

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**RAT MODELİNDE KADAVERİK DONÖRDEN ALINACAK  
BÖBREKLERİN FONKSİYONLARININ DİNAMİK BÖBREK  
SİNTİGRAFİSİ İLE GÖSTERİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
Dr. Hüseyin Aydın MİTİL

**TEZ DANIŞMANI**  
Yrd. Doç. Dr. Zehra Pınar KOÇ

**ELAZIĞ  
2013**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Zehra Pınar KOÇ

**Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Zehra Pınar KOÇ

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince ve tezimin hazırlanması aşamasında yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Zehra Pınar KOÇ'a teşekkür ederim.

Çalışmamın deneysel kısmında bilgi ve becerilerini paylaşan ve mekanik ventilasyon cihazını temin eden Veterinerlik Fakültesi'nden Yrd. Doç. Dr. Mustafa KÖM'e, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER'e, deney esnasında deneklerin monitorizasyonu için gereken kan gazı ölçümleri konusunda destek sağlayan Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na ve serum biyokimyasal değerlerin ölçümleri esnasında katkı sağlayan Biyokimya Ana Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin histopatolojik incelemesini titiz ve özenli bir şekilde gerçekleştiren Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hanefi İbrahim ÖZERCAN hocama teşekkür ederim.

Her zaman yardımını esirgemeyen, uyum içerisinde çalıştığım ve tezimin hazırlanmasında azımsanmayacak derecede katkısı olan çalışma arkadaşlarım Dr. Yunus GÜZEL ve Dr. Ferat KEPENEK' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte uyum içerisinde çalıştığım tüm uzman doktor ve araştırma görevlilerine ve hastanemiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak geçmişten bugüne kadar her türlü zorlukta ve sıkıntıda her zaman yanımda olan, hiçbir zaman yardım ve desteklerini benden esirgemeyen eşime ve aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetersizliği hastalarının hayat kalitesinde önemli olumlu değişiklikler sağlayan en seçkin tedavi yöntemidir. Günümüzde gerçekleştirilen renal transplantasyonların yarısı kadavradan yapılmaktadır. Bu donörler, beyin ölümü kriteri gerçekleşmiş ancak organları hayati destek uygulamaları sayesinde perfüze edilen, organ temini organizasyonuna referedilebilecek yeterli zamanı olan donörlerdir. Dinamik böbrek sintigrafisi böbreklerin fonksiyonlarıyla ilgili önemli bilgiler verebilmesi bakımından nakil böbreklerin değerlendirilmesinde çok önemli katkılar sağlamaktadır. Bu çalışmada deneysel bir modelde ratlarda beyin ölümü sonrası Tc 99m DTPA böbrek sintigrafisi ile tespit edilen böbrek fonksiyonları ile eş zamanlı olarak böbrekte meydana gelen histopatolojik değişiklikler ve kandaki biyokimyasal değişiklikleri karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışma kapsamında 10 ratta deneysel olarak beyin ölümü modeli gerçekleştirilmeden bir gün önce ve beyin ölümü modeli gerçekleştirildikten sonra Tc 99m DTPA ile dinamik böbrek sintigrafisi yapılmış ve görüntü analizleri yapılmıştır. Tc 99m DTPA böbrek sintigrafisi entübasyon ve monitörizasyon altında gerçekleştirildi. Ratlardan beyin ölümü öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinden üre ve kreatinin değerleri çalışılmıştır. Beyin ölümü öncesi ve sonrası elde edilen parametreleri karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı (beyin ölümü öncesi ve sonrası sintigrafik kantitatif sonuçlar, üre ve kreatinin değerleri). Beyin ölümü sonrası GFR, sol böbrek Tmax, serum üre ve kreatinin değerlerinde beyin ölümü öncesine göre anlamlı artış izlendi ( $p < 0,05$ ). Sağ böbrek Tmax değerlerinde beyin ölümü sonrasında artış izlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0,066$ ). Renogram eğrilerinin vizüel değerlendirmesinde de beyin ölümü sonrası böbreklerin konsantrasyon fonksiyonlarında azalma ve ekskresyon fonksiyonlarında belirgin uzama saptanmıştır.

Tüm olgularda deney sonrası elde edilen böbrek dokularında ortak ana histopatolojik bulgular damarlarda konjesyon, tübül epitellerinde hidropik dejenerasyon ve fokal lenfositik infiltrasyonlar olarak izlendi. Ayrıca tüm ratlarda

beyin ölümü histopatolojik olarak doğrulanmıştır. Böbrekteki histopatolojik bulgularımız ise akut tübüler hasarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak Tc 99m DTPA ile yapılan böbrek sintigrafisinin kantitatif ve vizüel bulguları beyin ölümü olgularında erken dönemde izlenen histopatolojik bulgularla ilişkili bulunmuştur. Tc-99m DTPA böbrek sintigrafisinin graft fonksiyonunun değerlendirilmesinde güvenilir ve etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılacak kapsamlı deneysel ve hatta insan çalışmaları renal transplantasyonların sayısını ve başarısını arttıracaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin ölümü, Tc 99m DTPA, böbrek fonksiyonları.

## **ABSTRACT**

### **DEMONSTRATION OF THE KIDNEY FUNCTIONS OBTAINED FROM A CADAVERIC DONOR IN A RAT MODEL BY THE DYNAMIC RENAL SCINTIGRAPHY**

Renal transplantation is the most distinguished treatment method which provides important positive changes for the end stage renal failure patients. Half of the present renal transplantations are carried out through the cadaveric donors. These donors are the ones who have enough time for referring to them for the organ supplyment organisation since their brain death criteria already full filled and their organs are still perfused through the vital support applications. Dynamic renal scintigraphy contributes greatly in the evaluation of transplantable kidneys because it provides important data about the functions of these kidneys. In this study we aimed to determine the role of the changes in the kidney functions detected through the Tc-99m renal scintigraphy and the histopathological changes in the kidney and the biochemical changes in the brain death model in rats.

In this study, dynamic renal scintigraphy and image analysis were carried out by Tc-99m DTPA one day before and just after the production of brain death model in ten rats. Tc 99m DTPA renal scintigraphy was performed under entubation and monitorization circumstances. Urea and creatinin levels of venous blood samples of the rats were measured before and after the brain death. Wilcoxon test (nonparametric test) was numeric variables for the comparison of the parameters that were obtained before and after the brain death (scintigraphical quantitative results before and after the brain death and urea and creatinin levels). Significant increase in the GFR, left kidney Tmax, urea and creatinin levels after the brain death were observed in comparision with the levels before the brain death ( $p < 0,05$ ). Although an increase in the right kidney Tmax levels after the brain death was also observed, it was not statistically significant ( $p = 0,066$ ). In the visual evaluation of the renogram curves; the increase in the concentration functions and significant delay in the excretion functions were observed after the brain death.

Common principal histopathological changes were the congestion in the veins, hydropic degeneration in the tubule epithelium and focal lymphocytic

infiltrations in the kidney graft tissues of the all rats. In addition, all rats brain death were confirmed histopathologically. Histopathological findings were concordant with acute tubular damage in the kidney.

As a result, the quantitative and visual findings of the Tc-99m DTPA renal scintigraphy were found related with the histopathological findings observed in the early periods of the brain death. These results showed that Tc-99m DTPA renal scintigraphy is a reliable and effective method for the graft function evaluation. Comprehensive experimental and even human studies on this topic will increase the number and the success of the renal transplantations.

**Keywords:** Brain death, Tc 99m DTPA, renal functions.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Organ Nakli	2
1.1.1. Organ Naklinin Tarihsel Gelişimi	2
1.1.2. Modern Organ Nakli	3
1.1.3. Ülkemizde Organ Nakli	4
1.2. Böbrek Nakli	4
1.3. Beyin Ölümü	6
1.3.1. Beyin Ölümünün Nedenleri	6
1.3.2. Beyin Ölümünün Klinik Tanısı	6
1.4. Organ Temini ve Muhafaza	9
1.4.1. Kadavra Donörler	10
1.4.2. Kardiak Ölüm Sonrası Bağış	10
1.5. Böbrek Anatomisi	11
1.6. Böbrek Embriyolojisi	14
1.7. Böbrek Fizyolojisi	15
1.7.1. Böbreklerin Fonksiyonları	15
1.7.2. İdrar Oluşumu	16
1.7.3. Glomerüler Filtrasyon	16
1.7.4. Tübüler Sekresyon ve Reabsorbsiyon	18
1.8. Dinamik Böbrek Sintigrafisi	19
1.8.1. Radyofarmasötikler	19

1.8.1.1.Tc-99m DTPA (diethylenetriaminpentaasetikası)	19
1.8.1.2.Tc-99m MAG3 (mercaptoasetiltriğlisin)	20
1.8.1.3.Tc-99m EC (etilendisistein)	20
1.8.2. Dinamik Böbrek Sintigrafisi	21
1.8.2.1. Görüntü Analizi ve Verileri İşlemden Geçirme	22
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>26</b>
2.1. Deney Hayvanları	26
2.2. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi	26
2.3. Deneyin Uygulanışı	27
2.3.1. İşlem Öncesi ve Beyin Ölümü Sonrası Sintigrafisi	27
2.3.2. Beyin Ölümü Modelinin Oluşturulması	28
2.4. Serum Üre ve Kreatinin Değerlerinin Elde Edilmesi	31
2.5. Böbreklerin Çıkartılması ve Histolojik Değerlendirme Yöntemi	31
2.6. İstatistik	31
<b>3. BULGULAR</b>	<b>32</b>
3.1. Sintigrafik ve Biyokimyasal Bulgular	32
3.2. Histopatolojik Bulgular	36
3.3. Kan Gazı Analizleri	37
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>38</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>53</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Beyin ölümü gelişen vakalarda nadiren görülebilen bulgular	8
<b>Tablo 2.</b> Beyin ölümü öncesi ve sonrası elde edilen parametrelerin ortalamaları ve P değerleri	34

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Böbrek anatomisi	12
<b>Şekil 2.</b>	Nefronun yapısı	13
<b>Şekil 3.</b>	İşlem öncesi sintigrafi	28
<b>Şekil 4.</b>	Deneğin kafatasında açılan burr deliği	29
<b>Şekil 5.</b>	İntrakranial kaviteye kateter yerleştirilerek deneyin uygulanması	29
<b>Şekil 6.</b>	Trakeostomi yöntemi ile entübe edilen rat	30
<b>Şekil 7.</b>	Beyin ölümü modeli uygulanan ratlarda entübe halde iken yapılan sintigrafi çekimi	30
<b>Şekil 8.</b>	İlk gün çekimi yapılan ratın dinamik böbrek sintigrafisi analiz sonuçları	32
<b>Şekil 9.</b>	Beyin ölümü sonrası çekimi yapılan ratın dinamik böbrek sintigrafisi analiz sonuçları	33
<b>Şekil 10.</b>	Beyin ölümü öncesi ve sonrası GFR değerlerinin karşılaştırılması	34
<b>Şekil 11.</b>	Beyin ölümü öncesi ve sonrası sol ve sağ böbrek Tmax değerlerinin karşılaştırılması	35
<b>Şekil 12.</b>	Beyin ölümü öncesi ve sonrası üre değerlerinin karşılaştırılması	35
<b>Şekil 13.</b>	Beyin ölümü öncesi ve sonrası kreatinin değerlerinin karşılaştırılması	35
<b>Şekil 14.</b>	Damarlarda konjesyon	36
<b>Şekil 15.</b>	Tübül epitelinde hidropik dejenerasyon	36
<b>Şekil 16.</b>	Fokal lenfositik infiltrasyon	37

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>DTPA</b>	: Dietilentriamin Pentaasetik Asit
<b>EC</b>	: Etilendisistein
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>FÜDAM</b>	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
<b>GE</b>	: General Elektronik
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HBD</b>	: Kalp Atımı Olan Donör
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>MAG3</b>	: Merkaptasetil Triglisin
<b>mCi</b>	: Milicurie
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>NHB</b>	: Kalp Atımı Olmayan
<b>ROI</b>	: Region Of Interest (İlgi Alanı)
<b>SPECT</b>	: Single Photon Emission Computerized Tomography
<b>Tc-99m</b>	: Teknesyum 99m
<b>TDU</b>	: Transkranyal doppler ultrasonografi

## 1. GİRİŞ

Her yıl böbrek nakli bekleme listelerinde Amerika Birleşik Devletlerinde hastaların %6.3'ü hayatını kaybetmekte bu oran diabetik veya yaşlı hastalarda %10'a ulaşmaktadır (1). Bu nedenle böbrek nakli birçok hasta için yaşamsal önem taşımaktadır. Bunun yanında gerçekleştirilen nakillerde önemli oranlarda kayıpla karşılaşılabilir. Bir donör için sağlıklı bir böbreğin nakledilmesi daha önemli bir konudur. Günümüzde yapılan böbrek nakillerinin çoğunluğu kadaverik donörden gerçekleştirilmektedir (2).

Beyin ölümü organlar üzerinde bir takım olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Doku düzeyindeki değişiklikler arasında endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, organlarda lökosit infiltrasyonunda ve serum sitokin düzeylerinde artış sayılabilir (2-4).

Bu hücresel değişikliklerin sonucu nakil edilmesi planlanan organların hasarlanması hatta kaybı olabilir. Bir rodent modelinde kalp naklinde bu değişiklikler akut rejeksiyonun sonucu olarak raporlanmıştır (5).

Bir başka çalışmada ise karaciğerde beyin ölümü sırasındaki inflamatuvar patolojilerin sinüzoid kan akımı ve çaplarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (6). Beyin ölümünün böbreklere de uzun vadede ciddi hasarlandırıcı etkisi bilinmektedir (7).

Dinamik böbrek sintigrafisi hem perfüzyonla hem böbreklerin fonksiyonlarıyla ilgili önemli bilgiler verebilmesi bakımından nakil böbreklerin değerlendirilmesinde çok önemli katkılar sağlamaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra ultrasonografi ile birlikte en sık tercih edilen değerlendirme yöntemidir (8). Dinamik böbrek sintigrafisi böbreğin kanlanması, parankimal fonksiyonları ve toplayıcı sistem patolojilerini ortaya koyar ve böylece bu alanda ihtiyaç duyulan bütün bilgileri sağlamış olur. Özellikle akut tübüler nekroz ve akut rejeksiyon ayırıcı tanısı açısından önemli bir tanı aracıdır. Ayrıca toplayıcı sistemde olabilecek her türlü obstrüksiyon veya idrar kaçağında renal toplayıcı sistemi net olarak gösterebilmesi bakımından tanıyı sağlar (9). Örneğin bir vakada postural drenaj bozukluğu gibi uç bir tabloda bile tanı koyucu bilgi sağlandığı bildirilmiştir (10).

Nakil böbreklerin her tür patolojisinde bir tanı aracı olarak kullanılan dinamik böbrek sintigrafisinin beyin ölümü gerçekleşmiş donörde böbreklerin fonksiyonlarını göstermesi bakımından daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Oysa henüz nakli yapılmamış olan bir organın naklinden önce değerlendirilmesi kadaverik nakillerin başarısını yükseltebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı ratlarda beyin ölümü modelinde dinamik böbrek sintigrafisi ile böbreklerin fonksiyonlarının gösterilmesinin graft değerlendirmesindeki rolünün araştırılmasıdır.

## **1.1. Organ Nakli**

### **1.1.1. Organ Naklinin Tarihsel Gelişimi**

Organ nakliyle ilgili tarihsel bulgular antik çağa kadar uzanmaktadır. Ateşi tanrılardan çalarak insanlığa hediye etmesi üzerine, Zeus tarafından Olimpos Dağı'nda bir kayaya bağlanarak karaciğerinin her gün bir kartal tarafından yenmesi şeklinde bir cezaya çarptırılan Prometheusun karaciğeri her gün kendini yeniler. Bu, karaciğer hücrelerinin rejenerasyon yeteneğini ortaya koyan ilk hikâyedir. Mitolojide farklı tür canlıların birleşimi şeklinde sayısız tanrı ve kahraman örneklerine ek olarak; tarih öncesi dönemde bronz çağında kafa kemiğinin çıkarılıp tekrar takılması şeklinde ortotopik otograft nakli, bazı din kitaplarında kesilen kulağın, memenin ve elin yerine geri takılması gibi ototransplantasyon örnekleri, çene derisinden greftle burun düzeltilmesi ve 348 yılında "siyah bacak mucizesi" diye bilinen öyküde kadavradan alınan bir bacağın canlıya nakli gibi örnekler gösterilebilir (11).

İtalyan cerrah Tagliacozzi 15. yüzyılda koldan aldığı flep ile günümüzdeki modern yöntemlere benzer şekilde burun rekonstrüksiyonu yapmıştır. Onyedinci yüzyıl başlarında dişlerin greft şeklinde takılması hakkında tarihsel yazılar vardır. Onsekizinci yüzyılla birlikte deri, tendon, tiroid, sinir, kıkırdak, adipoz doku, kas, kornea, adrenal bez, overler, bağırsak ve üriner sistem ile ilgili deneysel nakiller bildirilmiştir. Ondokuzuncu yüzyılda deri greftleri kabul edilebilir tedavi işlemleri arasına girmiştir. Yine ondokuzuncu yüzyıl sonlarında ve yirminci yüzyılın başında insanlarda kornea nakli başarıyla gerçekleştirilmiştir (12).

### 1.1.2. Modern Organ Nakli

Organ nakli gerçekliği ise kimyasal anestezi ve aseptik cerrahideki gelişmelerle başlar. Kimyacı Corus 1540 yılında eteri sentezleyerek hayvan çalışmalarında etkisini göstermiştir. Eter 1800 yıllarında hem dışılıkte, hemde cerrahi girişimlerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Pasteur'un bakteriyolojideki buluşları sonrasında Lister aseptik cerrahinin öncülüğünü yapmıştır (13).

Deneysel organ naklinin en önemli isimlerinden biri Carrel ve Guthrie vasküler cerrahi teknikleri ilk tanımlayanlardır. Yine aynı kişiler organ perfüzyon sistemini keşfederek Gibbon'un kardiyopulmoner by pass işlemini gerçekleştirmesini sağlamışlardır (14).

Yirminci yüzyılda anestezi, immünoloji ve cerrahideki gelişmelerle beraber modern transplantasyon yükselişe geçmiştir. Ehrlich 1906 yılında organ reddi nedenini greftin malnütrisyona bağlamış. Carrel ise bazı biyolojik faktörlerin organ reddine yol açtığını ileri sürmüştür. Kısa süre sonra Landsteiner ABO kan gruplarını keşfederek Medegar'ın organ reddinde immünolojik etkenleri ortaya koyarak Nobel Ödülü almasına öncülük etmiştir. Kortizon 1936 yılında keşfedilmiş ve daha sonra immünsüpresyonda kullanılmıştır. Medegar 1940 yıllarında lenfositlerin immünolojik etkisini ortaya koymuştur. Dausset 1950'li yıllarda insanda majör histokompatibilite genlerini tanımlamıştır (13).

Mayo Clinic' te 1930 yıllarında Mann böbrek ve kalp nakli üzerine çalışmış, Rus cerrah Voronoy 1936 yılında tarihte ilk böbrek naklini gerçekleştirmiş, fakat hasta sadece 2 gün yaşamıştır. Ardından değişik merkezlerdeki çalışmalar sonucunda ilk başarılı böbrek nakli 1954 yılında Murray tarafından tek yumurta ikizleri arasında Boston'da Peter Bent Brigham Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Murray 1961 yılında 6-merkaptopürini ilk kez insan böbrek naklinde immünsüpresif olarak kullanmıştır. Dr. Murray başarıları sonucu 1990 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır (15).

İsviçreli biyokimyacı Borel'in 1972 yılında siklosporini bulmasıyla immün supresyonda çok önemli bir adım atılmıştır (16). Ardından Calne azatioprin ve siklosporini klinikte kullanmaya başlamış, kortikosteroidlerle beraber kombinasyon tedavileri uygulamaya geçmiştir (17). İmmünsüpresiflerdeki önemli çalışmalar

sonucunda ardi ardına takrolimus, mikofenolat, timoglobulin, sirolimus, daklizumab ve baziliksımab gibi yeni immünsüpresifler keşfedilmiştir (18).

Starzl insanda ilk karaciğer naklini Colorado Üniversitesi'nde 1963 yılında gerçekleştirmiştir. İmmünolojik ve cerrahi sorunlar nedeni ile o dönem de başarısız sonuçlar alınmıştır. Diğer solid organ nakilleri ve başarılı sonuçların alınması ilerleyen yıllarda devam etmiştir. İlk akciğer nakli 1963 yılında Hardy tarafından Mississippi, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde; ilk kalp nakli 1967 yılında Barnard tarafından Cape Town, Güney Afrika'da; ilk pankreas nakli 1966 yılında Lilli Ehei tarafından Illinneapolis, ABD'de ve ilk ince bağırsak nakli yine Starzl tarafından Pittsburgh, ABD 'de gerçekleştirilmiştir (19, 20).

Amerika Birleşik Devletlerin'de Wisconsin Üniversitesi' nde Kalayoglu ve ark. (21) organ prezervasyonunu arttırsın diye yeni bir perfüzyon sıvısı keşfetmişlerdir. Böylece organ nakli ameliyatları acil ameliyatlar sınıfından çıkıp elektif yapılabilecek duruma gelmiştir.

Başarı oranları attıkça daha çok ameliyat yapılmaya başlandı. Bekleme listeleri oluştu. Birçok ülkede eğitim birimleri gelişmeye başladı. Yeni antibiyotikler, yeni antiviral ilaçlar ve yeni antifungal ilaçlar hastaların sağkalım oranlarını %90'ların üzerine yükseltmiştir.

### **1.1.3. Ülkemizde Organ Nakli**

Türkiye'de ilk böbrek nakli Ankara'da Hacettepe Üniversitesi'nde anneden oğluna 1975 yılında Haberal (22)'ın başkanlığındaki bir ekip tarafından gerçekleştirildi. Aynı ekip 1978 yılında kadavradan böbrek nakli ve 1988 yılında kadavradan karaciğer naklini yaptı. 1990 yılında canlı vericiden ilk sol karaciğer nakli yine Haberal tarafından Başkent Üniversitesi'nde gerçekleştirildi. Canlı vericiden ilk sağ karaciğer nakli 1999 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yapıldı. İlk kadavra split karaciğer nakli 2000 yılında Ege Üniversitesi'nde gerçekleştirildi. İlk kalp nakli Ankara' da Dr. Kemal Beyazıt tarafından gerçekleştirildi.

### **1.2. Böbrek Nakli**

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik seyirli böbrek hastalıklarında, ilerleyici nefron kaybı sonucunda böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması ile ortaya çıkan, glomerül filtrasyon hızının kalıcı azalması ile kendini gösteren bir

tablodur. Genel olarak KBY; glomeruler filtrasyon hızının 60 ml/dk'nın altına inmesi ile başlayan bir süreçtir. Kreatinin klirensi 10-15 ml/dk değerine indiğinde ise hastalarda renal replasman tedavisi başlanması gerekebilir. Üremiye bağlı ağır anemi, egzersiz intoleransı, kaşıntı, aşırı iştahsızlık, ağır asidoz, volüm fazlalığına bağlı hipertansiyon, üremik perikardit, gibi mutlak diyaliz endikasyonları tedaviye başlama zamanını tayin eder. Bu aşamada tedavide üç ana seçenek bulunmaktadır; bunlar; 1) Hemodiyaliz, 2) Periton diyalizi ve 3) Böbrek nakli dir (23).

Diyaliz tedavisi, genel olarak böbreğin tüm işlevlerini yerine getiremez, halbuki canlı ya da kadavradan yapılan başarılı bir böbrek nakli ile böbreğin tüm işlevleri yeniden kazanılmış olur. Böbrek nakli, son dönem böbrek yetersizliği hastalarının hayat kalitesinde önemli olumlu değişiklikler sağlayan en seçkin tedavi yöntemidir (24).

2008'de 13346 yeni hasta diyalize başlarken toplam hemodiyaliz hasta sayısı 40264'e, periton diyalizi 5774'e ve böbrek nakli sayısı 7824'e ulaşmıştır. Organ bekleyen hastalara her yıl 8-9 bin yeni hasta eklenmektedir (25).

Böbrek nakli ilk kez 23 Aralık 1954'te ABD'nin Boston şehrinde Peter Bent Brigham Hastanesi'nde Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu ameliyatta kronik böbrek yetmezliği olan bir hastaya ikiz kız kardeşinden alınan böbrek nakledilmiş olup, bu ameliyat Dr Murray'a Nobel ödülü kazandırmıştır (26).

Türkiye'de başarılı ilk organ nakli, 3 Kasım 1975 yılında Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde bir anneden oğluna yapılan böbrek naklidir. Bunu 1978 yılında aynı ekip tarafından kadavradan yapılan böbrek nakli izlemiştir (27).

Böbrek nakli, hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavileriyle karşılaştırıldığında daha ucuzdur. Ülkemizde böbrek naklinin ilk yıl içerisindeki maliyeti ortalama 25.000 Amerikan doları, sonraki yıllarda ise 10.000 Amerikan doları iken, hemodiyaliz ve periton diyalizinin yıllık maliyeti ortalama 24.000 Amerikan doları olup, bu maliyetin sonraki yıllarda da azalmadan devam ettiği bildirilmiştir. Ayrıca böbrek nakli tedavisinin mortalite ve morbiditesi de daha düşüktür. Başarılı bir böbrek nakli ile bir yıllık hasta sağ kalım oranı %90-98, beş yıllık hasta sağ kalım oranı ise %80-90 iken, hemodiyaliz hastalarında birinci ve beşinci yılın sonunda hasta sağ kalım oranları sırasıyla %84 ve %55 bulunmuştur. Periton diyalizi

hastalarında ise, birinci ve beşinci yılın sonunda sağ kalım oranları sırasıyla %93 ve %81 olarak bulunmuştur (28).

Bununla birlikte nakil sonrası hayat boyu immunsüpressif ilaç kullanma zorunluluğuna bağlı olarak enfeksiyon hastalıkları ve malignite oluşma eğiliminin artması gibi istenmeyen etkiler, akut veya kronik rejeksiyon sonucu greftin fonksiyon kaybına uğraması, bugün için böbrek nakli hastalarında tam olarak çözülemeyen sorunlardır.

### **1.3. Beyin Ölümü**

Beyin ölümü beyin sapı fonksiyonları da dahil olmak üzere tüm beyin fonksiyonlarının tam ve geriye dönüşümsüz kaybıdır. Bu durum nörolojik yoğun bakımda çoğunlukla kafa travması ve beyin damar hastalıkları, medikal ve cerrahi yoğun bakımlarda da global iskemik anoksik beyin hasarına yol açan hastalıklar nedeniyle ortaya çıkar. Beyin ölümü tanısı klinik olarak konur. Klinik tanıyı güçleştiren veya klinik yöntemlerin sakıncalı olduğu durumların varlığında laboratuvar yöntemleri belirleyici nitelik taşır. Beyin ölümü gerçekleştiği öngörülen hastalarda sistematik ve güvenilir şekilde tanı konulması şarttır.

#### **1.3.1. Beyin Ölümünün Nedenleri**

Beyin ölümü tanısı konmadan önce, beyin ölümüne neden olan durum belirlenmelidir. Erişkinlerde beyin ölümünün en sık nedenleri arasında; kardiyopulmoner arrest sırasında anoksik beyin hasarlanması, travmatik beyin hasarlanması, intraserebral kanama, subaraknoid kanama ve iskemik felç sayılabilir. Bütün bu patolojik süreçler belirgin beyin ödemi oluşturur ve intrakraniyal basıncı arttırarak beyin sapında herniasyona neden olur. Ayrıca intrakraniyal basınç artışı ortalama arter basıncının artmasına, serebral perfüzyon basıncının kaybına ve beyin sapında infarkt oluşmasına neden olur (29). Beyin ölümü daha az sıklıkta ise fulminant ensefalit, bakteriyel menenjit sonrası oluşabilir (30). Çocuklarda görülen en sık nedenleri ise motorlu araç kazaları, asfiksi ve çocuk suistimalidir (31).

#### **1.3.2. Beyin Ölümünün Klinik Tanısı**

Beyin ölümü tanısını tanımlamadan önce, hastanın nörolojik durumu bilinmeli ve bu durumun geri dönüşümsüz olduğu kesinleştirilmelidir. Daha sonra hastada komanın geri döndürülebilir nedenlerinin olmadığı gösterilmelidir.

Beyin ölümü tanısı için kardinal bulguların sağlanması gerekir ki bunlar; derin koma, beyin sapı reflekslerinin kaybı ve apnedir.

Koma ve yanıtızlık: Beyin ölümü tanısı için ilk kriter kendiliğinden ya da uyarıyla herhangi bir hareket olmaması ile karakterize serebral yanıtızlık durumudur. Deserebre, dekortike postürü ve beyin sapı aktivitesini gösteren diğere hareketi olan hastalara ise beyin ölümü tanısı konulamaz. Buna karşılık uyarı ile ayağın çekilmesi gibi spinal kord reflekslerinin görülmesi beyin ölümü tanısından uzaklaştırmaz (32-34).

**Beyin sapı reflekslerinin olmaması:** Beyin sapı reflekslerinin değerlendirilmesi mezensefalon, pons ve medulla oblongatadan geçen reflekselerin muayenesini (pupiller, göz hareketleri, fasiyal duyu ve motor yanıtlar, faringial-trakeal refleksler) ve apne testini kapsar. Bu refleksler rostralden kaudale doğru kaybolur (32, 34).

a. Bilateral pupiller parlak ışığa yanıtızdır. Yuvarlak, oval ya da düzensiz şekilde pupiller beyin ölümü ile uyumludur. Pupiller orta hatta ve 4-6mm boyuttadır. Öncesinden midriyatik kullanımı, pupil anomalisi ya da operasyon öyküsü ekarte edilmelidir (32).

b. Kornea refleksinin olmaması; göze pamuk sürüldüğünde göz kırpmasının olmamasıyla tanınır (32).

c. Vestibulo-oküler refleksin olmaması; bol su ile dış kulak yolunun irrigasyonu sonrasında göz hareketinin olmamasıdır. Kalorik test olarak da adlandırılan bu testte, baş 30° yukarı kaldırılmalı, dış kulak yolu temiz, yabancı maddelerden arındırılmış olmalı ve timpanik membran sağlam olmalıdır. Her bir kulak yolu 50 ml buzlu suyla yıkanarak uygulanır. 60 saniye sonra gözlerde horizontal hareket olup olmadığı gözlenir. Normalde gözler buzlu su ile yıkanan tarafa doğru yavaşça hareket eder. Beyin ölümü gerçekleşmişse bu hareket olmaz. Petröz kemiğın bazal kırığı kalorik yanıtı tek taraflı bozar. Bu nedenle her iki kulağa da uygulanmalıdır. Ancak her iki taraf uygulaması arasında en az 5 dakika olmalıdır (32).

d. Okülo-sefalik refleksin olmaması: Bu test başın hızlı bir şekilde orta hattın her iki yana 90° çevrilmesi (horizontal) ve çenenin aniden aşağı-yukarı hareket ettirilmesi (vertikal) ile uygulanır. Bu refleksi değerlendirebilmek için servikal

vertebrada kırık ya da instabilite olmaması gerekir ve bu nedenle pek çok travma hastası bu test için uygun değildir. Normal kişilerde önce çevrilen tarafın tersine doğru göz hareketi olur, daha sonra göz yavaş yavaş başlangıç pozisyonuna döner. Ancak beyin ölümünde gözlerin horizontal ve vertikal hareketleri yoktur, gözler baş ile aynı yönde hareket eder ve orbita içinde göz hareketi olmaz (taş bebek gözü fenomeni) (32).

e. Farengeal ve trakeal reflekslerin olmaması: Öksürme ve öğürme refleksi, diğer refleksler gibi beyin ölümü durumlarında bulunmaz. Posterior farenksin uyarılmasına yanıtızlık (gag refleksi yokluğu) ve öksürük refleksini test etmek için çoğunlukla endotrakeal entübasyon tüpünden aspirasyon sondası ilerletilir ve bu harekete yanıt izlenmez (32).

f. Çeneye parmakla vurma sonucu çiğneme şeklindeki yanıt (jaw refleksi) izlenmez. Ayrıca tırnak yatağına, supraorbital veya temporomandibuler ekleme derin bası uygulandığında yüzde buruşma, ekşime (grimacing) olmadığı tespit edilir (34).

**Tablo 1.** Beyin ölümü gelişen vakalarda nadiren görülebilen bulgular

---

-Ekstremitelerin patolojik fleksiyon ya da ekstansiyon dışındaki spontan hareketleri
-Omuz elevasyonu ve adduksiyonu, sırtın yay şeklinde kıvrılması ve belirgin tidal volüm olmaksızın interkostal genişlemeler
-Terleme, kızarma, taşikardi
-Farmakolojik destek olmaksızın normal kan basıncı veya kan basıncında ani yükselme
-Diabetes insipidusun olması
-Derin tendon refleksinin, yüzeysel karın refleksinin, triple fleksiyon yanıtının olması
-Babinski refleksinin olması

---

Beyin ölümü gerçekleşmiş olmasına rağmen medulla spinalis aracılı refleksler hala var olabilir. Bu kas hareketlerinin oluşmasına yol açan hücreler beyin ve beyin sapı nöronları değil, spinal kordda lokalize nöronlardır. Bu refleksler; derin tendon refleksleri, yüzeysel karın refleksleri, üçlü fleksiyon yanıtı olması ve babinski refleksidir. Bir başka kalıcı işaret spinal kord aracılı refleks “lazarus işareti”dir. Bu işaret ekstremitelerde hafif abduksiyon/ekstansiyon hareketi, kafanın 40-60° kalkması, kolları çekme veya sırt hareketlerini içerir. Farmakolojik destek olmaksızın normal kan basıncı veya kan basıncında ani yükselme, terleme, kızarma ve taşikardi olabilir. Spinal refleks yanıtlar gençlerde yaşlılara göre daha fazla görülür (Tablo 1) (33).

**Apne testi;** En önemli beyin sapı refleksi solunumun kontrolüdür. Apne testi klinik değerlendirmenin önemli bir parçasıdır ve PaCO<sub>2</sub><60 mmHg iken hiç spontan solunumun olmamasıdır (35). Beyin sapı fonksiyonunun kaybı solunum ve vazomotor kontrolün kaybı ile apneye neden olur. Bu nedenle beyin sapı fonksiyonlarının değerlendirilmesinde apne testinin çok önemli bir yeri vardır. Apne testinin uygulanabilmesi için; vücut ısısı 36, 5°C'nin, sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olmalı, hipovolemi olmamalıdır. Tercihen teste başlarken PaCO<sub>2</sub> 60 mmHg ve üzeri olmalı, teste başlamadan önce 10-30 dakika süre ile %100 oksijen ile hasta solutulmalı ve PaO<sub>2</sub> 200 mmHg'nin üzerine çıkarılmalıdır. İşleme başlamadan önce bazal kan gazı alınır. Daha sonra hasta ventilatörden ayrılır. Endotrakeal tüp ya da trakeostomi kanülünden trakea içine veya tercihen karina üzerine yerleştirilen bir kanül ile 6 litre/dakikadan %100 oksijen uygulanır (apneik oksijenasyon). Klinik olarak solunum hareketleri gözlenir. Üçüncü, beşinci, sekizinci ve onuncu dakikalarda arteriyel kan gazı analizi yapılır. Test sırasında hiç solunum hareketi olmaması ile PaCO<sub>2</sub> değerinin 60 mmHg'nin üzerine çıkışı veya bazal değere göre 20 mmHg'lık bir artışı varsa test pozitif kabul edilir. Test sırasında sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin altına inerse, pulse oksimetre ile anlamlı oksijen desaturasyonu sağlanırsa ve kardiyak aritmi gelişirse test hemen sonlandırılmalıdır. Kronik hiperkarbili hastalarda, apne testi için hedef PaCO<sub>2</sub> değeri 60 mmHg üstünde olabilir. Bu nedenle bu hastalara beyin ölümü tanısını doğrulayıcı testlerin uygulanması gereklidir (32, 34).

Atropin testi de beyin ölümü tanısını destekler. 2 mg atropin sülfat IV verildikten sonra 1 dakika içinde kalp atım hızında %10'dan fazla bir artış olmuyorsa test pozitifdir (34).

Ülkemizde beyin ölümü tanısının ilgili yönetmeliklere göre yapılması zorunludur. Buna göre beyin ölümü tanısını anesteziist, kardiyolog, nörolog ve beyin cerrahından oluşan 4 kişilik bir uzman doktor kurulu şartların yerine gelip gelmediğini tayin ederek koyar (36).

#### **1.4. Organ Temini ve Muhafaza**

Uygun organ sayısını arttırabilecek en büyük potansiyel, uygun kadavralardan organ bağış oranını arttırmak olarak görülmektedir. Son tahminlerine göre, Birleşik Devletler'de yıllık 10.000'in üzerinde potansiyel beyin ölümü donör bulunmaktadır.

Günümüzde bu sayının ancak yarısı kullanılabilir. Bunun en belirgin ve en önemli nedeni, ölenin yakınından organ bağıışı için onay alamamaktır. Bu durum için halk eğitimi şarttır. Organ transplantasyonunun önemini belirterek insanları bilinçlendiren eğitim kampanyaları çok önemlidir.

#### **1.4.1. Kadavra Donörler**

Günümüzde gerçekleştirilen ekstrarenal transplantasyonların çoğu, kabaca tüm renal transplantasyonların yarısı kadavradan yapılmaktadır. Bu donörler, beyin ölümü kriteri gerçekleşmiş ancak organları hayati destek uygulamaları sayesinde perfüze edilen, organ temini organizasyonuna referans edilebilecek yeterli zamanı olan donörlerdir.

Beyin ölümü kararı verildikten sonra organ bağışlama işlemi başlatılabilir. Bundan sonra odaklanma, artmış kafa içi basıncı tedavisinden, organ fonksiyonlarını korumak için ve periferik oksijen iletimini optimize etmeye döner. Kadavra organ donörünün harvesting'e kadar tedavisi aktif bir işlemdir. Sıkı monitörizasyon ve organ işlevinin kaybolmaması için perfüzyonu idame ettirmek çok önemlidir. Tüm organ donörleri için merkezi beden ısısı, sistemik arteriel basıncı ve idrar çıkışı rutin olarak sık aralıklarla takip edilmelidir. Arteriel kan gazları, elektrolitler, kan üre azotu, serum kreatinin, karaciğer enzimleri, hemoglobin ve koagülasyon testleri düzenli olarak monitörize edilmelidir. Beyin ölümünden sonra ortaya çıkabilecek hemodinamik instabilite, hipotansiyondan ciddi hipertansiyona değışebilen spektrumla fark edilebilir. Beyin ölümünde hipotalamo-hipofizer aksın etkilenmesine bağılı antidiüretik hormon eksikliği sonucu gelişen diyabetes insipidusta, hemodinamik instabiliteyle ilişkilidir ve transplante edilebilir organ fonksiyonunu tehlikeye atar (37). Hipotansiyon, genellikle hipovolemiye sekonderdir, beyin ölümüne sekonder vasomotor kollaps, kafa içi basıncı için uygulanan tedbirler de bu durum daha da kötüleşebilir. Hipertansiyon ise daha sıklıkla kafa içi basınç artışına sekonder gelişir. Kısa etkili vazodilatatörler ya da hızlı geridönüşüm beta blokerlerle tedavi edilebilir.

#### **1.4.2. Kardiak Ölüm Sonrası Bağış**

Kardiak ölüm sonrasında da organ bağıışı kabul edilmektedir. Kalp atımı olmayan (NHB) donörler, transplant merkezleri tarafından başarılı şekilde

kullanılarak, donör havuzunu genişletebilir. NHB donörde ölüm, dolaşımın geri dönüşümsüz sonlanmasıyla, kalp atımı olan donörlerde (HBD) ise ölüm, tüm beyin fonksiyonlarının geri dönüşümsüz sonlanmasıyla karakterizedir. Beyin ölümü olan donörlerde organ iskemisi minimaldir çünkü dolaşım durması prezervasyon solüsyonuyla perfüzyon ve hızlı soğuk uygulamayla aynı anda gelişir. NHB donörler ideal değildirler, çünkü dolaşım durması ve sonraki perfüzyon ve soğutma işlemi arasındaki sürenin uzun olmasından dolayı greft hasar görür. Ayrıca, NHB donörlerde organı çıkarmak için süratli cerrahi işlem gerekir (38).

Daha önceki yayınlarda, NHB donörlerde uzamış sıcak iskemi süresine bağlı erken greft disfonksiyonu, beyin ölümü sonrası olan donörlere göre belirgin artmış olarak bulunmuştur. Bazı spesifik önlemlerle bilier komplikasyon insidansı azaltılabilir ve primer nonfonksiyon insidansı %15'in altına düşürülebilir (39, 40). Bu önlemler akılcı donör seçimini içerir, kırk yaş altı, yağsız, spesifik resusitasyon tekniği olan, sistemik heparinli prezervasyon yapılan, ekstrakorporal oksijenizasyonu olan, sıcak iskemi süresi 15 dakikanın altında ve soğuk iskemi zamanı 10 saat'in altında olan donörlerdir (41, 42). Bu prosedür spesifik protokolleri olan belirli merkezle sınırlı olup donör havuzunda %10 ile %20'lik artış sağlar.

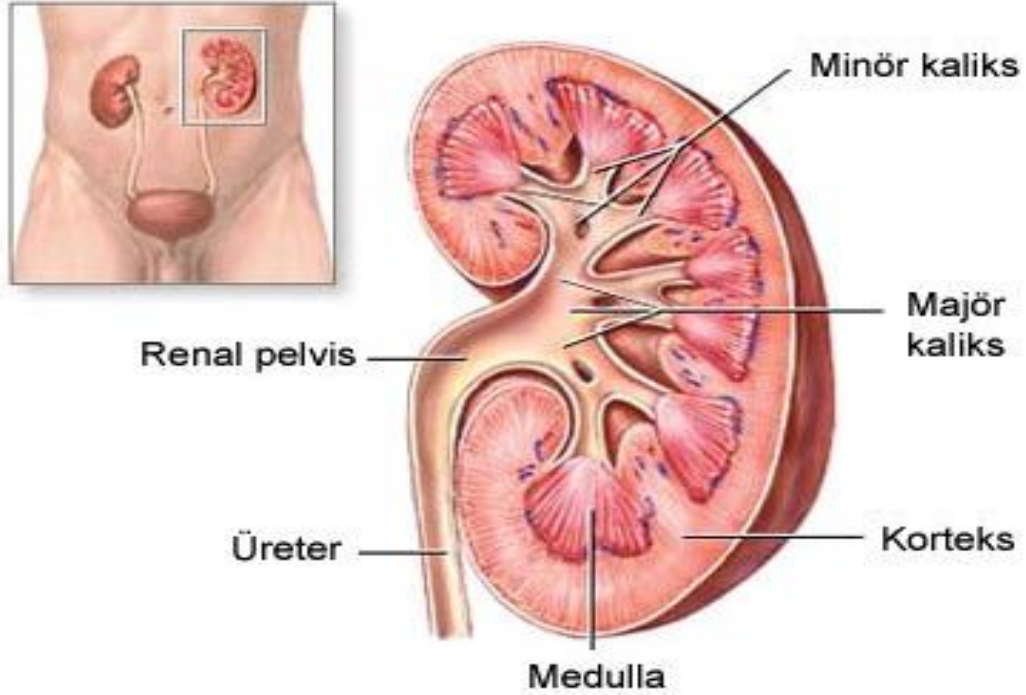
### **1.5. Böbrek Anatomisi**

Böbrekler karın arka duvarında, retroperitoneal olarak yerleşmişlerdir. Uzun eksenleri aşağı dışa doğru, transvers eksenleri yana-arkaya doğrudur. Üst uçları 12. torakal vertebra üst seviyesi, alt uçları ise 2. lomber vertebra alt seviyesine kadar uzanır. Karaciğer komşuluğu nedeniyle sağ böbrek sol böbreğe oranla biraz daha aşağıda yer alır (Şekil 1). Yetişkinde yaklaşık 11×6×3cm boyutundadırlar (43).

Her bir böbreğin konkav iç bükey medial bir kenarı vardır, burası *hilum* adını alır. Hilumda böbreğe giren ve çıkan yapılar önden arkaya doğru *vena renalis*, *arteria renalis*, *pelvis renalis*dir. Hilusun merkezi girintisi *sinus renalis*dir. Buraya *papilla renalis*ler açılır. Sinus içinde *pelvis renalis* 2-3 *major kalikse*, bunlar da 7-13 adet *minor kalikse* ayrılırlar. Her bir minor kalikse bir veya üç tane *papilla renalis* açılır (43).

Böbrek dışta *korteks*, içte *medulla* olarak iki bölüme ayrılabilir. İnsanlarda renal medulla 10-18 adet konik veya piramidal şekilli yapılardan oluşur. Bunlar

*medullar piramitler* adını alır. Her bir medullar piramidin tabanında kortekse uzanan birbirine paralel tubulus demetleri, medullar ışınlar çıkar. Her medullar ışın böbreğin fonksiyon gören birimleri olan birkaç nefron grubu ile birlikte bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşur (44).



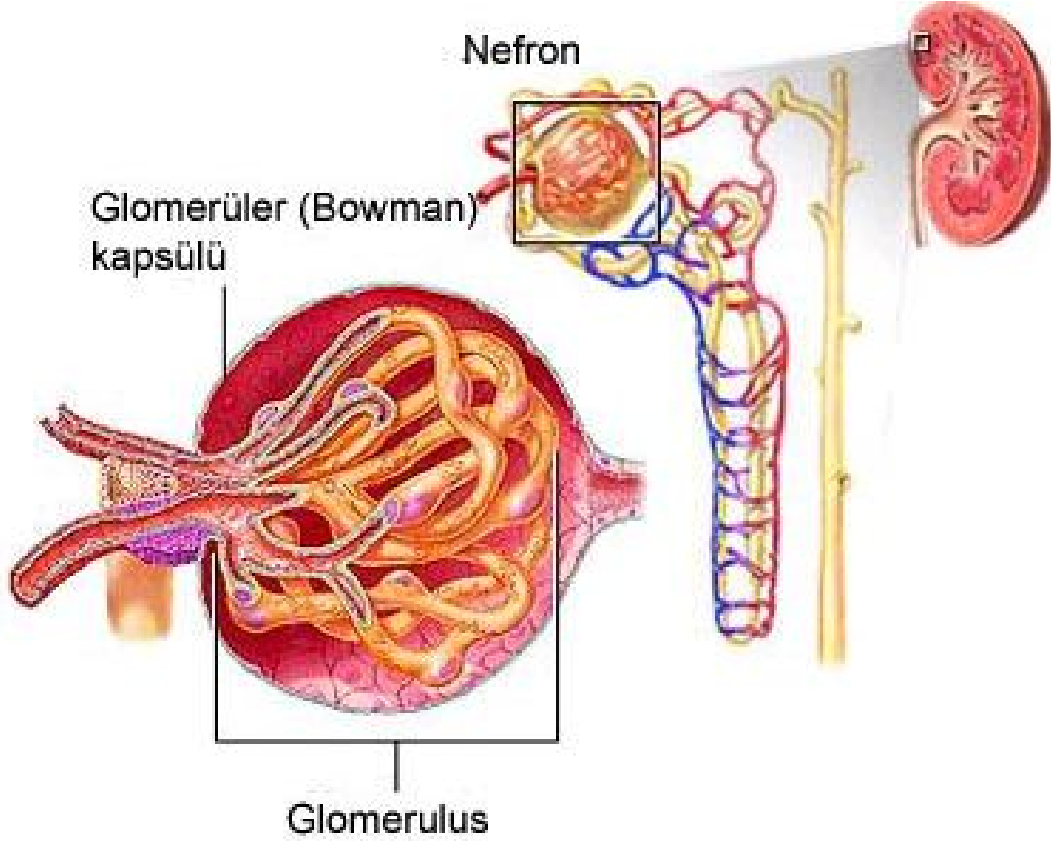
**Şekil 1.** Böbrek anatomisi

Her medullar piramidin çevresini saran kortikal doku *renal lob* adını alır. Kortikal doku aynı zamanda *bertini sütunları* olarak bilinen yapıları oluşturacak şekilde medullar piramidlerin arasında da bulunmaktadır (44).

*Nefron* böbreğin fonksiyonel ünitesidir ve her böbrekte 1-4 milyon nefron vardır. Her bir nefron *renal korpuskul*, *proksimal tubul*, *henle kulpu* ve *distal tubul*den oluşmuştur. Renal korpuskulu *glomerulus* ve bunu saran *bowman kapsülü* oluşturur. Distal tubuller toplayıcı kanallara açılırlar. Toplayıcı kanallar, nefronlarda üretilen idrarı toplayarak papillalarda bulunan *pori üriniferi* denilen deliklerle minor kalikslere ve böylece böbrek pelvisine iletirler (43, 44) (Şekil 2).

Böbrekler renal arterlerle kanlanır. Renal arterler 2. lomber vertebra düzeyinde abdominal aorttan çıkar ve organa girmeden önce genellikle iki dala ayrılır. Dallardan biri böbreğin ön bölümüne giderken, diğeri arka kısmına uzanır. Bu iki dal hilusta renal piramidler arasındaki interlober arterleri oluşturan dalları uzatır. Kortikomedüller sınırda interlober arterler arkuat arterleri oluşturur. Arkuat

arterlerden dik açılarla dallanan interlobüler arterler böbrek kapsülüne dik şekilde korteks içinde ilerler. Glomerül kapillerlerine kan taşıyan afferent arterioller, interlobüler arterlerden ayrılır. Afferent arterioller aralarında anastomoz olmayan glomerulus yumağını yaparlar. Bu yumak sonunda efferent arteriol çıkar (43, 44).



**Şekil 2.** Nefronun yapısı

Böbrek venleri arterlerle aynı yolu izler ve aynı ismi alırlar. Venler kapsülün altında, yıldız şeklinde vena stellaresten başlarlar. Bunlar interlobüler venlerin periferik uçlarıdır. İnterlobüler venler arkuat venlere, onlar da interlober venlere dökülür. İnterlober venler hilusta segmental venleri, segmental venler de birleşerek renal veni oluştururlar (43).

Böbreklerin innervasyonu renal pleksustan sağlanır. Sempatikleri 10-12. torakal ve 1. lomber segmentten gelip, n.splanchnicus minor ve n.splanchnicus minimus içinde seyreder. Çöliak ve aortiko-renal ganglionlarda sinaps yaparlar. Damarların etrafında oluşan pleksus renalis vasıtasıyla böbreklere ulaşırlar. Parasempatikler n.vagus ve n.erigentes aracılığıyla gelir. Sempatik sinirler damarların düz kaslarına, pelvis ve kalikslerin düz kaslarına, renal tubullere ve jukstaglomerüler aparatlara giderler. Parasempatik sinirler pelviste dağılırlar (43).

## 1.6. Böbrek Embriyolojisi

Üriner sistem, genital sistemle birlikte karın bosluğunun arka duvarında yer alan ortak mezodermal kabarıklıktan (*intermediate mezoderm*) gelişir (45).

İnsanlarda intrauterin dönemde birbirinden farklı üç böbrek sistemi peşpeşe gelişir: *pronefroz*, *mezonefroz* ve *metanefroz*.

### Pronefroz

Rudimenter ve işlevsizdir. Servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu tarafından temsil edilir. Daha kaudaldakiler oluşmadan önce, ilk oluşan nefrotomlar regrese olduğundan, 4. haftanın sonunda pronefrik sisteme ait tüm yapıların izleri kaybolurken sadece wolf kanalı kalır (46).

### Mezonefroz

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, üst torasik ve üst lomber segmentlerin intermediate mezoderminden gelişirler. Gelişimin 4. haftasının başlarında ilk boşaltım tübüleri belirmeye başlar. Bu tübüller hızla uzarlar, S şeklinde bir halka halini alırlar ve medial uzantılarının ucunda bir glomerulus elde ederler. Bowman kapsülünü oluşturup glomerülle birlikte renal korpuskülü meydana getirirler. İkinci ayın ortasında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Kaudaldeki tübüller farklanmaya devam ettiğinden, kranial tübüller ve glomerüller dejeneratif değişiklikler gösterir. 2. ayın sonunda büyük bir çoğunluğu tümüyle yok olur (45).

### Metanefroz

Beşinci haftada beliren metanefrozdan kalıcı böbrek gelişir. Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın noktasında yer alan bir çıkıntı halindeki ureter tomurcuğundan gelişir. Bu tomurcuk, metanefrik doku içine penetre olur. Üreter tomurcuğundan ureter, renal pelvis, major ve minor kaliksler ve toplayıcı tübüller gelişir. Nefronlar ise metanefrik mezoderminden gelişir. Yeni oluşan her kolektör tübül, distal uçtan bir metanefrik doku şapkası ile örtülüdür. Bu doku içindeki hücrelerden, tübüllerin indükleyici etkisiyle renal vezikül denilen küçük kesecikler, bunlardan da küçük tübüller meydana gelir. Bu tübüller glomerül ile birlikte nefronları oluşturur. Her nefronun proksimal ucu bowman kapsülünü oluştururken, distal ucu bowman kapsülünden toplayıcı kanallara geçişi sağlayacak şekilde toplayıcı kanallardan biriyle bağlantı sağlar. Tübüllerin uzamaya devam

etmesi sonucu proksimal tübüller, henle kulpu ve distal tübüller meydana gelir (45, 46).

Başlangıçta pelvis içinde yer alan böbrek, vücudun dikleşmesi, lumbar ve sakral bölgelerdeki büyüme sonucu karın içinde daha yukarı bir lokalizasyona çıkar. Doğumda lobüle görünümde olan böbreklerin süt çocukluğu döneminde nefronların büyümeye devam etmesi sonucu bu görünümü kaybolur. Ancak nefronların sayısında artış olmaz (45).

### **1.7. Böbrek Fizyolojisi**

Böbrekler ekstraselüler sıvının hacim ve içeriklerini regüle ederek vücut içinde sabit bir ortam oluşmasını sağlarlar. Böylece birçok organik ve inorganik bileşiklerin alımı, yapımı, atılımı ve tutulmaları dengelenmiş olur. Bu denge vücut gereksinimine göre böbreklerin su ve suda eriyen maddeleri tutması, suyun atılması, dolayısı ile vücut sıvılarının volüm ve içeriğinin korunması sayesinde sağlanır (47).

Böbrekler vücut ağırlığının sadece %0,04'ünü oluştururlar. Kalp debisinin %20'si böbreklere yönelmektedir. Bu dolaşım böbreklere gram doku başına en fazla kan alan doku ünvanını kazandırır. Normal fizyolojik koşullarda dolaşımın en önemli bölümü kortekstedir. Böbreğe ulaşan kan miktarının yaklaşık olarak %85'ini oluşturur. Kan akımının %15'inden azı jukstamedüller nefronlara ulaşır. Medullaya ulaşması gereken kan kitlesinin büyük bölümü önce jukstamedüller nefronlardan geçer. Papillaların uç kısmındaki osmotik konsantrasyon o bölgeye ulaşan kan akımı ile ters orantılıdır (48).

#### **1.7.1. Böbreklerin Fonksiyonları**

**Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi:** Homeostasisin devamı için elektrolitlerin ve suyun atılması alınan miktarları ile tam uyum içinde olmalıdır. Su ve birçok elektrolitin alınması, genellikle kişinin yeme ve içme alışkanlıkları tarafından yönlendirilir ve böbreklerin atma hızını değişik maddelerin alınmasına göre ayarlamasını gerektirir. Böbreklerin su ve sodyum, klorür, potasyum, kalsiyum, hidrojen, magnezyum ve fosfat gibi elektrolitlerin atılmalarını, alınmalarındaki değişikliğe yanıt olarak değiştirme yetenekleri çok fazladır (49).

**Yabancı kimyasal maddelerin ve metabolik yıkım ürünlerinin atılması:** Böbreklerin başlıca amacı vücudun ihtiyacı kalmayan metabolizma ürünlerini

uzaklaştırmaktır. Bu ürünler arasında üre, ürik asit, kreatinin, bilirubin gibi hemoglobin yıkımının son yıkım ürünleri ve değişik hormon metabolitleri sayılabilir. Aynı zamanda böbrekler, toksinlerin çoğunu, organizmada yapılan veya pestisit, ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi dışarıdan alınan diğer yabancı maddeleri de atar (49).

**Arter basıncının düzenlenmesi:** Böbrekler değişebilir miktarda su ve sodyumu itrah ederek uzun süreli arter basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca renin-anjiotensin-aldosteron metabolizmasının major komponenti olan renin oluşumunu ve salınımını regüle ederek kısa süreli arter basıncının düzenlenmesine de katkıda bulunurlar (47, 49).

**Asit-Baz dengesinin düzenlenmesi:** Böbrekler asit itrah ederek ve vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek akciğerler ile birlikte asit-baz düzenlenmesine katkıda bulunurlar ve vücut sıvılarını tamponlarlar (49).

**Eritrosit yapımının düzenlenmesi:** Böbrekler eritrosit yapımını stimüle eden eritropoietini salgılar. Eritropoietin salınımında hipoksi önemli bir uyandır (49).

**1,25 dihidroksi vitamin D3 yapımı:** Diyetle alınan D vitamini vücutta iki kez hidroksilasyona uğrar. İlk basamak karaciğerde olurken böbreklerde son hidroksilasyon ile vitaminin en aktif hali oluşur (47).

**Glikoz sentezi:** Uzun süreli açlık durumunda aminoasitlerden ve diğer öncüllerden glukoneogenez ile böbrekler glikoz sentezler (49).

### 1.7.2. İdrar Oluşumu

Değişik maddelerin idrarla atılma hızı böbreklerde üç islemin toplamıdır. Bunlar; glomerüler filtrasyon hızı, tübüler sekresyon ve tübüler reabsorbsiyondur. Vücut için istenmeyen maddeler glomerüler filtrasyon ve renal tübüler sekresyon yoluyla idrara geçerler. Vücut için gerekli maddeler tübüler reabsorbsiyon ile tutulur ve kana geri alınırlar (47).

### 1.7.3. Glomerüler Filtrasyon

Glomerüler filtrasyon idrar oluşumunun ilk basamağıdır. Glomerüler kapillerlerden geçen plazma, yüksek permeabiliteye sahip glomerüler membrandan filtre olarak Bowman kapsülüne geçecek olan glomerüler filtratı oluşturur.

Glomerüler kapiller proteinlere geçirimsiz olduğundan glomerüler filtrat proteinsizdir ve hücresel eleman içermez (49).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) her iki böbrek nefronlarında dakikada oluşan glomerüler filtrat hacmini ifade eder. GFR kapiller membrana etki eden kolloid osmotik basınç ve hidrostatik basınç arasındaki denge ve kapillerin filtrasyon yapan yüzey ve geçirgenliğinin ölçütü olan kapiller filtrasyon sabitesi ( $K_f$ ) tarafından tayin edilir. Normal yetişkinde GFR ortalama 125 ml/dakika'dır. Böbreğe gelen plazmanın %20'i glomerül kapillerlerinde filtre edilir.

$$GFR = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

$P_G$ : glomerüler hidrostatik basınç

$P_B$ : Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç

$\pi_G$ : kapiller plazma proteinlerinin kolloid osmotik basıncı

$\pi_B$ : Bowman kapsülü içindeki proteinlerin kolloid osmotik basıncı

Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç artması GFR'yi azaltır. İdrar yolları tıkanıklığı ile ilişkili patolojilerde, Bowman kapsülü basıncı artarak GFR'de önemli ölçüde azalmaya yol açabilir. Eğer tıkanıklık açılmazsa giderek böbrek hasarı olur (49).

Glomerüler kapiller kolloid osmotik basıncı, arteryel plazma kolloid osmotik basıncı ve glomerül kapillerlerinden filtre olan plazma fraksiyonu ile belirlenir. Arteryel plazma kolloid osmotik basıncının artması glomerül kapiller kolloid osmotik basıncı artırır, bu GFR'yi azaltır (49).

Glomerüler hidrostatik basınç, arter basıncı, afferent arteriyol direnci ve efferent arteriyol direnci ile belirlenir. Afferent arteriyollerin daralması daima GFR'yi azaltır. Efferent arteriyol daralmasının etkisi daralmanın şiddetine bağlıdır. Orta şiddetteki daralma GFR'yi yükseltirken şiddetli yani dirençte 3 katından daha fazla artışın olduğu daralma GFR'yi azaltır (49).

### **Böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyonun fizyolojik kontrolü**

Sempatik sinir sisteminin kuvvetli aktivasyonu böbrek arteriyollerini daraltabilir ve böylece böbrek kan akımı ve GFR'yi azaltır. Orta veya hafif sempatik uyarının böbrek kan akımı ve GFR'ye etkisi azdır. Adrenal medulladan salgılanan adrenalin ve noradrenalin afferent ve efferent arteriyolleri daraltarak böbrek kan

akımını ve GFR'yi azaltırlar. Böbrek damarlarının hasar görmüş endotelinden salgılanan bir peptit olan endotelin de böbrek damarlarını daraltıcı etkisiyle GFR'yi azaltır. Endotelden kaynaklanan nitrik oksit ise damar direncini azaltan bir otokoiddir. Damar direncini azalttığından GFR'yi artırıcı etkisi vardır. Bazal seviyede nitrik oksit yapımı, böbreklerde aşırı damar daralmasının önlenmesinde ve normal miktarda sodyum ve su atılmasında önemli rol oynar (49).

Anjiotensin II hem sistemik dolaşımda hem de böbreklerde üretilir, efferent arteriyolleri daraltıcı etkisi nedeniyle artmış seviyeleri glomerüler hidrostatik basıncı artırırken böbrek kan akımını azaltır. Düşük sodyum diyeti veya hacim azalmasında görülen artmış anjiotensin II seviyeleri, GFR'nin korunmasına, atılımları glomerüler filtrasyona bağlı olan üre, kreatinin gibi metabolik atıkların itrahına yardım eder. Aynı zamanda anjiotensin II'nin oluşturduğu efferent arteriyol daralması, su ve sodyum geri emilimini arttırarak kan basıncı ve hacmini normale çevirir. Böylece böbrekteki GFR otoregülasyonuna katkı sağlamış olur (49).

Böbreklerde otoregülasyon işlevini gerçekleştirmek için makula densadaki sodyum klorür yoğunluğu değişiklikleriyle renal arteriyolar direncin kontrolü arasında bağlantı kuran feedback mekanizma vardır. Sodyum klorür yoğunluğunda azalma makula densada afferent arteriyol direncini azaltarak glomerüler hidrostatik basıncını artırır ve GFR'nin normale dönmesine yardım eder. İkinci etki olarak da renin serbestleşmesini artırır. Sonuçta anjiotensin II'yi artırarak GFR'yi normale çevirir. Otoregülasyonda diğer mekanizma ise böbrek kan damarlarındaki miyojenik mekanizmadır. Böbrek kan damarlarında arteryel basıncın artması esnasında gerilmeye karşı direnç gelişir (49).

#### **1.7.4. Tübüler Sekresyon ve Reabsorbsiyon**

Glomerüler filtrat böbrek tübüllerine girdiği zaman idrar olarak atılmadan önce sırayla; proksimal tübül, Henle kıvrımı, distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanallardan akar. Bu akım süresince bazı maddeler selektif olarak tübülden kana geri emilir. Bazıları ise kandan tübül lümenine salgılanır (50).

Proksimal tübül yüksek bir aktif ve pasif geri emilim kapasitesine sahiptir. Filtre olan su ve sodyumun yaklaşık %65'i ve filtre olan klorürün daha az bölümü proksimal tübülden emilir. Aminoasit ve glukozun tamamı proksimal tübülden geri emilir. Su solütlerin aktif transportunu pasif olarak izler. Safra tuzları, oksalat, urat

katekolaminler, ilaç ve toksinler ve paraaminohippurik asit proksimal tübüllerden salgılanırlar (48, 50).

İnce henlenin inen kısmı suya çok geçirgendir. Filtre olan suyun %20'i henle kulpundan geri emilir. Çıkan ince ve kalın henle suya geçirgen değildir. Sodyum, klor ve potasyumun %25'i henle kıvrımından emilir. Kalsiyum, magnezyum, bikarbonat gibi diğer iyonların önemli kısmı henlenin çıkan kalın kolundan emilir (50).

Distal tübülün ilk kısmında sodyum, potasyum ve klor gibi iyonlar geri emilirken su ve üreye karşı geçirgenlik yoktur. Distal tübüle ulaşan idrar plazmaya oranla hipotoniktir. Tübülün distal kısmında antidiüretik hormon suya karşı geçirgenliği direkt etkiler. Toplayıcı tübüller antidiüretik hormon yokluğunda suya karşı seçici geçirgendir ve böylece dilüe idrar çıkarılmasına katkıda bulunurlar. Medüller toplayıcı kanallar üreye geçirgendir. Ürenin bir kısmı burada geri emilerek osmolaritenin yükselmesine yardım eder. Aynı zamanda medüller toplayıcı kanallar hidrojen iyonlarını salgılama yeteneğine sahiptir. Böylece asit-baz dengesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar (48, 50).

## **1.8. Dinamik Böbrek Sintigrafisi**

### **1.8.1. Radyofarmasötikler**

#### **1.8.1.1. Tc-99m DTPA (dietilentriaminpentaasetik asit)**

Teknesiyum 99m DTPA rutin renografi için kullanılan tek glomerüler ajandır. Sadece glomerüler filtrasyonla atılır, tübüler sekresyonu ve reabsorpsiyonu yoktur. Enjekte edilen dozun %90'ı 24 saat içerisinde ekskrete edilir ve 1 saat içerisinde sadece %5- 10'u plazma proteinlerine bağlanır. Sadece glomerüler filtrasyonla atıldığından glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında da kullanılabilir (51). Ucuz olması, radyasyon dozunun düşük olması ve kolay uygulanabilir olması Tc-99m DTPA'yı glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması için ideal radyofarmasötik haline getirmiştir (52). Ekstraksiyon oranı yaklaşık %20'dir. Bu nedenle özellikle böbrek fonksiyonlarının yetersiz olduğu durumlarda hedef-zemin aktivite oranı düşük olacağından kortikal değerlendirme için ideal bir ajan değildir (53, 54).

Teknesiyum-99m DTPA'nın yetişkin dozu 2-10 mCi'dir. Hazır kitin teknesiyum 99m ile bağlanmasından sonra kullanıma hazır hale gelir. Kitin bağlandıktan sonra stabil kalma süresi 6 saattir (55).

### **1.8.1.2.Tc-99m MAG3 (mercaptoasetiltriglisin)**

Tübüler bir ajan olması nedeniyle Tc-99m DTPA'ya oranla ilk geçiş ekstraksiyon oranı yüksek olup %80'dir. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanma özelliği vardır (56, 57). Enjekte edilen dozun yaklaşık %70'i 30 dakika içerisinde ekskrete edilir. Radyofarmasötik, probenesid ya da para-aminohippurat gibi aktif transport ile tübüllere geçer. Sadece %2'i glomerüler filtrasyonla atılır. Yapısındaki karboksilik asit nedeniyle geri emilimi yoktur. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda proteinlere bağlanma oranı yüksek olduğundan intravasküler aktivite de yüksek olacağından erken görüntülerde kalp, karaciğer ve dalak belirgin hale gelir (58). Hepatobilier eliminasyon Tc-99m MAG3 için alternatif atım yoludur (59).

Teknesiyum 99m MAG3, böbrek morfolojisi, perfüzyonu ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanışlı bir ajan olmasının yanında efektif renal plazma hızının hesaplanmasına da olanak sağlar (51).

Teknesiyum99m MAG3'ün erişkin dozu 2-5 mCi'dir. Hazır kitin teknesiyum ile bağlanması ve 10 dakika kaynatılmasından sonra kullanıma hazır hale gelir. Kit bağlandıktan sonra 2-3 saat stabil kalır (55).

### **1.8.1.3.Tc-99m EC (etilendisistein)**

Teknesiyum99m EC, 99m MAG3 ile benzerlik gösterir. Plazma klirensi Tc-99m MAG3'den daha yüksek iken hepatik akümüasyonu daha düşüktür (60, 61). Plazma proteinlerine bağlanma değeri yaklaşık %30 kadardır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olduğundan önemli bir kısmı glomerüler filtrasyona uğrar ve böylece ekstraksiyon oranı da yüksektir (62, 63). Tc-99m EC, etilen sistein dimer (ECD)'in bir metabolitidir. Klirensinin hızlı olması nedeniyle Tc-99m MAG3'e oranla radyasyona maruz bırakma oranı düşüktür (64). Tc-99m EC'nin plazma klirensi  $473 \pm 22$  ml/dakika/1,73m<sup>2</sup>'dir (63).

Teknesiyum 99m EC için yetişkin dozu 5 mCi'dir. Kitin hazırlanması için kaynatmaya gerek yoktur. Stabillitesi Tc-99m MAG3'den daha uzun olup yaklaşık 8 saattir (63).

### 1.8.2. Dinamik Böbrek Sintigrafisi

Statik görüntüleme yöntemleri renal fonksiyon ve ürodinamikler konusunda bilgi vermez. Dinamik böbrek sintigrafisi ile tek çalışmada her iki bilgiyi elde etmek mümkün olur. Dinamik böbrek sintigrafisi, böbreklerin kanlanma, parankim ve ekskresyonunun değerlendirilebildiği hem anatomik hem de fonksiyonel görüntüleme yöntemidir (65). İnvaziv bir yöntem olan ve intrapelvik basıncın ölçülmesi prensibine dayanan whitaker testine alternatif olarak üst toplayıcı sistemden radyoaktif maddenin temizlenme hızının değerlendirilmesi temeline dayanır.

Dinamik böbrek sintigrafisi, obstruktif patolojilerde böbrek fonksiyonlarının ve drenajın değerlendirilmesi, cerrahi veya girişimsel tedavi yöntemleri sonrası takipte, böbrek patolojileri veya böbrek fonksiyonlarının etkilenebildiği sistemik hastalıklarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, mesane disfonksiyonu ve vesikoüreteral reflüde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takibinde, transplante böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde endikedir (66).

Görüntüleme öncesinde hastanın yeterince hidrate olması sağlanmalıdır. Tübüler fonksiyonlar hidrasyondan etkilendiği için farklı sonuç alınmaması için yeterince hidrasyon sağlanmalıdır. İdrar yoğunluğu test öncesinde 1015'den yüksek olmamalıdır. Çalışma süresince 1-3 ml/dakika hızında idrar akımı olacak şekilde hasta hidrate edilmelidir. Yetişkinler için görüntülemeden 15-30 dakika öncesinden oral 500 ml sıvı alınarak, çocuklar için intravenöz 10 ml/kg olacak şekilde hidrasyon sağlanmalıdır (67).

Mesane görüntülemeye başlamadan önce boşaltılmalıdır. Çalışma öncesinde dolu olan veya hızla dolan veya mesane kompliyansının zayıf olduğu durumlar üst üriner obstruksiyonu açısından yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (67).

Görüntüleme için teknesyum-99m ile isaretili DTPA, MAG3 veya EC radyofarmasötik olarak kullanılır. Tc-99m DTPA'nın erişkin dozu 10 mCi, Tc-99m MAG3 ve Tc-99m EC'nin erişkin dozu 2-5 mCi'dir. Çocuklar için doz vücut ağırlığına veya vücut yüzeyi alanına göre hesaplanır. Radyofarmasötik enjeksiyonu intravenöz olarak hızlı bolus tarzında verilmelidir (68).

Düşük enerjili-genel amaçlı paralel delikli kolimatör görüntüleme için kullanılır. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken posterior projeksiyondan görüntü

alınır. Transplante böbrek değerlendirilmesinde anterior projeksiyondan görüntü alınmalıdır. Görüntülemeye intravenöz radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben abdominal aort vizualize olur olmaz başlanılır. Perfüzyon fazını değerlendirmek için ilk 60 saniye süresince 1-3 frame/sn şeklinde tercihen bilgisayar hafızası yeterli ise 128x128 yeterli değilse 64x64 matrikste görüntüler alınır. Perfüzyon fazının ardından yine tercihen 128x128 veya 64x64 matrikste 10 saniye veya dakikada bir frame alınarak görüntülemeye 40 dakika kadar devam edilir (68).

Dinamik görüntüleme bitiminde hasta tuvalete gönderilerek mesane boşaltıldıktan sonra statik bir görüntü alınır. Diüretiğe cevabın değerlendirilmesi açısından miksiyon sonrası görüntü önemlidir. Kantitatif değerlendirmenin yapılabilmesi için enjeksiyon yapılan alan görüntülenmelidir. Böylece enjeksiyon alanında doz infiltrasyonu olup olmadığı anlaşılır. Ayrıca hastaya uygulanacak radyofarmasötiği içeren enjektör görüntülemeye başlamadan önce dolu iken ve görüntüleme tamamlandıktan sonra boş olarak görüntüsü alınır (66, 69).

Diüretik uygulaması için üç protokol vardır:

F+20: Furosemid, radyofarmasötik enjeksiyonundan 20 dakika sonra uygulanır.

F-15: Furosemid, radyofarmasötik enjeksiyonundan 15 dakika önce uygulanır.

F-0: Furosemid, sintigrafik çalışmanın başında uygulanır (66).

Bu üç protokol arasında birinin diğerlerinden daha iyi olduğunun herhangi bir kanıtı yoktur. Standart renografide F+20 protokolüne uygun olarak diüretik çalışmanın 20. dakikasında uygulanır. Furosemid henle kulpunun çıkan koluna etki eden potent loop diüretiğidir. Henle kulpunun çıkan kolunda Na, K ve Cl'un geri emilimini azaltarak diürece neden olur. Etkisi 1-2 dakika içinde başlar. Furosemidin maksimal etkisi 15-18. dakikalarda ortaya çıktığından bazıları F-15 protokolünü uygular. Bazı merkezlerde F-0 protokolü uygulanırken bazı merkezlerde ise çalışma başında uygulanan diüretiğin diferansiye fonksiyonlara etkisi olmadığı düşünülerek radyofarmasötik enjeksiyonundan 2 dakika sonra diüretik uygulanır. Furosemid yetişkinlerde 40 mg, 1-16 yaş arası çocuklarda 0,5mg/kg, 1 yaş altı çocuklarda ise 1 mg/kg dozunda uygulanır (66, 67).

### **1.8.2.1. Görüntü Analizi ve Verileri İşlemden Geçirme**

Dinamik böbrek sintigrafisi ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi iki farklı yönde ele alınabilir. Birincisi diferansiye böbrek fonksiyonu, glomerüler

filtrasyon hızı, efektif renal plazma hızı gibi renal klirens parametreleri kantitatif olarak hesaplanabilir. İkinci olarak da renogram eğrisi ile ekskresyon fonksiyonu hem vizüel (görsel) hem de kantitatif olarak değerlendirilebilir. Tüm bu değerlendirmelerin yapılabilmesi için görüntüler üzerinde bazı işlemlerin yapılması gerekir (66, 70).

İlgi alanı (ROI) çizimi analiz için ilk yapılacak işlemdir. Olgudan olguya değişmekle birlikte böbrek ilgi alanı ilk bir dakikalık toplanmış görüntüler üzerinde çizilmelidir. Tüm böbreğin ve pelvisin ilgi alanı içine girmesine dikkat edilmelidir. ROI böbreği içine alan dikdörtgen şeklinde veya serbest olarak çizilebilir. Background ROI çizimi için de farklı alternatifler mevcuttur. Dikdörtgen, elips şeklinde veya böbrekten bir veya iki piksel uzaklığında perirenal C şeklinde çizilebilir. Hesaplamanın doğru olması açısından önerilen perirenal ROI'dir (67, 71).

Zemin aktivite düzeltilmesinin hiç yapılmaması veya inferior yerleşimli ilgi alanı yanlış hesaplamaya neden olabileceğinden önerilmemektedir (72). İleri derecede pelvik dilatasyonu mevcut olan küçük çocuklarda böbrek sınırları vücut sınırına çok yakın olduğundan inferior yerleşimli ROI daha uygun olacaktır. Kardiyak ilgi alanı, Rutland-Patlak yöntemi kullanılacaksa çizilmesi gerekir. Sol ventrikül üzerinden sayımın en yüksek olduğu bölgeden çizilir (66).

Rutin klinik uygulamada derinlik düzeltilmesi yapılması konusunda fikir birliği yoktur. Böbreklerin derinliklerinde farklılık olması diferansiye böbrek fonksiyonunu etkileyebilir. Bir santimetreden daha fazla olan derinlik farkı diferansiye böbrek fonksiyon hesaplamasında hataya neden olabilir. Ancak ektopik ve mobil böbrekler için derinlik düzeltilmesi yapılmalıdır (67).

Rutlak-Patlak yöntemi böbrek ilgi alanı dışında kardiyak ilgi alanı da çizilerek plazma klirens eğrisi kullanılarak yapılan hesaplama yöntemidir. Her iki böbrek için kalp-böbrek aktivitesi oranı hesaplanarak bir eğri oluşturulur. Eğimlerin oranı ile diferansiye böbrek fonksiyonu hesaplanabilmektedir. Bu hesaplama yöntemi ile zemin aktivite düzeltilmesi de yapılmış olur (66).

Integral-Area under curve yöntemi hemen tüm gama kamera yazılımlarında mevcuttur. Zemin aktivite düzeltilmesi yapılarak, seçilen zaman aralığında her iki böbreğin sayımlarının toplam sayımlara oranı olarak hesaplanır (66).

Mean Slope yönteminde zemin aktivite düzeltmesi yapılarak seçilen zaman aralığında ortalama eğim hesaplanır (73).

Normalize Slope yönteminde direk zemin aktivite düzeltmesi ile değil ayrıca enjeksiyon sonrasında ilk bir dakika içinde radyoaktivite konsantrasyonunun kanda azalması da dikkate alındığından aynı zamanda kardiyak ilgi alanı da çizilerek böbrek sayımına oranı ile eğim hesaplanır (73).

Diferansiye böbrek fonksiyonu, radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra 1–2 dakika içinde her bir böbrekteki radyoaktivite tutulumunun tespiti ile hesaplanır. 1–2 dakikalık süre içinde radyoaktivite henüz toplayıcı sisteme atılmaya başlamadığından böbreklerde damarsal yapı ve fonksiyon gören parankim de tutulmuştur. Böbreklerin toplam aktivitesi %100 kabul edilerek her iki böbreğin tutulum yüzdesi hesaplanır. Normal değerleri %44–56 arasındadır. Diferansiye böbrek fonksiyonu, takip edilen hastalar için tek taraflı fonksiyon kaybı izlemi açısından anlamlıdır. Bilateral fonksiyon bozukluğu durumunda normal değerler elde edilebilir. İleri derecede hidronefroz varlığında sonuç yanlış çıkabilir. Fonksiyonu azalmış ve incelmış korteks varlığında ilgi alanı çizimi zorlaşır. Dilate pelvikalisijel sistemdeki idrar birikimine bağlı genişlemiş ve lokalizasyonu değişmiş olan pelvikalisijel alanın yol açtığı atenuasyon (azaltma) hesaplamayı olumsuz olarak etkileyebilir (70).

Renogram eğrisi, perfüzyon, konsantrasyon ve ekskresyon fazlarından oluşur. Perfüzyon fazı, ilk faz olup radyofarmasötüğün enjeksiyonundan 15–20 saniye sonra eğride hızlı bir yükselme olur. 20–40 saniye içinde perfüzyon piki oluşur. İkinci faz ise konsantrasyon fazıdır. Konsantrasyon fazında radyoaktivite böbreklerde 3–5 dakika içinde maksimum konsantrasyona ulaşır, yani 3–5 dakika arasında eğri pik değerine ulaşır. Üçüncü faz olan ekskresyon fazında 3–5 dakika içinde böbreklerdeki aktivite toplayıcı sistemden mesaneye atılmaya başlar. Bu fazda eğride hızlı bir düşüş olur. Renogram eğrisini, hastanın hidrasyon durumu, böbreklerin pozisyonu, çizilen böbrek ve background ilgi alanı etkiler. Renogram eğrisi, elde edilen görüntülerle birlikte görsel olarak değerlendirilebilir. Radyoaktif maddenin aorttan böbreklere ulaşması, böbreklerde dağılımı ve tutulum miktarı, böbreklerin morfolojisi, ekskresyonun başlaması, pelvis, ureterler ve mesanenin görünümü, diüretiğin ekskresyona etkisi görsel olarak değerlendirilebilir. Renogram eğrisi ile görsel olarak değerlendirmenin yanında kantitatif parametreler elde edilebilir.

Zaman-aktivite eğrisi kullanılarak elde edilebilen parametreler; rölatif renal fonksiyon, Tmax, T1/2, atım hızı etkinliği (output efficiency) ve NORA'dır (74).

Tmax, radyofarmasötüğün böbrekte maksimum konsantrasyona ulaştığı zamandır. Normal Tmax süresi 3–5 dakika olarak kabul edilir (65).

T1/2, böbreklerdeki maksimum konsantrasyon süresinin yarısını ifade eden süredir. 10 dakikanın altında olması normal olarak değerlendirilir. T1/2 10 ile 20 dakika arasında ise diüretiğe yanıt sınırdadır kabul edilir. Böbrek fonksiyonunun düzeyi, hastanın hidrasyon durumu, böbrek pelvisinin genişliği, mesanenin doluluk durumu ve diüretiğin yapılış zamanı göz önüne alındığında T1/2'nin 20 dakika üzerinde olması durumunda obstrüksiyon ekarte edilemez (75).

Atım hızı etkinliği, böbreklerdeki radyofarmasötüğün böbrekten ve pelvisten atılım yüzdesidir. Olası obstrüksiyonun tesbitinde duyarlılığı %91, özgüllüğü %94'tür. Sağlıklı bireylerde bu oran %82-98 iken, obstrüksiyon varlığında %30-76 seviyesine iner (76). NORA (normalized residual activity), drenajın değerlendirilmesi için kullanılan miksiyon sonrasında böbreklerdeki rezidü aktivitenin hesaplanması olarak tanımlanır (70).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Deney Hayvanları

Çalışma için Fırat Üniversitesi Hayvan Denepleri Etik Kurulu'ndan izin alındı. Ortalama 2-3 aylık 20 adet Sprague Dawley cinsi ve ortalama 250-300 gram ağırlığında erkek rat çalışmaya dahil edildi. Ratlar deney boyunca 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 22°C ısı, %55-65 nem ve rahatça su ve standart pellet yeme ulaşabilecekleri metal kafeslerde barındırılma gibi kontrollü çevresel şartlarda tutuldular. Ratlar için özel bir diyet uygulanmadı. Çalışmada deney hayvanlarının üretimi, barınması ve beslenmesi Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde (FÜDAM) uygun şartlarda gerçekleştirildi.

Tc-99m DTPA; radyoaktif bir madde olup aşağıda tanımlanan bütün uygulamalar

- Radyoaktif madde enjeksiyonu,
- Beyin ölümünün gerçekleştirilmesi,
- Çekimler,
- Organların izolasyonu... vb.

Nükleer Tıp bölümünde yapıldı. İlk çekimden sonraki gece deney hayvanları radyoaktif madde taşıdıkları için Nükleer Tıp bölümünde aynı koşullar sağlanarak bekletildiler. İşlemler sırasında bulaş açısından bütün önlemler (maske, galoş, örtüler, kurutma kağıdı vb.) alınıp atıklar özel radyoaktif atık poşetlerine konularak belirli bir süre bölüm içinde bekletildi ve üzerlerindeki sayımlar düştükten sonra FÜDAM bünyesinde yok edildi. Yapılan çalışmalar sonrasında gerekli yerlerden radyoaktif sayaçlarla sayımlar alındı ve bulaş halinde dekontaminasyon kitleri kullanılarak temizlik sağlanması için hazırlıklar yapıldı. Deney hayvanlarına verilen radyasyon dozu düşük olduğu için rutinde yaptığımız uygulamalardan daha yüksek bir doza maruz kalınmadı.

### 2.2. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi

Anestezi 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazin'in intraperitoneal uygulaması ile oluşturuldu. Anestezi altındaki denekler supin pozisyondayken üst kesici dişlerden geçirilen bir bant ile denegin başı zemine sabitlendi. Beyin ölümü gerçekleşikten sonra ise beyin sapı fonksiyonlarının kaybı ile apne geliştiğinden

dolayı cilt ciltaltı insizyonu sonrası 19G branül vasıtasıyla direkt trakeaya girilmek suretiyle trakeostomi açıldı. Denekler küçük hayvan ventilatörü ile (Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesinden sağlanan ) %100 O<sub>2</sub> ile 0.5 litre/dakika akım, 8 ml/kg tidal volüm ve 70/dakika soluk sayısı sağlanacak şekilde prosedür boyunca ventile edildi (77).

### **2.3. Deneyin Uygulanışı**

#### **2.3.1. İşlem Öncesi ve Beyin Ölümü Sonrası Sintigrafi**

Deney hayvanları kendileri için özel olarak hazırlanan ortamda uygun anestezi ile uyuşturulduktan sonra Tc-99m DTPA'nın bolus şeklinde enjekte edilebilmesi için kuyruk venlerine kanül takıldı. Sintigrafik çalışma için düşük enerjili yüksek çözünürlüklü paralel delikli kolimatörler kullanıldı. Ratlar çekime alınmadan önce uygulanacak olan radyofarmasötik dozu enjektörde gama kamera ile 256x256 matris kullanılarak 15 saniye süreyle sayıldı. İv yoldan kuyruk veninden kateterizasyon ile 1 mCi Tc-99m DTPA verilip ve akabinde 1cc serum fizyolojik (SF) bolus tarzda verilerek eşzamanlı olarak dinamik görüntüleme başlatıldı. Düşük enerjili yüksek çözünürlüklü kolimatör takılmış gama kamera (Infinia, GE) ile 64x64 matris kullanılarak anterior-posterior projeksiyonda görüntüleme yapıldı. Birer saniyeden 60 framelik kanlanma, ardından 30'ar saniyeden 18 frame olacak şekilde toplam 10 dakika süresince dinamik görüntüleme yapıldı. Dinamik görüntüleme sonrası 256x256 matris kullanılarak 15 saniye süreyle boş şırıngadan ve enjeksiyon alanından sayımlar alındı. Aynı sintigrafik prosedür ertesi gün entübe edilmiş ve uygun koşullarda ventile edilen beyin ölümü gerçekleşmiş ratlarda tekrarlandı.

Görüntüleme çalışması tamamlandıktan sonra çalışma istasyonu Xeleris'te Renal Analysis programı kullanılarak görüntü analizleri yapıldı. Ratların yaş, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Renal analiz programında klirens metodu olarak Camera Based Gates metodu kullanıldı.

Dinamik imajlar üzerinden aorta, böbrek ve background ROI'leri çizildi. Aorta ROI'si aort üzerine yerleştirildi. Böbrek ROI'leri böbreğin etrafına pelvisi de içine alacak şekilde, background ROI'leri ise infrarenal olarak çizildi. Tüm veriler girildikten ve işlemler yapıldıktan sonra GFR değerleri, Tmax değerleri ve renogram eğrileri bilgisayar programı kullanılarak otomatik olarak elde edildi.



**Şekil 3.** İşlem öncesi sintigrafi

### **2.3.2. Beyin Ölümü Modelinin Oluşturulması**

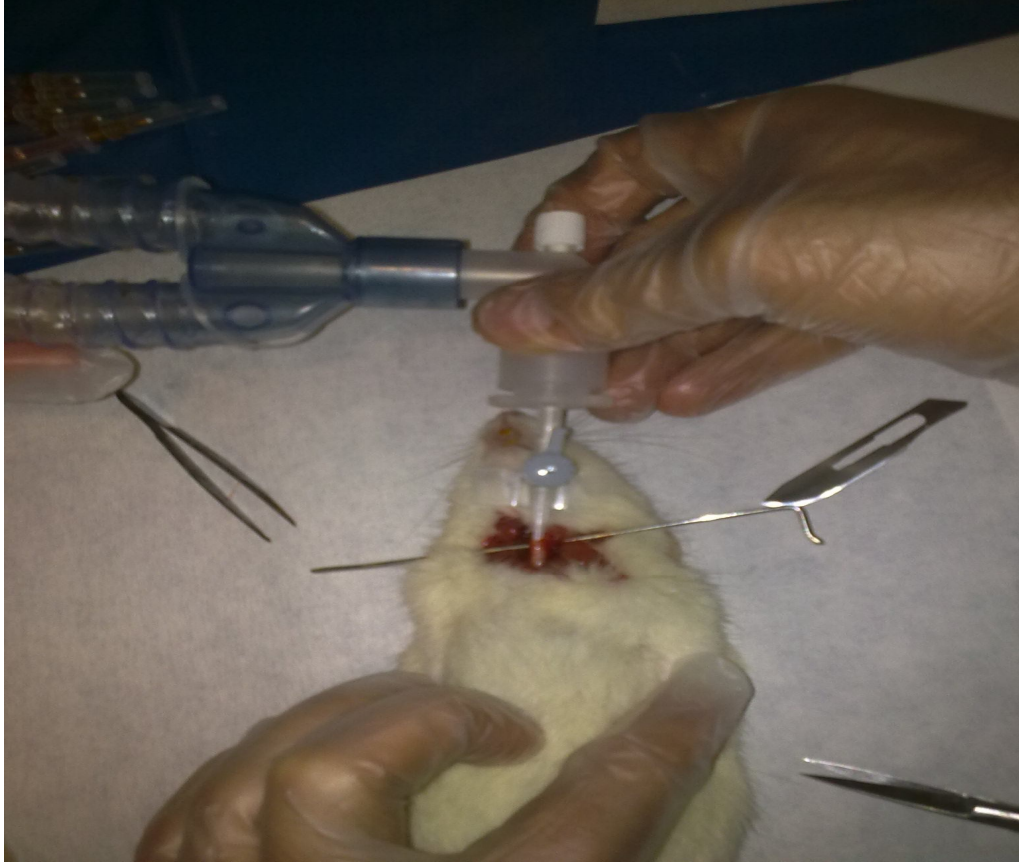
Parietal kemikte açılan bir burr delikten intrakranial kavite içerisine 4F-Fogarti kateter yerleştirildi ve balon kateter 0.5 ml salin ile maximal pupil dilatasyonu, apne ve reflekslerin kaybı ile beyin ölümü tanısı doğrulanıncaya kadar şişirildi (78). Ratlar entübe edilerek bir rodent ventilatör ile tidal volümü 10ml/kg ve sıklığı 70 solunum/dk olacak şekilde ventile edildi (78). Bu işlemlerden sonra deneğin vital bulgularının monitorizasyonu açısından denekten arteriyel kan alınıp Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde bulunan RADİOMETER COPENHAGEN ABL 700 Series model cihaz ile kan gazı analizleri yapıldı.



**Şekil 4.** Deneğin kafatasında açılan burr deliği



**Şekil 5.** İntrakranial kaviteye kateter yerleştirilerek deneyin uygulanması



**Şekil 6.** Trakeostomi yöntemi ile entübe edilen rat



**Şekil 7.** Beyin ölümü modeli uygulanan ratlarda entübe halde iken yapılan sintigrafi çekimi

#### **2.4. Serum Üre ve Kreatinin Değerlerinin Elde Edilmesi**

Beyin ölümü öncesi ve sonrası ratlardan elde edilen venöz kan örneklerinden serum üre ve kreatinin düzeyleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda Olympus AU 600 otoanalizörle Olympus kitler kullanılarak çalışıldı.

#### **2.5. Böbreklerin Çıkarılması ve Histolojik Değerlendirme Yöntemi**

Çalışmanın sonunda beyin ölümü gerçekleşmiş olan ratların böbrek dokuları nekropsi kuralları içerisinde çıkarıldı. Deney sonunda, alınan böbrek dokuları %10 formaldehid solüsyonu içerisinde tespit edildi. Dokular tespit olması için bir hafta boyunca %10'luk formaldehid solüsyonunda bırakıldılar. Tespit sonrası böbrek dokuları çeşme suyu ile yıkandı. Dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden sonra dokular parafine gömüldü. Mikrotomla 5-6 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyondan sonra kesitlere hematoksilin-eozin (H-E) boyama yöntemi uygulandı. Boyanan preparatlar (Olympus BX 50) X400 ışık mikroskopu ile incelendi ve değerlendirildi.

#### **2.6. İstatistik**

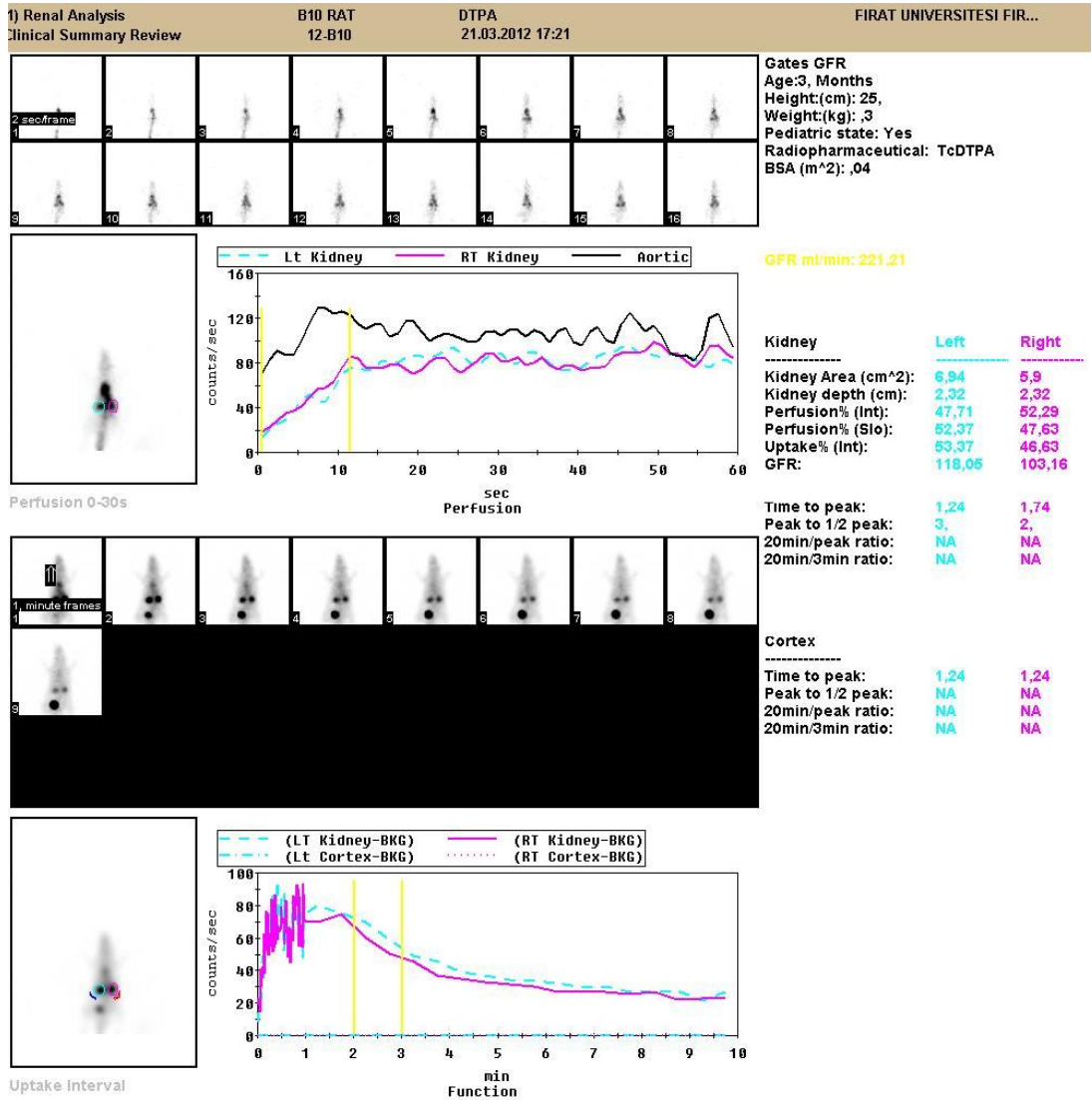
Deneyisel çalışmalar sonucunda elde edilen dinamik böbrek sintigrafisi sonuçları hesaplanarak kaydedildi. Ratların ilk gün elde edilen dinamik böbrek sintigrafisi sonuçları ile ertesini gün beyin ölümü gerçekleştirildikten sonra yapılan dinamik böbrek sintigrafisi sonuçları deneyimli bir Nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Beyin ölümü ve beyin ölümü sonrası ratlardan alınan venöz kanlardan çalışılan üre ve kreatinin değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Elde edilen verilerin ortalama değerleri ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi Sosyal Bilimler Bölümünde İstatistik Paketi Sürüm 15 (SPSS for Windows versiyon 15) paket programı ile yapıldı. Gruplar içi parametrelerin karşılaştırması için Wilcoxon testi uygulandı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafiklerin çizimi ve istatistiksel analiz Windows 2007 işletim sistemi ve SSPS v. 15.0 paket programı ile yapıldı.

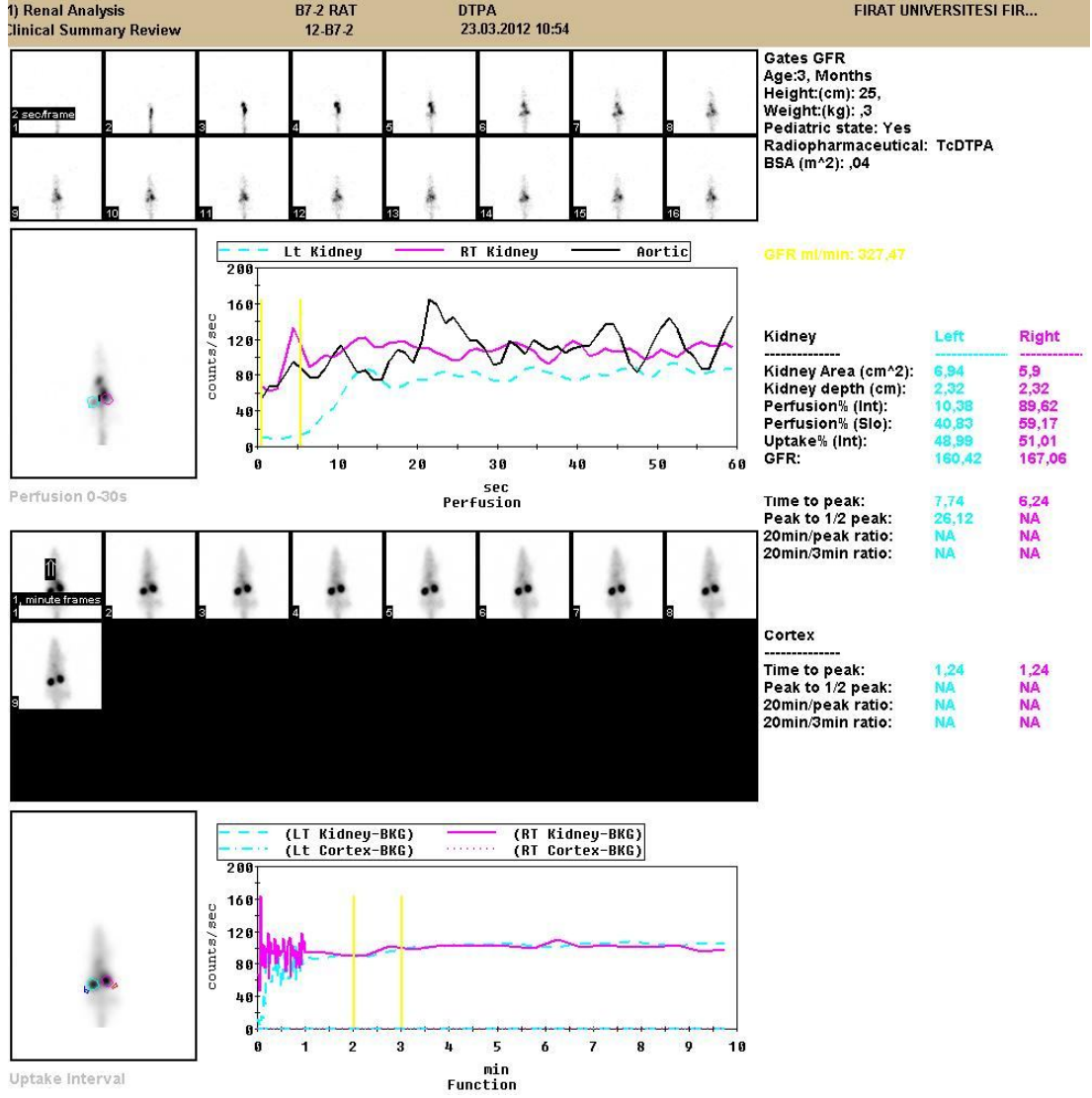
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Sintigrafik ve Biyokimyasal Bulgular

Çalışmaya toplam 20 rat dahil edilmiş olup beyin ölümü işlemi uygulaması sırasında 10 ratta kardiyak ölüm geliştiğinden dolayı bu ratlara sintigrafi çekilememiştir ve çalışmadan çıkarılmışlardır. Bu nedenle beyin ölümü öncesi ve sonrası DTPA böbrek sintigrafisi yapılan denek sayımız 10'a düşü (n=10). Beyin ölümü öncesi ve beyin ölümü işlemi sonrası yapılan DTPA böbrek sintigrafisi analizleri sonucunda GFR, sağ ve sol böbrek Tmax değerleri ve renogram eğrileri elde edildi (Şekil 8. ve 9.).



Şekil 8. İlk gün çekimi yapılan ratın dinamik böbrek sintigrafisi analiz sonuçları



**Şekil 9.** Beyin ölümü sonrası çekimi yapılan ratın dinamik böbrek sintigrafisi analiz sonuçları

Beyin ölümü öncesi ve beyin ölümü işlemi sonrası yapılan DTPA böbrek sintigrafisi analizleri sonucu elde edilen GFR, sağ ve sol böbrek T<sub>max</sub> değerleri ve beyin ölümü öncesi ve beyin ölümü işlemi sonrası alınan venöz kan örneklerinde çalışılan üre ve kreatinin değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışma gruplarında beyin ölümü öncesi ve sonrası elde edilen parametreler (veri ortalama±standard deviasyonları) ve istatistik sonuçları Tablo 2’de görülmektedir.

**Tablo 2.** Beyin ölümü öncesi ve sonrası elde edilen parametrelerin ortalamaları ve P değerleri

Parametreler	Beyin ölümü öncesi	Beyin ölümü sonrası	P değerleri
GFR	181,10±62, 98	239, 08±60,62 *	0,022
Sol_Tmax	2, 09±1,42	5, 43±2, 89 *	0,017
Sağ_Tmax	2, 14±1,26	5, 33±3, 48 *	0,066
Kreatinin	0,37±0,07	0,49±0,12 *	0,026
Üre	45±6, 29	46, 8±6, 44 **	0,007

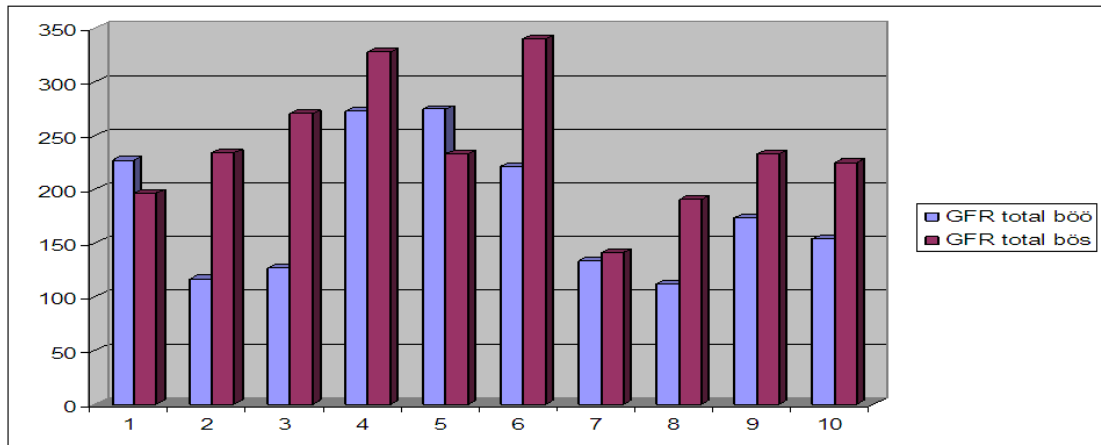
Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. \* p<0.05, \*\* p<0.01.

Beyin ölümü sonrası GFR ve sol böbrek Tmax değerlerinde beyin ölümü öncesine göre anlamlı artış izlendi (p<0,05). Sağ böbrek Tmax değerlerinde beyin ölümü sonrası artış izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0,066).

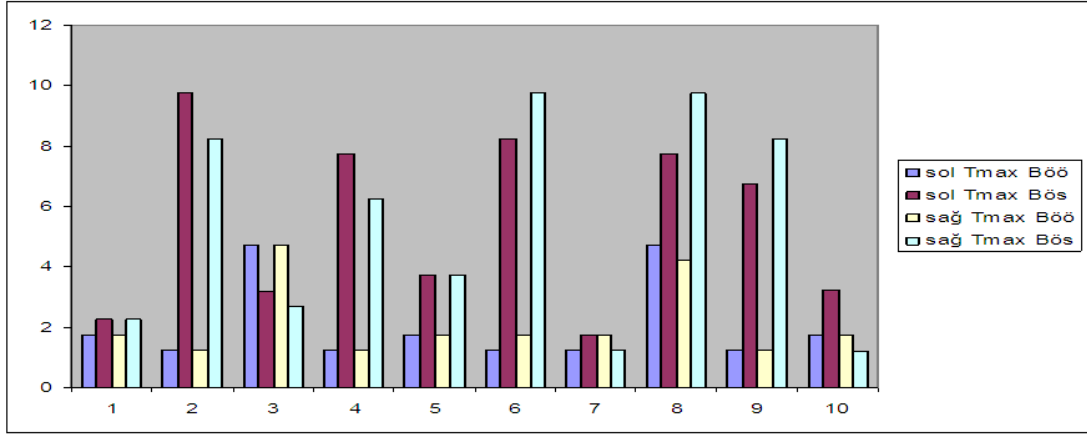
Beyin ölümü sonrası serum kreatinin değerlerinde beyin ölümü öncesi değerlere göre anlamlı artış izlendi (p<0,05). Beyin ölümü öncesinde ve sonrasında karşılaştırılan üre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (p<0,01).

Teknesiyum 99m DTPA böbrek sintigrafisi analizleri sonucu elde edilen renogram eğrilerinin vizüel değerlendirmesinde; beyin ölümü sonrası böbreklerin konsantrasyon fonksiyonlarında gecikme ve ekskresyon fonksiyonlarında belirgin uzama saptandı.

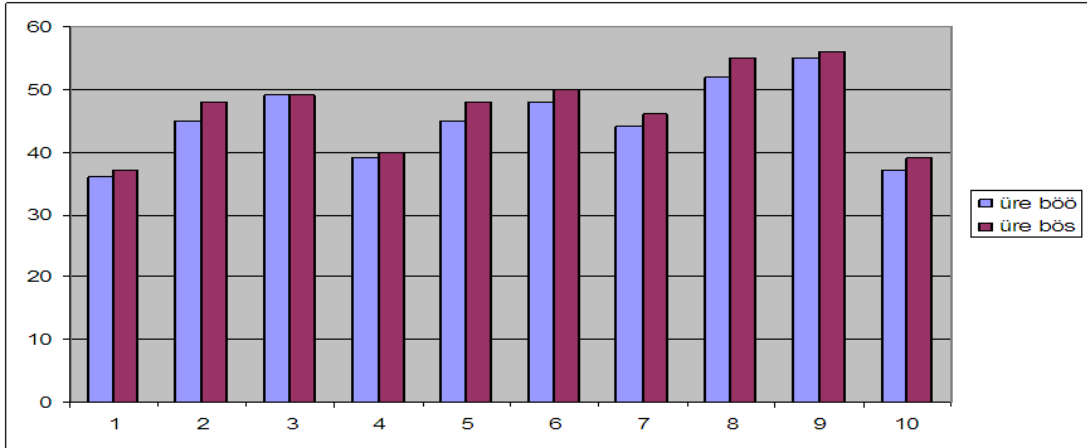
Beyin ölümü öncesi ve sonrası GFR değerlerinin karşılaştırılması Şekil 10'da, sol ve sağ böbrek Tmax değerlerinin karşılaştırılması Şekil 11'de, üre ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılması Şekil 12 ve 13'de verilmiştir.



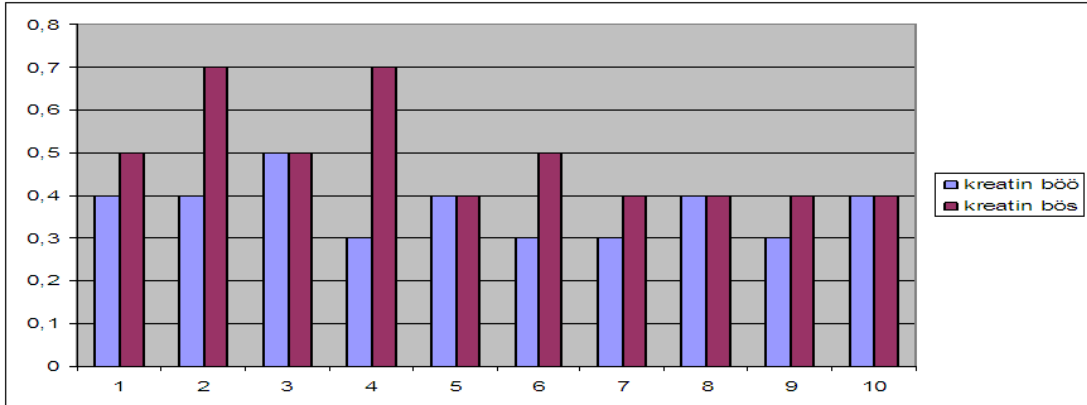
**Şekil 10.** Beyin ölümü öncesi ve sonrası GFR değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 11. Beyin ölümü öncesi ve sonrası sol ve sağ böbrek Tmax değerlerinin karşılaştırılması



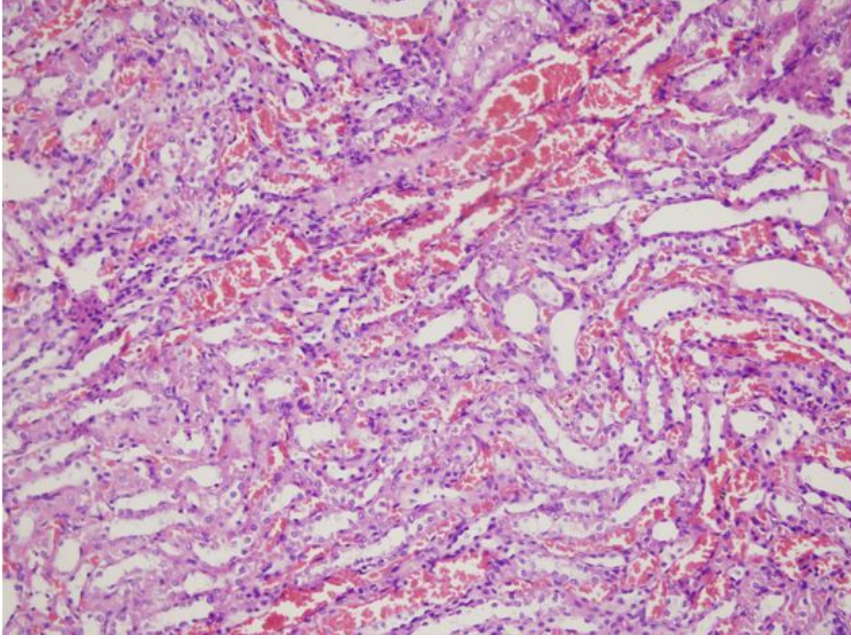
Şekil 12. Beyin ölümü öncesi ve sonrası üre değerlerinin karşılaştırılması



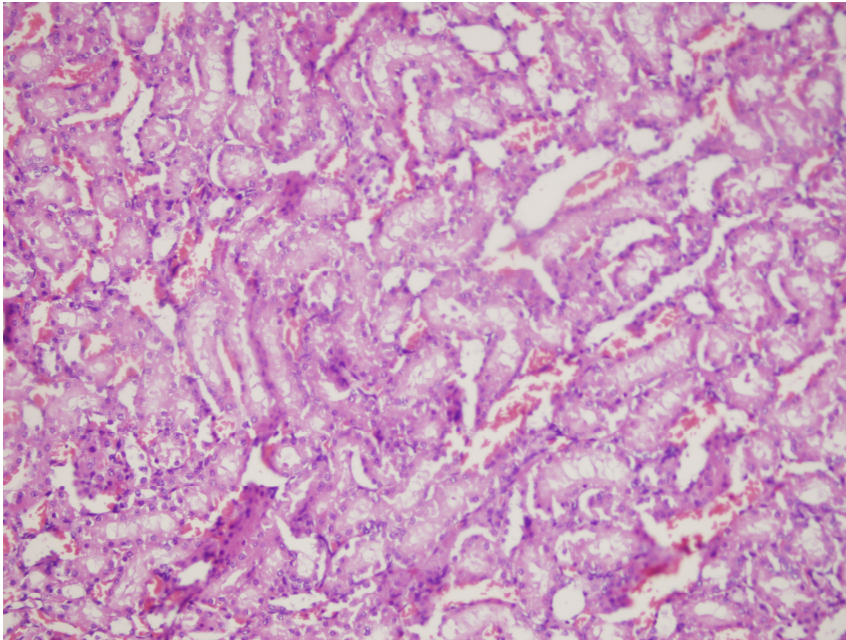
Şekil 13. Beyin ölümü öncesi ve sonrası kreatinin değerlerinin karşılaştırılması

### 3.2. Histopatolojik Bulgular

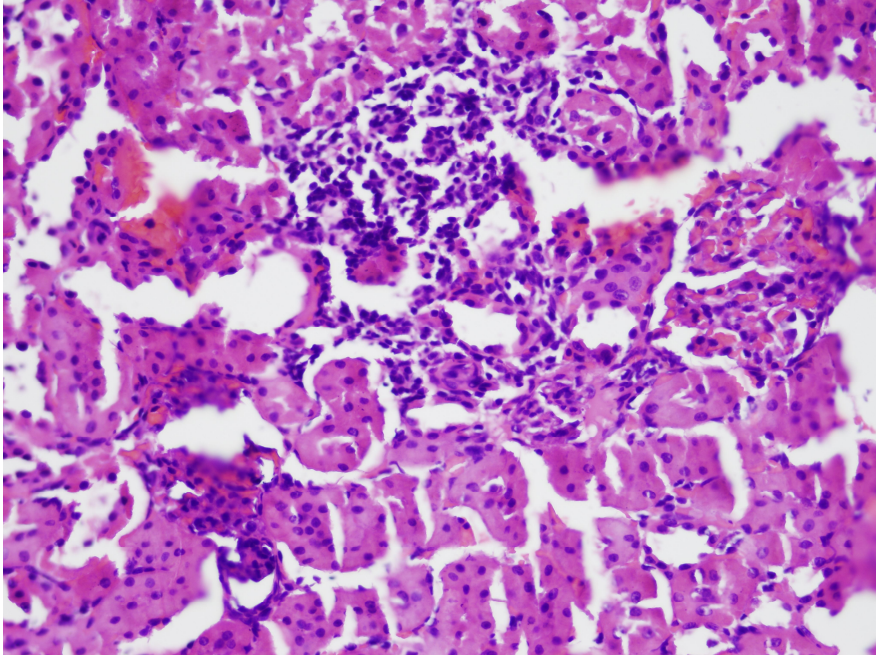
Hematoksilen eozin ile boyanmış preparatlarda yapılan histopatolojik incelemede; olguların hiçbirinde glomerüler düzeyde etkilenme izlenmedi. Damarlarda konjesyon, tübül epitellerinde hidropik dejenerasyon ve fokal lenfositik infiltrasyonlar tüm olgularda izlenen ortak bulguları (Şekil 14-16). Bu bulgular akut tübüler hasar tablosuyla uyumlu olarak değerlendirildi.



Şekil 14. Damarlarda konjesyon



Şekil 15. Tübül epitelinde hidropik dejenerasyon



**Şekil 16.** Fokal lenfositik infiltrasyonlar

### **3.3. Kan Gazı Analizleri**

Beyin ölümü gerçekleştirilen ratlarda beyin ölümü sırasında ventilasyon cihazına bağlı iken yapılan kan gazı analizlerinde ratların tümünde benzer sonuçlar elde edildi. Çekim sonunda ratlardan alınan arteriyel kan gazı değerleri ortalama  $pO_2$ :  $91,1 \pm 2,1$  mmHg,  $pCO_2$ :  $49,7 \pm 4,6$  mmHg ve  $pH$ :  $7,05 \pm 3,7$  olarak ölçüldü. Bu değerler yoğun bakımda ventilatöre bağlı hastalardan elde edilen değerler ile uyumlu olarak değerlendirildi (79).

#### 4. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği; diyabetes mellitus, hipertansiyon, primer ve sekonder glomerülonefrit, interstisiyel nefrit ve piyelonefrit, renal arter darlığı, malignensi, AIDS nefropatisi, nefrolitiazis, obstrüktif nefropati, amiloidoz gibi hastalıklara bağlı olarak gelişen ilerleyici ve geri dönüşsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. Fonksiyone böbrek kitlesinin kaybına bağlı olarak glomerül filtrasyon hızı kalıcı olarak azalır ve biriken üremik toksinler tüm sistemleri etkiler. KBY sebebiyle karşılaşılan ilk sorun, üre ve kreatinin gibi protein metabolizması sonucu ortaya çıkan zehirli atıkların yetersiz boşaltımı yüzündendir. Protein metabolizması vücutta sürekli devam eden bir süreç olduğu için üre ve kreatinin üretimi hiçbir zaman durmaz. Normal protein metabolizmasının sağlanabilmesi için atık maddelerin vücuttan belirli aralıklarla uzaklaştırılması gerekir. KBY olan hastalarda, üre ve kreatinin birikimi kaçınılmazdır.

Kronik böbrek yetmezliğinin yaşamsal önemi olan en önemli komplikasyonları sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle tedavide temel amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır. Kreatinin klirensi 10-15 ml/dk değerine indiğinde hastalarda renal replasman tedavisi başlanması gerekebilir. Üremiye bağlı ağır anemi, egzersiz intoleransı, kaşıntı, aşırı iştahsızlık, ağır asidoz, volüm fazlalığına bağlı hipertansiyon, üremik perikardit, gibi mutlak diyaliz endikasyonları tedaviye başlama zamanını tayin eder. KBY tedavisinde günümüzde kullanılan yöntemler hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir (23). Böbrek nakli, son dönem böbrek yetersizliği hastalarının hayat kalitesinde önemli olumlu değişiklikler sağlayan en seçkin tedavi yöntemidir (24). Diyaliz tedavisi, genel olarak böbreğin tüm işlevlerini yerine getiremez, başarılı bir böbrek nakli ile böbreğin tüm işlevleri yeniden kazanılmış olur. Son yıllarda immüsupresif tedavide, infeksiyonların kontrolünde ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler böbrek naklini son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en fazla tercih edilen, en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir. Böbrek nakli tedavisinin mortalite ve morbiditesi diyaliz tedavilerine daha düşüktür. Başarılı bir böbrek nakli ile bir yıllık hasta sağ kalım oranı %90-98, beş yıllık hasta sağ kalım oranı ise %80-90 iken,

hemodiyaliz hastalarında birinci ve beşinci yılın sonunda hasta sağ kalım oranları sırasıyla %84 ve %55 bulunmuştur. Periton diyalizi hastalarında ise, birinci ve beşinci yılın sonunda sağ kalım oranları sırasıyla %93 ve %81 olarak bulunmuştur (28). Transplantasyon cerrahisindeki gelişmelerle günümüzde renal transplantasyonlar başarılı bir şekilde yapılmaktadır. Günümüzde renal transplantasyonların yaklaşık yarısı kadavra donörlerden gerçekleştirilmektedir. Kadavra donörler, beyin ölümü kriteri gerçekleşmiş ancak organları hayati destek uygulamaları sayesinde perfüze edilen, organ temini organizasyonuna referans edilebilecek yeterli zamanı olan donörlerdir. Kadavra donörden başarılı bir renal transplantasyon yapılması için beyin ölümü tanısının erken konulması, kadavra donörün hayati destek uygulamalarının başarılı bir şekilde yapılması ve böbreğin mümkün olan en kısa sürede nakledilmesi önemlidir.

Dinamik böbrek sintigrafisi, böbreklerin kanlanma, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonunun değerlendirilebildiği görüntüleme yöntemidir. Hem anatomik hem de fonksiyonel bilgiler verebilen görüntüleme yöntemidir. Dinamik böbrek sintigrafisi ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi iki farklı yönde ele alınabilir. Birincisi diferansiyel böbrek fonksiyonu, glomerüler filtrasyon hızı, efektif renal plazma hızı gibi renal klirens parametreleri kantitatif olarak hesaplanabilir. İkinci olarak da renogram eğrisi ile ekskresyon fonksiyonu hem vizüel hem de kantitatif olarak değerlendirilebilir. Dinamik böbrek sintigrafisi, obstruktif patolojilerde böbrek fonksiyonlarının ve drenajın değerlendirilmesi, cerrahi veya girişimsel tedavi yöntemleri sonrası takipte, böbrek patolojileri veya böbrek fonksiyonlarının etkilenmediği sistemik hastalıklarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, mesane disfonksiyonu ve vesikoüreteral reflüde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takibinde, transplante böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde endikedir (66). Dinamik böbrek sintigrafisinin transplant böbrek sintigrafisinde kullanımı diğer görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeye rağmen hala önemli bir rol oynamaktadır. Hem donör böbreğinin değerlendirilmesinde hem de transplante böbreğin değerlendirilmesinde ve takibinde faydalı bir yöntemdir. Renal transplant sintigrafisi transplant fonksiyonunu non-invaziv, hızlı ve kantitatif olarak değerlendirir ve cerrahi

komplasyonların araştırılmasında, post-transplant dönemde greft fonksiyonunun takibinin yapılmasında kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Özellikle post-transplant dönemde akut ve kronik rejeksiyon tespitinde, akut tübüler nekrozun ayırıcı tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir.

Memel ve ark. (80) alışmalarında 1981-1991 yılları arasında, 5 yaş altı 132 kadavra donörden ocuk ve erişkin hastalara yapılan renal transplantasyon sonrası postoperatif bulguları retrospektif olarak incelemişler. Transplant sonrası dönemde ilk yıl içinde vasküler, üriner ve enfeksiyoz nedenlerle hastalara ultrasonografik ve sintigrafik görüntüleme yapılmış. Komplasyonlar görüntüleme çalışması, cerrahi eksplorasyon veya patolojik örnekleme ile teyit edilmiştir. Renal DTPA sintigrafisinin, greft parankim fonksiyonu hakkında bilgi edinmek, hastalarda böbrek toplayıcı sisteminin açıklığını ve bütünlüğünü değerlendirmek için yararlı bir yöntem olduğunu belirtmişler. Bir  riner obstruksiyon veya sızıntı şüphesi olduğunda Renal DTPA sintigrafisinin faydalı bir yöntem olduğunu öne s rmişlerdir. Renal DTPA sintigrafisinin greft parankimal fonksiyonunun ve böbrek toplayıcı sistem bütünlüğünün değerlendirilmesinde yararlı bir yöntem olduğunu göstermişlerdir.

Hazar ve ark. (81) ocuklarda kök hücre nakli sonrası glomerüler ve tübüler böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla 34 kök hücre nakli yapılacak olguyla çalışma yapmışlar. Nakil  ncesi ve sonrası GFR değerlerini değerlendirmek amacıyla, kreatinin klirensini, sistatin C formülünü ve Tc-99m DTPA sintigrafisini kullanmışlar. Akut veya kronik böbrek hasarı olan olgularda, ortalama GFR değerlerinde kök hücre nakli sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır. Jones ve Viberti (82) diabetik hastalarla yaptıkları çalışmada deneklerde bazale göre GFR değerlerinin yükselmesini renal hasarın erken göstergesi olarak kabul etmiştirler. GFR değerlerinde yükselme saptanan hastalarda gerekli önlemler alınmazsa ilerleyen dönemlerde böbrek hasarı gelişeceğini belirtmişlerdir. Bizim alışmamızda da beyin ölümü işlemi sonrası GFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme izlendi. Beyin  l m  oluşturulduktan sonra daha uzun süre bekleseydik, muhtemelen böbrek hasarı belirginleşecek ve GFR değerlerinde düşme saptayacaktık.

Cicora ve ark. (83) ratlar üzerinde deneysel beyin ölümü gerçekleştirerek bir çalışma yapmışlar. Ratların bazılarında beyin ölümü sonrası anti-timosit globulin verip anti-timosit globulin verilmeyen ratlarla karşılaştırmışlar. Yaptıkları çalışmada beyin ölümü gelişen ratlarda kreatinin değerlerinin yükseldiğini ve buna bağlı olarak akut tübüler nekroz riskinin arttığını göstermişlerdir. Beyin ölümü gerçekleşen ratlara anti-timosit globulin vererek böbrek hasarının ve akut tübüler nekroz riskinin azaldığını belirtmişlerdir. Beyin ölümünde organ fonksiyonlarının korunmasında sitoprotektif ajanların önemini ve sitoprotektif ajanlar konusunda daha çok araştırma yapılması gerekliliğini vurgulamışlar. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde beyin ölümü sonrası ratların üre, kreatinin seviyelerinde yükselme ve böbrek fonksiyonlarında bozulma izlenmiş olup akut tübüler hasar meydana gelmiştir. Bunun sonucu olarak sintigrafide akut tübüler nekrozla uyumlu bir sintigrafi paterni gözlemledik ve böylece histopatoloji-sintigrafi uyumu ortaya koyuldu.

Herrler ve ark. (84) ratlarla yaptıkları bir çalışmada iskemi-reperfüzyon hasarını incelemişler. Rat böbreklerine hilus bölgesine klemp uygulayarak, tek taraflı 40 dakikalık sıcak iskemi hasarı oluşturmuşlardır. Hasar öncesi ve sonrasında 8. ve 14. günlerde Tc-99m MAG3 sintigrafisi yapmışlar. Kontralateral noniskemik böbrekte anlamlı değişiklik izlenmemiş. Sıcak iskemi hasarı oluşturulan böbrekte, 8. ve 14. günlerde yapılan sintigrafilerde böbrek fonksiyonlarında önemli işlevsel bozulmalar göstermişlerdir. Histopatolojik analizlerde iskemik böbreklerde tübüler dilatasyon ve sitoplazmik dejenerasyon bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde beyin ölümü sonrası yapılan sintigrafilerde konsantrasyon fonksiyonlarında azalma ve ekskresyon fonksiyonlarında belirgin uzama saptanmıştır.

Sharma ve ark. (85) yaptıkları retrospektif çalışmada 1986 ve 2006 yılları arasında canlı donörden renal transplantasyon yapılan 337 hastayı incelemişlerdir. Sıcak iskemi zamanının akut tübüler nekroz gelişen alıcılarda akut tübüler nekroz gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yüksek donör yaşının, yüksek diyastolik kan basıncının ve uzun sıcak iskemi süresinin transplantasyon sonrası akut tübüler nekrozun önemli nedenleri olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Yine Secin (86)

derlemesinde sıcak iskemii süresinin 20 dakikadan 30 dakikaya uzadığı durumlarda iskemik hasar ve lokal renal hipotermi riskinin arttığını belirtmiştir. Cerrahların sıcak iskemii zamanını mümkün oldukça kısa tutmaları gerektiğini vurgulamıştır.

Simas ve ark. (87) ratlarla yaptıkları çalışmada, ratlara izofluranla anestezi uygulamışlar ve ratları entübe edip mekanik ventilatöre bağlamışlar. Bizim yöntemimize benzer şekilde kalvaryuma açtıkları delikten içeriye balon katater yerleştirmişler ve kataterden hızlı bir şekilde salin infüzyonu yaparak beyin ölümü tablosu oluşturmuşlar. Beyin ölümünün rat organlarına etkisini histopatolojik olarak incelemişler. Çalışmada kalpte vasküler konjesyon, akciğerlerde alveolar ödem, karaciğerde lökosit infiltrasyonu, böbreklerde vasküler konjesyon ve tübül ödem saptamışlardır. Çalışmamızda beyin ölümü sonrası damarlarda konjesyon, tübül epitellerinde hidropik dejenerasyon ve fokal lenfositik infiltrasyonlar tüm böbreklerde izlenen ortak bulgulardı. Bizim beyin ölümü olgularımızdaki renal histopatolojik bulgular da Simas ve arkadaşlarının histopatolojik bulgularını desteklemektedir.

Ravishankar ve ark. (88) sintigrafinin organ transplantasyonundaki yeri ile ilgili yaptıkları derlemede, sintigrafilerin böbrek, karaciğer, pankreas, akciğer ve kalp transplantasyonunda güvenilir olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Renal sintigrafilerin, renal transplantasyonda graft fonksiyonunun ve erken komplikasyonların tespitinde rutin olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. Sintigrafinin morfolojik ve fonksiyonel bulgular sağlamasını diğer görüntüleme yöntemlerine göre en önemli avantajı olduğunu söylemişlerdir. Sintigrafik ajan olarak Tc-99m DTPA' nın daha iyi görüntüleme özelliklerine sahip olduğunu vurgulamışlardır. Biz de çalışmamızda radyofarmasötik olarak Tc-99m DTPA' yı kullandık, beyin ölümü ve beyin ölümü sonrası böbrek fonksiyonlarını karşılaştırdığımızda histopatoloji ile uyumlu sonuçlar elde ettik. Dinamik böbrek sintigrafisi için bir diğer ajan olan Tc-99m MAG3 de bu deneysel çalışmada kullanılabilirdi. Tc-99m MAG3 görsel değerlendirme açısından Tc-99m DTPA'ya göre üstün bir ajandır. Ancak bu durumda GFR değeri elde edilemeyecekti.

Gençoğlu ve ark. (89) 25 kadavra donörden alınan 50 böbreğin fonksiyonlarını Tc-99m DTPA sintigrafisi ile 3 yıl süresince takip etmişler. Post transplant 3. günde bu 25 çift böbreğin yirmisinin, 1. yılda yirmi ikisinin, 3. yıl sonunda ise yirmi birinin normal ve benzer performansa sahip olduğunu belirtmişlerdir. Aynı kadaverik donörden alınan çift böbrekler arasındaki farkın soğuk iskemi zamanları arasındaki farktan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Böbrek transplantasyonunda hızlı davranmanın önemini diğer araştırmacılar gibi vurgulamışlardır.

Zhao ve ark. (90) 212 canlı böbrek vericisinde Tc-99m DTPA sintigrafisiyle hesaplanan GFR değerinin yaş ve cinsiyetle ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. Bu sonuçları serum kreatinin klirensi yöntemiyle desteklemişlerdir. GFR değerinin 70 ml ve üzerinde olmasının transplantasyon için yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Canlı böbrek vericisi donörlerde GFR değerlerinin yaş ve cinsiyetle istatistiksel olarak ilişkili olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca transplant sonrası dönemde serum kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır.

Oh ve ark. (91) 1996-2005 yılları arasında 134 canlı böbrek vericisini dahil ettikleri çalışmada, donörlerin sağ ve sol böbrek fonksiyonlarını Tc-99m DTPA sintigrafisiyle incelemişler. Donörlerin sol böbrek fonksiyonları sağ böbreklerinden daha yüksek çıkmış ve donörden alınacak böbreğin dinamik böbrek sintigrafisi çekilerek belirlenebileceğini belirtmişlerdir. Bu sayede kalacak böbrek dokusu ve fonksiyonu hakkında yararlı bilgiler elde edilebileceğini vurgulamışlardır. Bu çalışma dinamik böbrek sintigrafisinin transplant sonrası dönemde olduğu kadar transplant öncesi dönemde de faydalı ve yol gösterici bir yöntem olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda beyin ölümü sonrası GFR, sol böbrek Tmax, serum üre ve kreatinin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca beyin ölümü sonrası vizüel değerlendirmede; böbreklerin konsantrasyon fonksiyonlarında azalma ve ekskresyon fonksiyonlarında belirgin uzama izlenmiştir. Böbrek dokularının histopatolojik incelenmesinde de beyin ölümü sonrası erken dönemde değişiklikler akut tübüler hasar ile uyumlu gösterilmiş ve sintigrafi sonuçları da benzer bulgulara

işaret etmiştir. Tc-99m DTPA böbrek sintigrafisinin greft fonksiyonunun değerlendirilmesinde güvenilir ve etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılacak kapsamlı deneysel ve hatta insan çalışmaları renal transplantasyonların sayısını ve başarısını arttıracaktır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplant Proc* 2001; 33: 1204-1206.
2. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 425-435.
3. Domínguez-Roldán JM, García-Alfaro C, Jiménez-González PI, Hernández-Hazañas F, Gascón Castillo ML, Egea Guerrero JJ. Brain death: repercussion on the organs and tissues. *Med Intensiva* 2009; 33: 434-441.
4. Catania A, Lonatti C, Sordi A, Gatti S. Detrimental consequences of brain injury on peripheral cells. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 877-884.
5. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, Taal M, Kusaka M, Hancock WW, et al. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. *Circulation* 2000; 102: 2426-2433.
6. Yamagami K, Hutter J, Yamamoto Y, Schauer RJ, Enders G, Leiderer R, et al. Synergistic effects of brain death and liver steatosis on the hepatic microcirculation. *Transplant* 2005; 80: 500-505.
7. van der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ, Freund RL, Wiersema J, van Schilfgaarde R, et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int* 2003; 64: 1874-1882.
8. el-Maghraby TA, de Fijter JW, Wasser MN, Pauwels EK. Diagnostic imaging modalities for delayed renal graft function: a review. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 915-936.
9. Memel DS, Dodd GD 3rd, Shah AN, Zajko AB, Jordan ML, Shapiro R, Hakala TR. Imaging of en bloc renal transplants: normal and abnormal postoperative findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 75-81.
10. Dunn EK, Matthews AG, Strashun AM. Scintigraphic demonstration of postural induced drainage stasis in an en bloc renal allograft. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 235-237.

11. Shayan H. Organ transplantation: from myth to reality. *J Invest Surg* 2001; 14: 135-138.
12. Bergan A. Ancient myth, modern reality: a brief history of transplantation. *J Biocommun* 1997; 24: 2-9.
13. Rapaport FT. Some landmarks in the evolution of transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 2939-2944.
14. Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2415-2418.
15. Ramanathan V, Goral S, Helderman JH. Renal transplantation. *Semin Nephrol* 2001; 21: 213-219.
16. Borel JF, Kis ZL. The discovery and development of cyclosporine (Sandimmune). *Transplant Proc* 1991; 23: 1867-1874
17. Calne R. The history and development of organ transplantation: biology and rejection. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1994; 8: 389-397.
18. Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 324-335.
19. Starzl TE. The birth of clinical organ transplantation. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 431-446.
20. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271-1274.
21. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* 1988; 1: 617-619.
22. Haberal M. Transplantation in Turkey. *Transplant Proc* 1993; 25: 2352-2353.
23. Kopyt N. Management and treatment of chronic kidney disease. *Nurse Pract* 2007; 32: 14-23.

24. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2087-2093.
25. Süleymanlar G, Serdengeçti K (ed). Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon kayıtları. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2009: 29-36.
26. Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol* 2006; 176: 888-890
27. Haberal M. Düünden bu güne organ transplantasyonu. *Aktüel Dergisi* 1996; 1: 1-15.
28. Meral M, Güngör Ö, Çelik A, Tekiş D. Renal Replasman Tedavisi Alan Hastaların Ölüm ve Sağlık Açısından Karşılaştırılması. 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Özet Kitabı, 2005: 151-152.
29. Sullivan J, Seem DL, Chabalewski F. Determining brain death. *Crit Care Nurse* 1999; 19: 37-39.
30. Ujihira N, Hashizume Y, Takahashi A. A Clinico-neuropathological study on brain death. *Nagoya J Med Sci* 1993; 56: 89-99.
31. Ashwal S, Schneider S. Brain death in children: Part I. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 5-11.
32. Utku T. Beyin ölümü ve organ donör bakımı. *Türk Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 5: 61-68.
33. Goulon M, Nouailhat F, Babinet P. Irreversible coma. *Ann Med Interne* 1971; 122: 479-486.
34. Döşemeci L, Yılmaz M, Ramazanoğlu A. Beyin ölümü. Yüceçetin L (Ed). *Organ Nakli Koordinasyonu El Kitabı, Eczacıbaşı İlaç Pazarlama*, 2005: 38-51.
35. Donatelli LA, Geocadin RG, Williams MA. Ethical issues in critical care and cardiac arrest: clinical research, brain death, and organ donation. *Semin Neurol* 2006; 26: 452– 459.
36. İzdeş S, Erkılıç E. Beyin ölümü. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 173-179.
37. Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, Vincenzi M, Zanello M. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 125-133

38. Edwards JM, Hasz RD, Robertson VM. Non-heart-beating organ donation: process and review. AACN Clinical Issues 1999; 10: 293-300.
39. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. Ann Surg 2004; 239: 87-92.
40. Muiesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heart beating donors: a viable source of grafts. Ann Surg 2005; 242: 732-738.
41. Monbaliu D, Crabbe T, Roskams T, Fevery J, Verwaest C, Pirenne J. Livers from non-heart-beating donors tolerate short periods of warm ischemia. Transplantation 2005; 79: 1226-1230.
42. Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevila L, Lopez-Boado MA, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. Am J Transplant 2005; 10: 2385-2392.
43. Dere F. Anatomi. 4. Baskı, Adana: Aydogdu Ofset, 1996: 655-674.
44. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. Aytekin Y (Çeviri editörü) s.437-461, İstanbul, Barış Kitabevi, 1993.
45. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Basaklar AC (Çeviri editörü) s.260-297, İstanbul, Palme Yayıncılık, 1996.
46. Petorak İ. Medikal Embriyoloji. 2. Baskı, İstanbul: Beta Yay, 1986: 210-219.
47. Bullock J, Boyle J, Wang M. NMS Fizyoloji. Hariri N. (Çeviri editörü) s.199-257, İstanbul, Saray Tıp Kitabevleri, 1994.
48. Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman's Fizyopatoloji Cilt 1. Çağlar S, Sungur C (Çeviren) s.446-486, Ankara, Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1985.
49. Guyton AC, Hall JC. Tıbbi Fizyoloji. Çavusoğlu H, Aydın Z (Çeviri editörü) s.315-330, İstanbul, Nobel, 1996.
50. Guyton AC, Hall JC. Tıbbi Fizyoloji. Çavusoglu H, Aydın Z (Çeviri editörü) s.331-348, İstanbul, Nobel, 1996.

51. Campbell MG, Powers TA. Renal radionuclides and in vitro quantitation. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJTh, Gottschalk A (Eds). *Diagnostic Nuclear Medicine*. 4. Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 851–864.
52. Blafox MD. Procedure of choice in renal nuclear medicine. *J Nucl Med* 1991; 32: 1301– 1309.
53. Jafri RA, Britton KE, Nimmon CC, Solanki K, Al-Nahhas A, Bomanji J, et al. Technetium- 99m MAG3, a comparison with Iodine-123 and Iodine-131 Orthoiodohippurate, in patients with renal disorders. *J Nucl Med* 1988; 29: 147–158.
54. Domigues FC, Fujikawa GY, Decker H, Alonso G, Pereria JC, Duarte PS. Comparison of relative renal function measured with either Tc-99m- DTPA or Tc-99m-EC dynamic scintigraphies with that measured with Tc-99m- DMSA static scintigraphy. *International Braz J Urol* 2006; 32: 405–409.
55. Erbas B, Sayman H, Alan N, Dirlik A, Ergün E, Güngör F, et al. Dinamik böbrek sintigrafisi kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2001; 10: 85–91.
56. Gordon I, Anderson PJ, Lythgoe MF, Orton M. Can Technetium-99m- Mercaptoacetyltriglycine replace Technetium-99m- Dimercaptosuccinic acid in the exclusion of a focal renal defect? *J Nucl Med* 1992; 33: 2090–2093.
57. Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kalble T, Parekh N, Georgi P. Pharmacokinetics of Technetium-99m-MAG3 in humans. *J Nucl Med* 1990; 31: 1285–1293.
58. Weiner RE, Thakur ML. Radiopharmaceuticals. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJTh, Gottschalk A (Eds). *Diagnostic Nuclear Medicine*. 4. Edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 97–115.
59. Eshima D, Taylor A. Technetium-99m Merkaptoacetyltriglicine: update on the new Tc-99m renal tubular function agent. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 61–73.
60. Kibar M, Tutus A, Paydas S, Reyhan M. Captopril-enhanced Technetium-99m-N NEthylendicysteine renal scintigraphy in patients with suspected renovascular hypertension: a comparative study with Tc-99m MAG3. *Turk Nucl Med* 1997; 6: 132–137.

61. Kabasakal L, Atay S, Vural VA, Ozker K, Sonmezoglu K, Demir M, et al. Evaluation of Technetium-99m-Ethylenedicysteine in renal disorders and determination of extraction ratio. *J Nucl Med* 1995; 36: 1398–1403.
62. Ozker K, Onsel C, Kabasakal L, Sayman HB, Uslu I, Bozluolcay S, et al. Technetium-99m-N, N-Ethylenedicysteine- a comparative study of renal scintigraphy with Technetium-99m- MAG3 and Iodine-131 in patients with obstructive renal disease. *J Nucl Med* 1994; 35: 840– 845.
63. Kabasakal L. Technetium-99m-ethylenedicysteine: a new renal tubular function agent. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 351–357.
64. Büyükdereli G, Güney IB. Role of Technetium-99m N, N- Ethylenedicysteine renal scintigraphy in the evaluation of differential renal function and cortical defects. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 134–138.
65. Mettler FA, Guiberteau MJ. (editors) Genitourinary system and adrenal glands. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 5. Edition, Saunders-Elsevier, 2006: 293–324.
66. Gordon I, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Hahn K, et al. Guideline for standart and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 21–30.
67. O'Reilly, Aureli M, Britton K, Kletter K, Rosenthal L, Testa T. Consensus on diüresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. *J Nucl Med* 1996; 37: 1872– 1876.
68. Erbas B, Sayman H, Alan N, Dirlik A, Ergün E, Güngör F, et al. Diüretikli dinamik böbrek sintigrafisi kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2001; 10: 57–62.
69. Piepsz A, Arnello F, Tondeur M, Ham HR. Diuretic renography in children. *J Nucl Med* 1998; 39: 2015–2016.
70. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephrourology. *European Journal of Radiology* 2002; 43: 146–153.
71. Caglar M, Gedik GK, Karabulut E. Differential renal function estimation by dynamic renal scintigraphy: influence of background definition and radiopharmaceutical. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 1002–1005.

72. Taylor A, Thakore JK, Folks R, Haklar R, Manatunga A. Background subtraction in technetium-99m- MAG3 renography. *J Nucl Med* 1997; 38: 74–79.
73. Prigent A, Cosgriff P, Gates GF, Granerus G, Fine EJ, Itoh K, et al. Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from the renogram: international consensus committee of radionuclides in nephrourology. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 146–159.
74. Barron BJ, Kim EE, Lamki LM. Renal nuclear medicine. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJTh, Gottschalk A (Eds). *Diagnostic Nuclear Medicine*. 4. Edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 865–901.
75. Shulkini BL, Mandell GA, Cooper JA, Leonard JC, Majd M, Parisi MT, et al. Procedure guideline for diuretic reography in children 3, 0. *J Nuc Med Tech* 2008; 36: 162–168.
76. Hilson AJW. Functional renal imaging with nuclear medicine. *Abdom Imaging* 2003; 28: 176–179.
77. Jou IM, Tsai YT, Tsai CL, Wu MH, Chang HY, Wang NS. Simplified rat intubation using a new oropharyngeal intubation wedge. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1766-1770.
78. Simas R, Sannomiya P, Cruz JW, Correia Cde J, Zanoni FL, Kase M, et al. Paradoxical effects of brain death and associated trauma on rat mesenteric microcirculation: an intravital microscopic study. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67: 69-75.
79. Karalezli A. Arter kan gazları. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 173-179.
80. Memel DS, Dodd GD, Shah AN, Zajko AB, Jordan ML, Shapiro R, Hakala TR. Imaging of en bloc renal transplants: normal and abnormal postoperative findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 75-81.
81. Hazar V, Gungor O, Guven AG, Aydin F, Akbas H, Gungor F, et al. Renal function after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 197-202.
82. Jones SL, Viberti G. Renal functional reserve in subjects with diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1995; 15: 475-481.

83. Cicora F, Stringa P, Guerrieri D, Roberti J, Ambrosi N, Toniolo F, et al. Amelioration of renal damage by administration of anti-thymocyte globulin to potential donors in a brain death rat model. *Clin Exp Immunol* 2012; 169: 330-337.
84. Herrler T, Wang H, Tischer A, Bartenstein P, Jauch KW, Guba M, et al. <sup>99m</sup>Tc-MAG3 scintigraphy for the longitudinal follow-up of kidney function in a mouse model of renal ischemia-reperfusion injury. *EJNMMI Res* 2012; 2: 2.
85. Sharma AK, Tolani SL, Rathi GL, Sharma P, Gupta H, Gupta R. Evaluation of factors causing delayed graft function in live related donor renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 242-245.
86. Secin FP. Importance and limits of ischemia in renal partial surgery: experimental and clinical research. *Adv Urol* 2008: 102461.
87. Simas R, Kogiso DH, Correia Cde J, Silva LF, Silva IA, Cruz JW, et al. Influence of brain death and associated trauma on solid organ histological characteristics. *Acta Cir Bras* 2012; 27: 465-470.
88. Ravishankar U, Pande S, Savita N. Role of scintigraphy in organ transplants. *Apollo Medicine* 2008; 5: 358-365.
89. Gençoğlu EA, Ayaz S, Yağmurdur MC, Moray G, Haberal M. Scintigraphic evaluation of paired renal allografts from the same cadaveric donor. *Transplant Proc* 2004; 36: 95-98.
90. Zhao X, Shao Y, Wang Y, Tian J, Sun B, Ru Y, et al. New normal values not related to age and sex, of glomerular filtration rate by (99m)Tc-DTPA renal dynamic imaging, for the evaluation of living kidney graft donors. *Hell J Nucl Med* 2012; 15: 210-4.
91. Oh CK, Yoon SN, Lee BM, Kim JH, Kim SJ, Kim H, Shin GT. Routine screening for the functional asymmetry of potential kidney donors. *Transplant Proc* 2006; 38: 1971-1973.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Pazarcık'ta doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Gaziantep'te tamamladım. 2008 yılında Akdeniz Üniversitesi'nde Tıp eğitimimi tamamladıktan sonra aynı yıl mecburi hizmet kapsamında Van Gürpınar Güzelsu Sağlık Ocağı'na atandım. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Araştırma görevlisi olarak halen aynı klinikte çalışmaktayım.