.J.*, 78(4):490-1, 1985.