

**T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GENTAMİSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL NEFROPATİ
MODELLERİNDE ADROPİNİN TERAPOTİK ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet GÜLMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr.Murat ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

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

İTHAF



Sevgili esim Tugba ve biricik oglum Kadir Alp'e

TEŞEKKÜR

Dört yıl süresince, uzmanlık öğrenimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER olmak üzere sayın hocalarım; Prof. Dr. Emir DÖNDER, Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU, Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN, Prof. Dr. Mehmet YALNIZ, Prof. Dr. Bilge AYGEN, Prof. Dr. S. Serdar KOCA, Prof. Dr. Orhan Kürşat POYRAZOĞLU, Doç. Dr. Burak UZ, Doç. Dr. Ulvi DEMİREL, Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR, Doç. Dr. Leyla KILIÇ, Yrd. Doç. Dr. Asude AKSOY, Yrd. Doç. Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK'e teşekkür ederim.

Tezimin başlangıcından sonuna kadar olan tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Süleyman AYDIN ve Yrd. Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU' na teşekkür ederim.

Herşeyden önce her zaman yanımda olan, zorlu tıp eğitimi ve uzmanlık eğitimimde yanımda olan eşim Tuğba Kandemir GÜLMEZ'e, annem ELFİDE GÜLMEZ ve babam KADİR GÜLMEZ'e, ablalarım Gönül ÜNAL ve Selcen DURAN'a teşekkür ederim

Endokrinoloji Anabilimdalı'nda yan dal eğitimi alan ağabeyim Yusuf ŞENER'e ve İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda beraber görev yaptığım Dr Mübin ÖZERCAN ile uzmanlık tezimi tamamlamada en az benim kadar emeği olan Dr. Soykan BİÇİM kardeşime teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal eğitimi alan ağabeylerime, iç hastalıkları servis ve polikliniklerinde çalışma arkadaşlarım olan tüm hemşire, personellere teşekkür ederim.

ÖZET

Özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan amioglikozid grubu antibiyotikler; farmakokinetiğe ve doz ayarlamasına dikkat edilmesine rağmen, yatan hastalarda nefropati açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada adropinin, gentamisine bağımlı oluşan nefrotoksisitedeki terapötik etkisini araştırmayı amaçladık. Ratlar 4 gruba ayrıldı:

- 1- KONTROL GRUBU: Oral yoldan beslenmesi sağlandı. herhangi bir enjeksiyon yapılmadı.
- 2- ADROPİN GRUBU (5 pmol/kg/gün): Ratlara hergün 5pmol/kg/gün adropin intraperitoneal enjeksiyon şeklinde yapıldı.
- 3- GENTAMİSİN GRUBU (100 mg/kg/gün): Ratlara hergün 100mg/kg/gün gentamisin intraperitoneal enjeksiyon şeklinde yapıldı.
- 4- ADROPİN+GENTAMİSİN GRUBU (5 pmol/kg/gün Adropin+100 mg/kg/gün Gentamisin): Ratlara hergün 5 pmol/kg/gün adropin ve 100mg/kg/gün gentamisin intraperitoneal enjeksiyon şeklinde eş zamanlı yapıldı.

Sakrifiyon işlemi sonrası ratlardan, biyokimyasal değerlendirme için kan numuneleri, immunhistokimyasal değerlendirme ve TUNEL için ise böbrek doku örnekleri alındı. ELISA ile dokuda ve serumda adropin düzeyi çalışıldı.

Gentamisin verdiğimiz gurubun böbrek dokularında adropin düzeyinin azaldığı hem ELISA yöntemiyle hem de immunhistokimyasal olarak gösterildi. Adropin verdiğimiz gurup ile gentamisin verdiğimiz gurup karşılaştırıldığında adropin grubunda TUNEL pozitifliğinde azalma saptandı.

Sonuç olarak çalışmamız, böbrek yetmezliğinde adropin düzeyinde azalma olduğunu ve dışarıdan verilen adropinin gelişen renal hasara karşı koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: nefropati, gentamisin, adropin

ABSTRACT

The Investigation Of The Therapeutic Effect Of Adropin On Gentamicin Induced Experimental Nephropathy

Commonly used aminoglycoside antibiotics especially urinary tract infections which despite the attention to the pharmacokinetics and dose adjustments, the underlying continues to be a major problem in terms of nephropathy in patients. In this study, we aimed to examine the therapeutic effect of adropin on gentamicin nephrotoxicity. Rats were divided into 4 groups:

- 1- CONTROL GROUP: It was allowed to nutrition orally. Did not any injection.
- 2- ADROPIN GROUP (5 pmol/kg/day): rats received daily (5 pmol/kg/day) dose of adropin intraperitoneal injections were performed.
- 3- GENTAMICIN GROUP (100 mg/kg/day): rats received daily (100 mg/kg/day) dose of gentamicin intraperitoneal injections were performed.
- 4- ADROPIN+GENTAMICIN GROUP (5 pmol/kg/day adropin+100 mg/kg/day gentamicin): rats received daily (5 pmol/kg/day) dose of adropin and (100 mg/kg/day) dose of gentamicin were performed simultaneously

At the end of the study, blood samples for biochemical tests, renal tissue samples for immunohistochemical and TUNEL tests, were taken. Serum and tissue adropin levels are examined with ELISA.

It is revealed with ELISA and immunohistochemically that the adropin levels of the kidney tissue of gentamicin given group was decreased. When compared with gentamicin given group, a decrement was detected on TUNEL positivity on adropin given group.

In conclusion, our data revealed that the adropin levels decrease in renal failure and it can be thought that exogenous adropin can have a protective effect against developing renal injury.

Key words: nephropathy, gentamicin, adropin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	iii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Böbreğin Yapısı	2
1.1.1.1. Böbreğin Görevleri	5
1.1.1.1.1. İdrar Oluşumu	5
1.1.1.1.2. Vücut Sıvı Ve Elektrolit Dengesi	6
1.1.1.1.3. Metabolik Atık Ürünlerin Atılımı	6
1.1.1.2. Böbrek Fonksiyon Testleri	7
1.1.1.2.1. Tübüler Fonksiyon Testleri	7
1.1.1.2.2. Glomerüler Fonksiyon Testleri	7
1.1.2. Akut Böbrek Yetmezliği(ABY)	8
1.1.2.1. ABY'nin Etyolojisi	9
1.1.2.1.1. Prerenal ABY	9
1.1.2.1.2. Renal-İntrinsik- ABY	10
1.1.2.1.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz	11

1.1.2.1.2.1.1. Hemodinamik Faktörler	11
1.1.2.1.2.1.1.1. Otoregülasyon Mekanizmasında Bozulma	12
1.1.2.1.2.1.1.2. İntrarenal Vazokonstrüksiyon	12
1.1.2.1.2.1.2. Endotel Hücre Hasarı	12
1.1.2.1.2.1.3. Tübüler Epitel Hasarı	13
1.1.2.1.2.1.4. İnflamatuvar Faktörler	13
1.1.2.1.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz	14
1.1.2.1.3. Postrenal ABY	15
1.1.3. AMİNOGLİKOZİDLER	16
1.1.3.1. Antimikrobiyal Aktivite Ve Etki Spektrumu	16
1.1.3.2. Farmakokinetik Özellikleri	17
1.1.3.3. Aminoglikozid Dozu Ve Yan Etkileri	18
1.1.4. GENTAMİSİN	19
1.1.4.1 Gentamisin Nefrotoksitesitesi Etki Mekanizması	20
1.1.5. ADROPİN	21
1.1.5.1 Adropin İmmünoreaktivitesi	21
1.1.5.2. Adropinin Genel Etkileri	22
1.1.5.3. Adropinin Yapısı Ve Terminolojisi	22
1.1.5.4. Adropin İle Yapılmış Çeşitli Çalışmalar	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Deney Hayvanları	27
2.2. Çalışma grupları	27
2.3. Nefropati Oluşumu	27
2.4. Adropin Uygulanması	28
2.5. Sakrifasyon	28
2.6. Örneklerin Hazırlanması Ve Saklanması	28
2.7. Dokuların Homojenizasyonu	28

2.8. Laboratuvar İncelemeleri	29
2.8.1. Biyokimyasal Parametlerin Ölçülmesi	29
2.8.2. ELISA (Enzyme-Linked Immunsorbent Assay) Yönteminin Temel Prensibi Ve Örneklerin Değerlendirilmesi	29
2.8.3. Yehua ELISA Çalışması	29
2.9. Histopatolojik İncelemeler (immünohistokimya)	29
2.10 TUNEL Metodu	30
2.11. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	31
3. BULGULAR	32
3.1. VÜCUT AĞIRLIĞI DEĞİŞİMİ	32
3.2. Böbrek Ağırlıkları	36
3.3. Doku Elisa Ölçümü	37
3.4. Serum Elisa Ölçümü	38
3.5. Serum Üre Düzeyi	39
3.6. Serum Creatinin Düzeyi	40
3.7. Serum İmmünohistokimyasal Bulgular (Adropin İmmünreaktivitesi)	41
3.8. TUNEL Bulguları	44
4. TARTIŞMA	47
5. KAYNAKLAR	53
6. ÖZGEÇMİŞ	62

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut prerenal azotemi nedenleri	9
Tablo 2. Akut intrinsik renal azotemi nedenleri	10
Tablo 3. Akut tübüler nekroz nedenleri	11
Tablo 4. Akut postrenal azotemi nedenleri	15
Tablo 5. Adropinin genel etkileri	22
Tablo 6. TUNEL boyama prosedürü	31
Tablo 7. Çalışmanın başlangıç, bitiş ağırlıkları ve grup içi değişimleri	33
Tablo 8. Çalışma sonunda gruplar arası ölçüm değerleri karşılaştırılması	35
Tablo 9. Adropin histoskor	41
Tablo 10. Apoptotik indeks (%)	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı	2
Şekil 2. Nefronun anatomik yapısı	4
Şekil 3. Gentamisin kimyasal yapısı	20
Şekil 4. Adropinin kimyasal yapısı	23
Şekil 5. Grupların ortalama ağırlık değişimi	34
Şekil 6. Grupların ortalama böbrek ağırlıkları	36
Şekil 7. Doku adropin düzey elisa ölçümleri ortalaması	37
Şekil 8. Serum adropin düzeyleri elisa ölçüm ortalaması	38
Şekil 9. Gurupların serum üre düzey ölçüm ortalaması	39
Şekil 10. Gurupların serum kreatinin düzey ölçüm ortalaması	40
Şekil 11. Kontrol grubuna ait böbrek dokusunda adropin immünreaktivitesi	42
Şekil 12. Adropin grubuna ait böbrek dokusunda adropin immünreaktivitesi	42
Şekil 13. Gentamisin grubuna ait böbrek dokusunda adropin immünreaktivitesi	43
Şekil 14. Gentamisin + Adropin grubunun böbrek dokusu adropin immünreaktivitesi	43
Şekil 15. Kontrol grubuna ait böbrek dokusunda TUNEL pozitif hücreler	45
Şekil 16. Adropin grubuna ait böbrek dokusunda TUNEL pozitif hücreler	45
Şekil 17. Gentamisin grubuna ait böbrek dokusunda TUNEL pozitif hücreler	46
Şekil 18. Gentamisin + Adropin grubuna ait böbrek dokusunda TUNEL pozitif hücreler	46

KISALTMALAR LİSTESİ

ABY	:Akut Böbrek Yetmezliği
ACE-İ	:AnjiotensinConvertingEnzimİnhibitörü
APOC3	:Apoprotein C3
ApoE	:Apoprotein E
ATN	:Akut Tübüler Nekroz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BUN	:Kan üre azotu
Ca²⁺	:Kalsiyum
Cl⁻	:Klor
Da	: Dalton
DIC	:Dissemine İnvasküler Koagülasyon
DBO	:Diyet Bağımlı Obezite
ENCHO	:Enerji Homeostazis İlişkili Gen
GFR	:Glomeruler Filtrasyon Hızı
GN	:Glomerülonefrit
GGT	:Gama glutamil transpeptidaz
GNAB	:Gram Negatif Aerop Basil
HÜS	:Hemolitik Üremik Sendrom
HCO₃⁻	:Bikarbonat
HFD	:Yüksek Yağlı Diyet
HT	:Hipertansiyon
H⁺	:Hidrojen
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
KH	:Kalp Hastası
L	:Litre

Mg⁺²	:Magnezyum
ml	:Mililitre
MAP	:Ortalama Arter Basıncı
(PO₄)⁻³	:Fosfat
Na⁺	:Sodyum
NSAİD	:Non Steroidal Anti Enflamatuar İlaçlar
NO	:Nitrik Oksit
NAYKH	:Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
NH₃	:Amonyak
PCT	:Proximal Kıvrımlı Tübül
PTH	:Parathormon
RPGN	:Rapidly Progresif Glomerulo Nefrit
RKN	:Rasyokontrast nefropati
TTP	:Trombotik Trombositopenik Purpura
TNF-ALFA	:Tümör Nekroz Faktör Alfa
YYİD	:Yüksek Yağ İçeren Diyet
VEGF	:Vasküler Endotelial Büyümü Faktörü

1. GİRİŞ

Böbrek yetmezliği, dünyada ve ülkemizde çok ciddi bir sağlık sorunudur. Böbrek yetmezliği günler hatta saatler içerisinde hızlı bir seyir gösteren akut böbrek yetmezliği ve gelişmesi yılları bulabilen, hasta sağlığı ve yaşam kalitesini ciddi açıdan kısıtlayan ve çoğu zaman hemodiyaliz, periton diyalizi gibi zorlu tedaviler gerektiren kronik böbrek yetmezliği olarak iki ana sınıfa ayrılır.

Gentamisin daha çok idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere hayatı tehdit eden gram negatif enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılan aminoglikozid türevi bir antibiyotiktir (1). Ne yazık ki gentamisin ile tedavi edilen %30 hastada tedavinin 7. gününden itibaren nefrotoksisite bulguları ortaya çıkmaya başlamaktadır (2, 3). Gentamisin ilişkili nefrotoksisite; esas olarak proksimal tübül olmak üzere direk tübüler nekroz üzerinedir. Gentamisin bu etkiyi oksidatif stres, inflamasyon, renal kan akımı azalması ve NO seviyelerinde artış dâhil olmak üzere birçok farklı mekanizmayı kullanarak da oluşturmaktadır (4- 6).

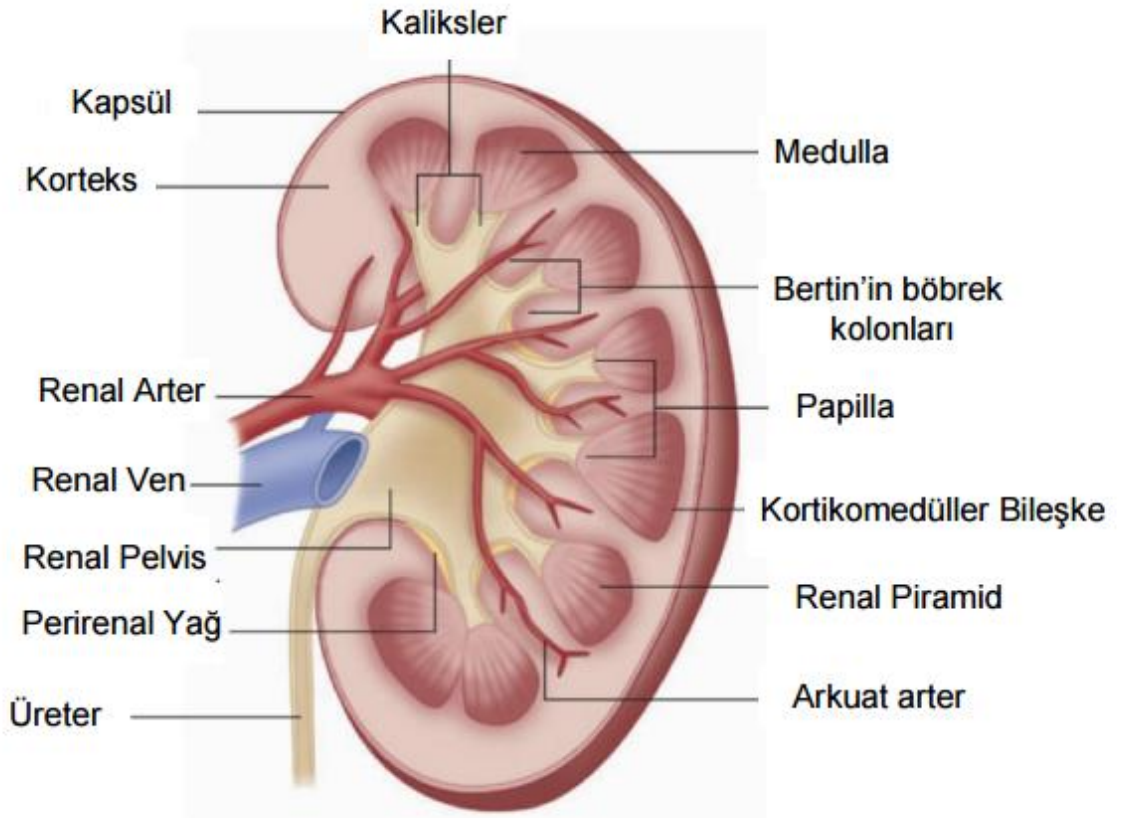
Adropin ise lipid metabolizmasının regülasyonunda görev alan yeni bir hormondur. İlk defa Kumar ve arkadaşları tarafından 2008 yılında karaciğer ve beyin dokusundan izole edilmiştir. Bu hormon enerji homeostazisini sürdürür ve enerji homeostazis ilişkili gen (ENCHO) tarafından kodlanır. Kumar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen hayvan modelinde adropini kodlayan genin karaciğer dokusunda nutrisyon bağımlı olarak düzenlendiği saptanmıştır (7). Dolaşımda adropin artışı metabolik stres cevabında ortaya çıkan insülin direnci ve glikoz intoleransını azaltır (7-9).

Daha önceden adropin ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup bazılarında yukarıda bahsedilmiştir. Ancak daha önce nefropati oluşturulmuş ratlarda terapötik etkisi hiç araştırılmamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmanın önemi özgün olmasından kaynaklanmaktadır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Böbreğin Yapısı

Böbrekler vücudun metabolik çalışmalarının artık ürünlerini vücuttaki gereksiz su ile birlikte birleştirerek idrar oluşturup vücuttan dışarı atan organlarımızdır. Bu mekanizma ile doku sıvılarının yoğunluğu ve içeriği kontrol altında tutularak elektrolit ve su dengesi sağlanmaktadır. Böbrekler retroperitoneal boşlukta yerleşmektedir. Karın arka duvarı üst kısmı ve vertebral kolonun her iki yanında bulunmaktadır. Üst ucu 12. torakal vertebra alt ucu ise 3. lumbal vertebra seviyesindedir. Sağ böbrek karaciğerden dolayı sol böbreğe göre biraz daha aşağı seviyede bulunmaktadır. Erişkin bir insan böbreği yaklaşık 12 cm uzunluğundadır erkeklerde yaklaşık 150 gr kadınlarda ise yaklaşık 135 gr ağırlığındadır. Böbrekler en dışta fibröz yapıda bir kapsül tarafından sarılmıştır (10, 11).



Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı (12)

Böbreklerin konkav olan iç yüzeyinde böbrek hilusu bulunur. Damarlar, sinirler, lenfatikler ve renal pelvis hilusta yer alır. Renal pelvis majör kalikse bölünür. Majör kaliksler ise 8 veya daha fazla olan minör kalikse bölünür. Böbreğin sagittal kesitinde dış tabaka korteks ve iç tabaka medulla olmak üzere 2 bölüm mevcuttur. Böbrek medullası 12-18 adet koni yapılı piramitten oluşmaktadır. Her piramidin tabanı kortikomeduller sınırdaki yerleşmiş olup piramid tepeleri ise böbrek pelvisi içine doğru uzanmaktadır. Papillalar minör kalikslerin içine doğru çıkıntı yapmaktadır. Her bir papillaya 15 veya daha fazla terminal kanal (Bellini) açılır. Piramidlerin tabanı yaklaşık olarak 1 cm kalınlığındaki böbrek korteksi tarafından örtülür ve böbrek korteksi piramidler arasında içeriye doğru ilerler (Bertininin kolonları).

Böbrekler, genellikle birinci lomber vertebra hizasında aortadan çıkan tek bir arter ile kanlanmaktadır. Bu arterler sırasıyla segmental, interlobar, arcuat, interlobular, afferent ve efferent arteriollere kadar uzanır ve venöz sistem yoluyla vena kava inferiora dökülmektedir (12, 13).

Nefron, böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel birimidir. Her bir böbrekte yaklaşık 1 milyon kadar nefron bulunmaktadır. Nefron ise 5 ana yapıdan oluşmaktadır.

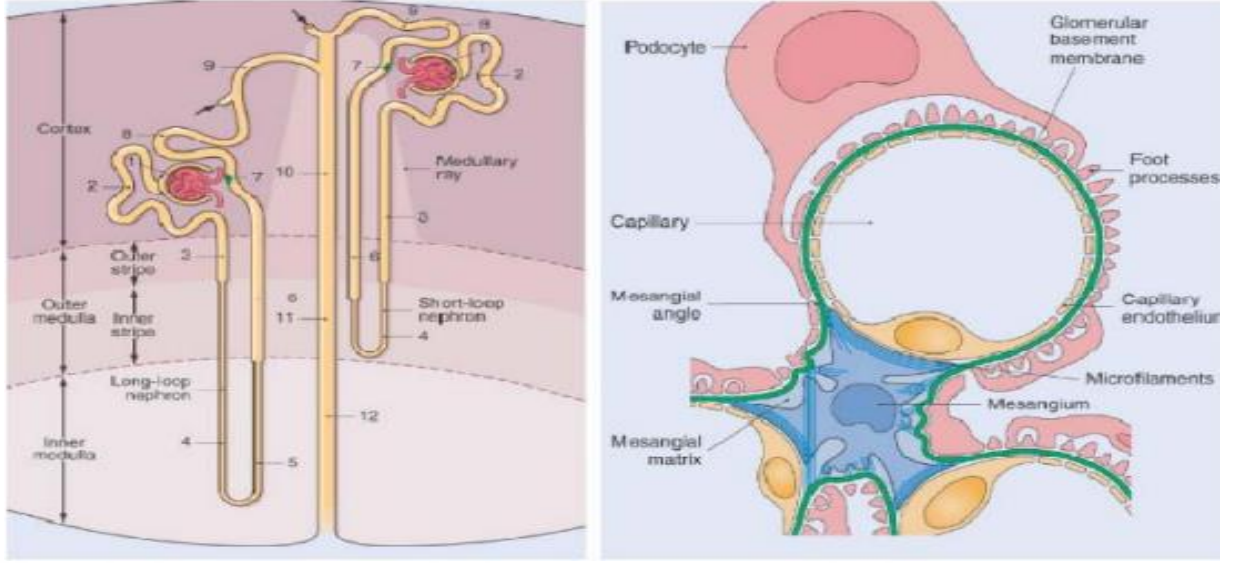
1) Glomerül: Renal tübülün genişlemiş son bölümü olan Bowman kapsülü tarafından çevrelenmiş kapiller yumaklardan oluşan yapıdır.

2) Proksimal Tübül: Bowman kapsülünün devamıdır ve kortexe lokalizedir.

3) Henle Kulpu: Kortikomeduller birleşim bölgesindedir.

4) Distal Tübül: Kortekstedir.

5) Toplayıcı Kanal: Distal tübüllerin birleşiminden oluşmuştur. Korteks ve medulladan geçerek idrarı drene eder.



Şekil 2. Nefronun Yapısı.1-) Glomerül ve Bowman kapsülü 2-) Proksimal kıvrımlı tübül 3-) Proksimal düz tübül 4-) İnce inen kol 5-) Çıkan ince kol 6-) Çıkan kalın kol 7-) Makula densa 8-) Distal kıvrımlı tübül 9-) Bağlayıcı tübül 10-) Kortikal toplayıcı kanal 11-) Dış medüller toplayıcı kanal 12-) İç medüller toplayıcı kanal (14)

Şekil 2. Nefronun anatomik yapısı

Kortikal nefronların glomerülleri korteksin dış bölgesinde yerleşmektedir. Sadece Henle kulpu dış medullaya kadar iner. Tübüller etrafında bulunan peritübüler kapiller ağ, efferent arteriyol tarafından oluşturulmuştur. Jukstamedüller nefronların glomerülleri korteks ile medulla arasında bulunur. Henle kulpu medullanın derinliklerine kadar iner. Efferent arteriolü henle kıvrımı ile yan yana seyreden ve medullanın derinliklerine kadar inen farklı bir kapiller ağ oluşturur. Bu oluşum idrarın yoğunlaştırılmasında önemlidir (14).

Kan böbrek tarafından süzülerek idrar oluşturulur. Oluşturulan idrar üreterler aracılığı ile mesanede toplanır, mesanede toplanan idrar ise üretra ile dışarı atılır. Üre ve ürik asit gibi nitrojen içeren metabolizma ürünleri idrar ile vücuttan uzaklaştırılır. Vücuttaki proteinler ve pürin bazları, nitrojen atıklarının en önemli kaynağıdır. Pürin bazlarının yıkım ürünü ürik asit, proteinlerin yıkım ürünü ile oluşan ürün ise amonyaktır. Amonyak hücreler için toksik bir madde olduğundan dolayı karaciğerde üre haline dönüştürülür ve üre böbrek tarafından atılır (15).

1.1.1.1. Böbreğin Görevleri

1.1.1.1.1. İdrar Oluşumu

Nefronun temel vücut için zararlı olan maddeleri, plazmadan temizlemektir. Bunun için etkili olan temel mekanizmalar:

- 1- **Glomerüler filtrasyon:** Glomerüldeki plazmanın büyük bir kısmını glomerüler membrandan tübüler sistem içerisine filtre eder.
- 2- **Tübüler reabsorbsiyon:** Bu filtre edilen sıvı tübüllerde ilerlerken başta su olmak üzere gerekli maddeler peritübüler kapiller ağdaki plazma içine reabsorbe edilir, istenmeyen maddeler geri emilmez ve idrar oluşumuna katkıda bulunur.
- 3- **Tübüler sekresyon:** Metabolizmanın artık ürünlerinin ve diyetle sindirilen inorganik maddelerin bir kısmının idrarla atılmasını sağlayan önemli bir mekanizmadır (16).

Böbrekler tübüler geri emilimi sağlamak için yüksek metabolik aktivitede bulunur. Metabolik olayların aerobik olması nedeniyle böbreklerdeki oksijen (O_2) tüketimi fazladır. Glukoz, amino asitler, düşük molekül ağırlıklı proteinler, ürik asit, $(PO_4)^{-3}$, Na^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} , Cl^- ve HCO_3^- 'in aktif geri emilimi, bu maddelerin kandaki seviyelerine ve vücudun bu maddelere olan ihtiyacına göre böbrekler tarafından ayarlanmaktadır. Su, üre ve Cl^- ise pasif geri emilim ile emilmektedir (11).

Glomerüllerde bulunan plazma suyunun filtrasyonu idrar oluşumunda ilk basamaktır. Filtre edilen sıvı ultrafiltrat olarak isimlendirilir. İçeriği temelde plazma ile aynıdır. 1 gün içerisinde glomerüllerden yaklaşık olarak 170-200 L ultrafiltrat oluşmaktadır. Oluşan filtratın yaklaşık %1 kadarı günlük normal idrar miktarını (2000 mL) meydana getirir; filtratın %99'u geri emilmektedir (11, 16, 17).

1.1.1.1.2. Vücut Sıvı Ve Elektrolit Dengesi

Yaşamın devam edebilmesi için bir iyonik çevre gerekmektedir. Vücut sıvıları ve elektrolitler bu iyonik çevreyi oluşturur. Böbrekler ise vücut sıvılarının miktarını ve elektrolit içeriklerini düzenlemede rol alır. Vücut sıvıları ve iyon içeriği genel olarak idrar atılımındaki uygun değişikliklerle düzenlenmektedir. Elektrolit fazlalığında ya da azlığında böbrek yolu ile bunların idrarla atılımı ya da geri emilimi (tübüler geri emilim) sağlanır. Geri emilim işlemi büyük oranda proksimal kıvrımlı tübülde (PCT) gerçekleşir. HCO_3^- geri emilim miktarı glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve H^+ iyonu salgılanma hızına bağlıdır. Geri emilen PO_4^{3-} miktarı, Ca^{+2} konsantrasyonu ve kısmen de PTH'nın tübüler hücre üzerine olan etkisiyle kontrol edilir. Glukoz ve amino asitler aktif taşıma sistemleri ile PCT'de geri emilirler (10).

Distal tübül, plazma asit-baz dengesi ve plazma elektrolitlerinin homeostatik düzenlenmesinde nefronun işlevsel olarak en aktif bölümüdür. Distal tübülde salgılama ve geri emilim işlemleri Na^+ , K^+ ve H^+ iyonlarının birbiri arasındaki kombinasyonla gerçekleşir. Plazmada bulunan fazla H^+ iyonları tübül boyunca salgılanır. Normal plazma pH'sını sürdürmek için H^+ iyonunun tutulması gerektiğinde ise distal tübül hücreleri H^+ sekresyonunu, amonyak (NH_3) oluşumunu ve Na^+ - H^+ değişimini azaltır ve HCO_3^- atılımını arttırlar. Bu mekanizma sonunda plazma HCO_3^- 'nin azaltılması ve normal plazma pH'sının yeniden oluşturulması amaçlanır (18, 19).

Tübüler sıvıda bulunan su içeriğinin yaklaşık % 70'i proksimal tübülde, % 5'i Henle kulpunda, % 10'u distal tübülde, geriye kalanı ise toplayıcı kanallardan geri emilir (10, 20).

1.1.1.1.3. Metabolik Atık Ürünlerin Atılımı

Protein metabolizması sonucu oluşan ürünler böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırılır. Amino asit deaminasyonu ile meydana gelen amonyak (NH_4)⁺ün kanda toksik düzeylere ulaşması karaciğerde üre oluşumu ile önlenmektedir. Kandaki üre, kan üre azotu (BUN) olarak tanımlanır. Kolay filtre olabilen ürenin %40-50 kadarı proksimal tübüllerde geri emilmektedir. Kreatinin iskelet kasında kreatinden enzimatik yolla olmayan dehidrasyon ile oluşur. Kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre olabilirken, tübüllerden geri emilime uğramaz. Bundan dolayıdır ki GFR tahmininde kreatinin klirensi kullanılır. Pürin bazlarının oksidasyonu ile oluşan

ürük asitin plazma düzeyi değişkindir. Tamamen filtre edilen plazma üratları proksimal tübüllerde geri emilir ve distal tübüllerden salgılanır (11).

1.1.1.2. Böbrek Fonksiyon Testleri

1.1.1.2.1. Tübüler Fonksiyon Testleri

Renal fonksiyon bozukluğu, böbreklerin konsantre ve dilüe etme yetenekleri ölçülerek tespit edilebilir. Ayrıca rutin idrar analizi, idrarda α 1-mikroglobulin, gama glutamil transferaz (GGT), β 2-mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, Na^+ düzeylerinin ölçümü gibi testler de tübüler fonksiyon bozukluklarının incelenmesinde kullanılan diğer parametrelerdir (10, 11).

1.1.1.2.2. Glomerüler Fonksiyon Testleri

Glomerüler kapiller membranlar, proteinlere karşı geçirgen değildir. Bu sebeptendir ki glomerüler filtrat esas olarak proteinsizdir ve hücresel eleman içermez. Plazma kalsiyumunun yarıya yakını ve plazma yağ asitlerinin büyük bir kısmı proteinlere bağlıdır ve proteinlere bağlı olan kalsiyum ve yağ asitleri glomerüler kapillerlerden filtre olmaz (10, 21).

Böbrek plazma akımının yaklaşık %20 si glomerüllerden filtre edilir. Normal referans aralığı 70-145 mL/dk olan GFR ölçümü, tüm böbrek fonksiyon testleri içinde en önemlisidir. Glomerüllerde hasarlanma olup olmadığı, varsa hasarlanmanın derecesini belirlemek ve böbrek hastalığının ilerlemesini değerlendirmek GFR ölçümü ile mümkündür. Total GFR, fonksiyon gören bütün nefronların filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Bu nedenledir ki nefron kitlesindeki azalma, total GFR'yi düşürecektir (11).

Kreatinin klirensi, GFR hızının ölçülmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Böylece her gün oluşan kreatinin, vücudun kas kitlesine bağlıdır. Günden güne büyük bir değişiklik göstermez. Serbest kreatinin, tüm vücut sıvılarında ve sekresyonlarda bulunur. Serbest olarak glomerüler filtrasyona uğrar. Kreatinin endojen olduğundan ve vücut sıvılarında sabit bir hızla salındığından dolayı plazma düzeyleri dar sınırlar içinde korunur ve kreatininin renal klerensi GFR'nin bir göstergesi olarak değerlendirilir. Ölçümü için kan ve idrar örneği kullanılabilir (21, 22).

Nefropati; birçok etyolojik faktöre bağı olarak nefronların kalıcı ya da geçici olarak hasarlanması olarak tanımlanır. Bu hasarın geçici olması akut böbrek yetmezliği kalıcı olması ise kronik böbrek yetmezliği olarak kliniğe yansır.

1.1.2. Akut Böbrek Yetmezliği(ABY)

Akut böbrek yetmezliği saatler veya günler içinde renal fonksiyonların kaybı, buna bağı olarak glomerüler filtrasyon hızında azalma ve üre, kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerin birikmesi ve sıvı elektrolit dengesindeki anormalliklerle karakterize bir sendromdur (23).

GFR'deki azalma önceden herhangi bir böbrek hasarı olmayan bireylerde oluşabileceği gibi, önceden kronik bir böbrek bozukluğu olan bireylerde de akut alevlenme şeklinde ortaya çıkabilmektedir. ABY'de idrar miktarı değişkendir. Sıklıkla oligüri (günde 400 ml'den daha az idrar) ve anüri (günde 100 ml'den daha az idrar) ile birlikte, ancak nadiren de olsa idrar miktarında azalma olmayabilmektedir (nonoligürik ABY). Total anüri nadirdir ve bu durumda akut kortikal nekrozdan şüphelenilmelidir. ABY nadiren toplumsal kökenli bir hastalık olup, genellikle hastanede yatmakta olan bireylerde gelişir. Son 40 yılı aşkın bir süredir akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların sağkalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanabilmiş değildir. Bunun başlıca nedenleri; ABY'nin çoğunlukla yaşlı popülasyonda görülmesi ve ABY ile ilişkili hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıdır (24).

Akut böbrek yetmezliği, hastanede yatan hastaların %3-7, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların %25-30 kadarında gelişir. Çoğunlukla asemptomatiktir ve yatan hastaların rutin biyokimyasal tetkikleri sırasında tanı alır. Genellikle geri dönüşlüdür. Buna rağmen, altta yatan hastalığın ciddiyetine bağı olarak, yüksek komplikasyon riski olması açısından hastane morbidite ve mortalitesinin önemli bir sebebidir (25).

Akut böbrek yetmezliğini, etyolojik olarak sınıflandırmak gerekirse; prerenal, renal ve postrenal olmak üzere üç kategoriye ayırmak gerekir. En sık olarak görülen tipi Prerenal ABY'dir (%55- 60). Ve böbrek parankiminin korunduğu, renal perfüzyonun bozulması sonucu gelişen bir durumdur. Renal (intrinsik) ABY, tüm ABY olgularının %35-40 kadarını kapsamaktadır. İntrensek ABY'nin %90 kadarlık kısmını ise iskemik ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen akut tübüler nekroz

(ATN) oluşturmaktadır. Postrenal ABY, üriner traktın akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar neticesinde meydana gelir ve tüm ABY olguları içinde %5'den az yer tutar (25).

1.1.2.1. ABY'nin Etiyolojisi

1.1.2.1.1. Prerenal ABY

Renal hipoperfüzyona karşılık olarak gelişen bir tablodur. Böbrek parankiminin bütünlüğü bozulmamıştır ve genellikle renal perfüzyon tekrar sağlandığında renal fonksiyonlar düzelir. Bununla birlikte, şiddetli hipoperfüzyon ve/veya uzun süreli hipoperfüzyon olursa ATN'ye dönüşebilir (postiskemik ATN). Tablo 1'de prerenal azotemiye yol açabilen sebepler özetlenmiştir (25).

Tablo 1. Akut prerenal azotemi nedenleri

İNTRAVASKÜLER VOLÜM AZALMASI

- ✓ Hemoraji (travma, cerrahi, gastrointestinal sistem, postpartum)
- ✓ Gastrointestinal kayıplar (kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare)
- ✓ Renal kayıplar (diüretik, diabetes insipidus, adrenal yetmezlik)
- ✓ Cilt ve muköz membran kayıpları (yanık, hipertermi)
- ✓ 3. boşluğa kayıplar (Crush sendromu, pankreatit, hipoalbüminemi)

KARDİYAK DEBİ AZALMASI

- ✓ Miyokard, valvüller, perikard ve iletim sisteminin hastalıkları
- ✓ Pulmoner hipertansiyon, pulmoner embolizm, pozitif basınçlı vent.
- ✓ Sistemik vazodilatasyon
- ✓ İlaçlar (antihipertansifler, anestezipler)
- ✓ Sepsis
- ✓ Karaciğer yetmezliği
- ✓ Anafilaksi

RENAL VAZOKONSTRİKSİYON

- ✓ Hepatorenal sendrom
- ✓ Sepsis
- ✓ Hiperglisemi
- ✓ Noradrenalin,
- ✓ Radyokontrast ajanlar
- ✓ Hiperkalsemi

(21)

1.1.2.1.2. Renal-İntrinsik- ABY

İskemik ya da nefrotoksik ATN; Renal ABY'lerin %80-90 kadarlık kısmını oluşturur. Bunun dışında glomerüller-mikrodamarlar, tübülointersitisyum hastalıkları ve büyük damar hastalıkları da intrinsik renal ABY'ye yol açabilir. Tablo -2'de bu hastalıklar özetlenmiştir (25).

Tablo 2. Akut intrinsik renal azotemi nedenleri (25)

ATN

- ✓ İskemik
- ✓ Nefrotoksik(Endojen, Ekzojen)

BÜYÜK DAMAR TUTAN HASTALIKLAR

- ✓ Renal Arter(tromboz, emboli, diseksiyon, vaskülit)
- ✓ Renal Ven(tromboz, kompresyon)

GLOMERUL VE MİKROVASKÜLER TUTULUM

- ✓ İnflamatuvar(Akut GN, RPGN, allogreft rejeksiyon, radyasyon)
- ✓ Vazospastik(Malign HT, gebelik toksemisi, Skleroderma, radyokontrast ajanlar)
- ✓ Hematolojik(DIC, TTP, HÜS, hipervizkozite sendromları)

TÜBÜLOİNTERSİTİSYUMU TUTAN HASTALIKLAR

- ✓ Allerjik İntersitsyel Nefrit(NSAİD, Antibiyotikler)
 - ✓ İnfeksiyonlar(viral, bakteriyel, fungal)
 - ✓ Akut Sellüler Allogreft Rejeksiyon
 - ✓ İnfiltrasyon(Lösemi, Lenfoma, sarkoid)
-

Tablo 3. Akut tübüler nekroz nedenleri (25)

İSKEMİ

- ✓ Hemoraji, Hipotansiyon(kardiyak arrest)
- ✓ Cerrahi

NEFROTOKSİNLER

- ✓ Ekzotoksinler: radyokontrast ajanlar, nefrotoksik antibiyotikler, kemoterapotik ilaçlar.
 - ✓ Endotoksinler: rabdomyoliz, hemoliz, tümör lizis
-

1.1.2.1.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz

İskemik akut tübüler nekroz ve prerenal ABY'nin her ikisi de böbrek perfüzyonundaki azalmaya bağlı meydana gelen durumlardır. İskemik ABY'de farklı olarak özellikle tübüler epitelyumun eşlik ettiği böbrek parankiminde iskemik hasar mevcuttur. En sık, major kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda, ciddi travmalar ve yanıklarda, sepsis, ciddi kanamalar ve ciddi volüm kayıplarında görülür. (26) İskemik ABY oluşumunda birçok faktörün etkisi mevcuttur. Bunlar, hemodinamik faktörler, endotel ve tübül hücreleri ile ilişkili faktörler ve inflamatuvar faktörlerdir (27, 28)

1.1.2.1.2.1.1. Hemodinamik Faktörler

İskemik böbrek hasarının başlaması ve devamı için Böbrek kan akımındaki azalma, kritik derecede önemlidir. Proksimal tübül segment 3 kısmı ve henlenin çıkan kalın kolu iskemik hasara en duyarlı olan bölgelerdir. Bunun nedenleri şöyle açıklanabilir. (i) Nefronların bu kısımları, böbreğin medüller kısmındadır. Renal kan akımının büyük kısmı ise kortekse giderken, çok az miktarı medüller bölgedeki vaza rektaya ulaşır. (ii) Bu bölgelere ulaşan kandaki PO₂ oranı 10-15 mmHg olup çok düşük oranlardadır. Bu nedenle bu kısımlar kronik oksijen düşüşlerine daha duyarlıdır. (iii) Bu bölgelerde bazolateral membranda bulunan Na-K ATPase aktivitesi mevcuttur ve bu nedenle de enerji ihtiyacı çok fazladır. Proksimal tübül hücrelerinde glikolitik aktivite çok azdır ve ATP üretiminin tama yakın oksidatif fosforilasyon sayesinde. Tam tersi olarak; Henlenin çıkan kalın kısmı ise yüksek glikolitik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle henlenin bu kısmı, hipoksik ve iskemik olaylara karşı proksimal tübül hücrelerinden daha dirençlidir (27, 29, 30).

Böbrekte hemodinaminin bozulması iki şekilde olur:

1.1.2.1.2.1.1.1. Otoregülasyon Mekanizmasında Bozulma

Hipoperfüzyon durumlarında GFH'yi korumak amacıyla böbrekte bulunan otoregülasyon mekanizması; ortalama arter basıncı (MAP) 80-180 mmHg seviyesinde optimal olarak çalışır. Ancak MAP, 80 mmHg'nın altına düştüğü zaman bu mekanizma bozulur, iskemik hasar oluşmaya başlar ve GFH'de azalma olur (31).

1.1.2.1.2.1.1.2. İntrarenal Vazokonstriksiyon

Böbrekteki bir diğer koruyucu sistem de tübüloglomeruler feedback mekanizmasıdır. Bu mekanizma ile distal tübülde bulunan, özelleşmiş epitel hücresi olan maküla densaya yüksek konsantrasyonda Na⁺'un gelmesi halinde afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon meydana gelir. Buna rağmen böbrek hasarı durumunda, hasarlanan tübüler hücreler tarafından geri emilemeyen sodyumun sürekli yüksek konsantrasyonlarda maküla densaya ulaşması dirençli bir intrarenal vazokonstriksiyon gelişmesine, böylece GFH'de düşmeye ve iskeminin artmasına sebebiyet verir (28, 32).

1.1.2.1.2.1.2. Endotel Hücre Hasarı

İskemi sonrasında böbrek hücrelerindeki harabiyet sadece tübüler hücrelerle sınırlı olmaz. Reperfüzyona bağlı oluşan oksidan maddeler ya da renal iskemi, endotel hücrelerinde hasara sebebiyet verir. Endotel hücrelerinde aktin hücre iskeleti ve hücreler arası bağlantılarda bozulmalar başlar ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış meydana gelir. Artan lökosit-endotel etkileşimi sonucu olarak endotel hasarı ve hücre şişmesi daha da artar. Endotel hücre fonksiyonlarının azalması sonucu nitrik oksid (NO) ve vazodilatatör prostoglandinlerin salınımında azalma ve buna bağlı olarak da bozulmuş vazodilatasyon meydana gelir. Bunun sonucunda medüller kısımdaki peritubuler kapiller damarlarda (vasa recta) konjesyon meydana gelir. Bu da proksimal tübül S3 segmenti ile henlenin çıkan kalın kolunda hipoksik hasarı daha da derinleştirir (27, 28, 32).

1.1.2.1.2.1.3. Tübüler Epitel Hasarı

İskemi sonrası hücre içi enerji depolarında (ATP) azalmaya sekonder ya da toksik maddelerin direkt sitotoksik etkilerine bağlı tübül hücrelerinde hasarlar meydana gelir. Akut iskemi sonucu oluşan tübül hücre hasarı daha çok reperfüzyon sonrası oluşan serbest oksijen radikalleri, intrasellüler kalsiyum artışı, nitrik oksid, fosfolipaz A2 aracılığı ile gerçekleşir. Akut tübüler nekrozda tübüler hücrelerin belirli bir kısmında nekroza bağlı hücre ölümü gerçekleşir. Tübül hücrelerinin büyük çoğunluğu ise apoptozise gider (33).

Ayrıca iskemi hücre iskeleti elemanlarının hasarlanmasına buna bağlı olarak da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP ase pompası ve diğer proteinlerin bazolateral membrandan stoplazmaya ya da apikal membrana yer değiştirmesine yol açarak hücrede polarite kaybına sebebiyet verir. Hücre polaritesindeki bu kayıp proksimal tübülde Na^+ emilimini azaltarak tübül içi Na^+ konsantrasyonunu artışa neden olur. Bu durum tubuloglomerular mekanizmayı aktifleştirerek dirençli intrarenal vazokonstrüksiyonu daha da derinleştirir. Aktin hücre iskeletindeki hasar, tubuler hücrelerin bazal membrana bağlanmasını sağlayan integrinlerin de yer değiştirmesine sebep olur ve hücreler bazal membrana tutunamayarak tübül lümenine dökülürler. Bunun sonucu olarak da tübül lümeninde tıkaçlar meydana gelir. Ayrıca adhezyon moleküllerinin (E-cadherin) ve hücreler arası bağlantı (tight junction) proteinlerinin kaybı sonucunda glomeruler filtrat, hücreler arası oluşan zayıf bölgelerden interstisyuma doğru geçmeye başlar. Tüm bu mekanizmalar sonucunda GFH'de belirgin azalma oluşur (27, 28, 32, 34).

1.1.2.1.2.1.4. İnflamatuvar Faktörler

Çeşitli proinlamatuvar sitokinler (TNF alfa, IL-6, IL-1 beta) ve kemokinler (mcp-1, IL-8, RANTES) böbrek hücrelerinden ve iskemik bölgeye göç eden lökositlerden salınır. Epitel hücrelerini bu mediatörlerden bazılarını üretmek için harekete geçiren etken hipoksidir. Ayrıca iskemik hasar doğal immün sistemin elemanları olan kompleman sistemini ve toll like reseptör 2 ve 4'ü (TLR2 ve TLR4) aktifleştirir. Aktive olan kompleman sistemi direkt olarak tübüler epitel hücrelerinde harabiyete sebep olur ve kompleman reseptörleri ile TLR'leri uyararak epitel hücrelerinden kemokin salınımını sağlar. Harabiyet bölgesindeki nötrofiller

tarafından oluşturulan serbest oksijen radikalleri ve proteazlar da hasarın daha da şiddetlenmesine sebep olurlar (27).

1.1.2.1.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz

Nefrotoksik ajanlar genellikle, yaşlı ve kronik böbrek hastalığı olan kişilerde; hipovolemi durumlarında ve/veya başka toksik ajanların birlikteliğinde böbrek hasarına sebebiyet verir (34).

Kontrast nefropatisi yaşlı, beraberinde komorbid durumları olan, yüksek doz kontrast ajana maruz kalan, kardiyak cerrahi operasyon geçiren, NSAİİ kullanımı olan, hipovolemi ya da anemisi olan hastalarda daha yüksek sıklıkta ABY'ye neden olur (34). Kontrast nefropatisi, kontrast maruziyetinden 24-48 saat sonra gelişir ve 4-5 günde pik yaparak 7-10 gün içinde iyileşebilir (27). Kontrast maddeye bağlı gelişen ABY genelde doz bağımlıdır. Patogenezinde medüller hipoksi ve direkt tübüler epitel hücre hasarı rol alır. Kontrast maruziyeti sonrası; başlangıçta oluşan vazodilatasyonu takiben uzun süren dirençli bir vazokonstriksiyon oluşur. Bununla birlikte; ozmotik diürez etkisi sonucunda henlenin çıkan kalın koluna daha yüksek konsantrasyonlarda sodyumun ulaşmasına sebep olur. Böylelikle, sodyumun geri emilimi için daha çok oksijene ihtiyaç duyulur. Bu durum da medüller hipoksiye sebep olarak mevcut hasarı daha da şiddetlendirir. Bu mekanizmalara ek olarak kontrast maddenin tübüler epitel hücrelerine direkt harabiyet yapıcı etkisi de mevcuttur. Osmolalitesi yüksek olan kontrast madde ile bu etkilenimler daha sık görülürken, düşük osmolaliteli ve noniyonik kontrast maddelerle ABY gelişim riski görece olarak daha düşüktür (27, 34).

RKN'den korunma yolları şunlardır:

1-Düşük ozmolariteli kontrast maddeler ve mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır.

2-Sodyum bikarbonatlı % 5 dekstroze çözeltisi, 1 ml/kg/saat hızda, işlemden önceki ve sonraki 12 saat boyunca verilmelidir.

3-N-asetil sisteinin, işlemden önceki gün ve işlemden sonraki 48-72 saat boyunca günde 2 kez 600 mg peroral verilmesi nefrotoksisite riskinin azaltılmasında yararlı olabilir (35, 36).

Klasik hemodiyaliz işlemi ile kontrast maddenin % 80-90 kadarı vücuttan uzaklaştırılabilmektedir. Ne yazık ki, bu uygulama nefrotoksisite konusunda bir yarar

sağlamamaktadır. Bununla birlikte, uzun süreli yavaş hemofiltrasyonun yüksek riskli hastalarda koruyucu olabileceğine dair düşünceler de vardır. Dopamin, furosemid, atriyal natriüretik peptid, teofilin ve mannitol gibi ilaç uygulamalarının faydalı olmadığı gibi, bazı hasta gruplarında nefropati riskini arttırdığı belirlenmiştir (35, 36).

1.1.2.1.3. Postrenal ABY

Bilateral üreteral obstrüksiyon, mesane boynundan eksternal üretral meatusa kadar olan anatomik lokalizasyonda olan obstrüksiyon; ya da soliter böbrek veya kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon durumlarında oluşabilir. En sık neden, mesane boynu obstrüksiyonudur ki; prostatik hastalık (hipertrofi, neoplazi, prostatit), nörojenik mesane ve antikolinergik tedavi sonrası meydana gelebilir. Daha az sebepleri; alt üriner traktın taş, pıhtı, spazmlı üretrit ile tıkanmasıdır. Üreter obstrüksiyonu intralüminal (taş, pıhtı, renal papilla), duvar infiltrasyonu (neoplazi) ya da eksternal basıya (retroperitoneal fibrozis, neoplazi, abse, cerrahi ligasyon) bağlı olarak oluşabilir (25).

Tablo 4. Akut postrenal azotemi nedenleri (25)

I. ÜRETERLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR
✓ Taş
✓ Pıhtı
✓ Kanser
✓ Dışardan Bası
✓ Retroperitoneal Fibrozis
II. MESANE İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR
✓ Nörolojik mesane
✓ Prostat hipertrofisi
✓ Taş
✓ Kanser
✓ Pıhtı
III. ÜRETRA İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR
✓ Üretral Darlık
✓ Konjenital Üretral Valv
✓ Fimozis

1.1.3. AMİNOGLİKOZİDLER

İlk kez 1944 yılında *Streptomyces griseus*'tan streptomisin izole edilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Sonra sırasıyla diğer *Streptomyces* türlerinden neomisin, kanamisin, paromamisin, tobramisin ayrılmış, bu arada *Micromonospora purpurae*'den gentamisin izole edilmiştir (37).

Suda iyi çözülürken, organik çözücülerde çözünmezler, lipofilik özellikleri çok azdır, bundan dolayı yağ içeren zarlardan sınırlı geçebilmektedir. Moleküler ağırlıkları 445 ve 600 dalton arasındadır. Moleküler yapıları, dondurulmaya ve 4 saat boyunca 100°C de ısıtılmaya dayanıklıdır. Fizyolojik pH'da (7,4) kationik olup oldukça fazla pozitif yükü mevcuttur. Bu durum; aynı zamanda antimikrobiyal aktivite ve toksisitesi ile de yakından alakalıdır. Antimikrobiyal aktivite alkalın pH'da artarken, asidik pH'da azalmaktadır (38, 39).

1.1.3.1. Antimikrobiyal Aktivite Ve Etki Spektrumu

Gram negatif bakteri hücre duvarında lipopolisakkaridlere, fosfolipidlerin polar başlarına ve dış membran proteinlerine bağlanıp, burada yarışmalı olarak Mg^{+2} ve Ca^{+2} iyonlarını yerlerinden kaldırırlar. Bunun sonucunda da hücre duvarının normal geçirgenlik fonksiyonu bozular (38). Bu sebeptendir ki diğer protein sentezini inhibe eden antimikrobiyaller bakteriyostatik etkiliyken, aminoglikozidler bakteriyosidal etkilidirler (40).

Aminoglikozidlerin konsantrasyona bağlı bakterisidal aktivitesi mevcuttur. Aminoglikozidlerin en ciddi etkinlikleri pseudomonaslar başta olmak üzere gram negatif aerop basiller (GNAB) üzerindedir. Bu ajanların gram pozitif bakterilere etkinlikleri oldukça düşüktür. Metisiline duyarlı stafilokoklara genellikle etkili iken metisilin dirençli stafilokoklara etkili değildir. *Listeria* ve diğer gram pozitif basillerin büyük bir kısmı aminoglikozidlere dirençlidir. *Haemophilus* spp. ve *Neisseria* spp. suşları genellikle duyarlıdır. Streptomisin; *M. tuberculosis*'e, kanamisin *Mycobacterium avium intracellulare* ve diğer atipik mikobakterilere etkilidir. Streptomisin ayrıca *Yersinia pestis* enfeksiyonlarında birinci tercih olarak kullanılmaktadır. Streptomisin ve gentamisinin *Francisella tularensis* enfeksiyonlarında etkisi iyidir. *Streptococcus pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Bacteroides* spp. *Clostridium* spp. ve diğer anaeroplara in vitro olarak etkisiz kabul edilirler (41).

1.1.3.2. Farmakokinetik Özellikleri

Aminoglikozidler polar yapıda olması sebebiyle çok az lipofilik özelliği mevcuttur. Bu nedenle ki sindirim kanalından emilimleri oldukça düşüktür. Oral ya da rektal uygulamalarda % 1 'den daha az oranda emilirler (40, 42). Neomisin; klinikte hepatik ensefalopatili hastalarda intestinal floranın baskılanmasına yönelik kullanılmaktadır. Oral yoldan ve tekrarlayan yüksek dozlarda uygulandığında ülser, enflamatuvar barsak hastalığı veya hastada böbrek yetmezlik durumunda toksik düzeylere ulaşabilirler (38, 39).

Aminoglikozidlerin; inflamasyonlu deriye topikal olarak uygulanması absorpsiyona sebep olmaz veya çok az absorbe olur. Fakat geniş yanıklı hastalarda ilaç absorbe edilir ve toksisiteye neden olabilir (38, 42). İntravenöz yoldan yaklaşık 15-30 dakikada infüzyon edilmelidir. İntramüsküler uygulama intravenöz uygulama kadar iyi sonuçlanır. Plazma proteinlerine çok az bağlanan aminoglikozitlerin suda çözünürlükleri fazla olduğu için vasküler alana serbestçe dağılırlar. Doku düzeyinde ise intertisiyel alana dağılımları kolaydır. Dağılım hacmi sağlıklı genç erişkinde vücut ağırlığının % 25-30'udur. Plevra ve periton boşluklarına verildiğinde hızla emilirler (40).

Aminoglikozidlerle periton irrigasyonu önerilmez. Çünkü bu uygulamalarda hızla emilerek nöromüsküler blokaj yapar. Diğer yandan; mesane irrigasyonu veya inhalasyon şeklinde kullanımında böyle bir yan etki gözlenmemiştir (40, 42). Molekül büyüklükleri, polikasyonik yükleri ve lipide çözünememe özelliği sebebiyle aminoglikozidlerin hücre içine girişleri zordur. Buna rağmen renal tübüler hücrelerde ve iç kulak hücrelerine özel bir mekanizma ile girerler, bu da aminoglikozidlerin nefrotoksik ve ototoksik etkilerini açıklayabilir (40). Aminoglikozidler vücutta metabolize olmazlar ve parenteral uygulamadan sonra %99'u değişmeden böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırılır. Parenteral uygulamadan sonrası bir saat içerisinde idrar konsantrasyonları plazma seviyelerinin 25-100 katını geçmektedir. İdrarda yarı ömrü ise 48-200 saattir (38, 40, 42).

Yarı ömür; ateşli hastalık esnasında kısalır. Böbrek fonksiyonlarının azalmasına sebep olan olaylarda ise uzamaktadır. Yaşlı popülasyonda aminoglikozid yarı ömrünün uzaması; yaşla ilgili olarak böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla ilişkilidir. Renal yetmezlikte; serum yarı ömrü 40-50 saate kadar çıkabilir (39).

Tedavinin kesilmesinden 20 gün veya daha uzun sürede, idrarda düşük seviyede ilaç saptanabilir (42).

1.1.3.3. Aminoglikozid Dozu Ve Yan Etkileri

İlacın yükleme dozu renal fonksiyondan bağımsızdır ve hızla tedavi edici düzeylere ulaşmak için verilir. Tedavi başlangıcında ilk 48 saatte ve 3-4 günde bir olacak şekilde, aminoglikozidlerin etkin kan düzeyine ulaşılması ve toksisitenin takibi açısından yüksek ve düşük düzeyleri ölçülmelidir. Yüksek düzeyi, dozdan 30 dakika sonra, düşük düzeyi ise ikinci dozdan hemen önce alınan serum örneklerinden bakılmalıdır (43).

Aminoglikozidlerin kan seviyelerinin monitorize edilmesi pratikte kullanılmaz. Klinik kullanımdaki yaklaşım kreatinin seviyeleri ile dozun ayarlanmasıdır. Klinik kullanımda kreatinin değeriyle, verilecek doz ya da dozlar arası süre kabaca ayarlanabilir. Dozlar arasındaki süre (Dozlar arası süre: Serum kreatinin seviyesi x 8) uzatılabilir ya da verilecek doz miktarı düşürülebilir (Verilecek doz: Normalde önerilen doz/Serum kreatinin seviyesi) (37). Aminoglikozidlerin güvenle kullanılabilmesi için aralık çok küçüktür ve kullanımlarında en önemli kısıtlayıcı özellik toksisite göstermeleridir. En sık olarak nefrotoksisite, ototoksisite, nöromusküler blokaj yaparlar. Nefrotoksisite tüm aminoglikozidlerde olabilen ve aminoglikozid kullanımında %5-10 oranında saptanabilen bir yan etkidir (37, 44).

Aminoglikozidler tromboksan B2 aracılığı ile renal vazokonstrüksiyona yol açarlar. Bilhassa ilaçları absorbe edip, lizozomda depolayan proksimal tubülde direkt hücresel toksisite oluştururlar. Böylelikle tubüler nekroz, tubüler atrofi, intratubüler myeloid cisimler ve interstisyel nefrit oluşabilir (45). Sonuçta, serum üre, serum kreatinin artışı, proteinüri ve genellikle nonoligürik böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Toksik etki özellikle proksimal tubülusta meydana gelir. Hücre içi fosfolipaz aktivitesini engellediğinden toksisite oluşmaktadır. Oligürik dönem gelişirse geri dönüşümsüz böbrek hasarı olabilir. Daha erken evrelerde ise geri dönüşüm mümkündür. Nefrotoksik etki en fazla gentamisin kullanımıyla oluşur. Daha sonra ise sırasıyla tobramisin, amikasin ve netilmisin şeklindedir. Nefrotoksik etkiyi artıran, hastaya ve tedavi sekline ait bazı özellikler mevcuttur. Şöyle ki; aminoglikozidin serum düzeyi fazla ise, tedavi süresi 10 günden fazla sürerse,

furosemid gibi bazı diüretiklerle beraber kullanılmışsa, sikloserin, amfoterisin B, vankomisin, sefalotin gibi diğer nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanılmışsa nefrotoksik etki daha fazla meydana gelir. Bunun yanısıra yaşlılarda, böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olanlarda, dehidratasyon durumunda nefrotoksik etki daha da artar. Bu nedenlerle özellikle toksisite bakımından riski yüksek olan hastalarda aminoglikozid serum düzeyinin izlenme ihtiyacı vardır (37, 44, 45).

1.1.4. GENTAMİSİN

Gentamisin, organik polikasyon yapısında bir antibiyotiktir (19, 46). Micromonospora purpurea'dan izole edilmiştir. Yapısal olarak benzeyen üç gentamisin türünün (gentamisin C1, C1a ve C2) mozaığıdır. Aminoglikozid gurubu içerisinde amikasinin sonra, en geniş spektrumunu olan ve antibakteriyel etki gücü en yüksek olanıdır. Bakterisidal etkilidir. Özellikle Enterobacteriaceae grubu (E. Coli, Klebsiella, Aerobacter vb.) bakterileri ile Pseudomonas aeruginosa gibi gram-negatif basiller ve penisilin ve metisilin dayanıklı Staph. aureus suşları için etkindir. Plazma proteinlerine çok az bir miktarda bağlanır. Vücuttan, değişime uğramadan böbrekler tarafından uzaklaştırılır. İdrarda, serumdaki konsantrasyonundan 10-100 kez daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Rezistans gelişmesi, streptomisine karşı olduğundan daha yavaş ve daha düşük derecededir. Diğer aminoglikozid gurubu antibiyotiklere (amikasin hariç) rezistan olan bakteri suşlarına gentamisin etkili olabilir (47).

Gentamisin genellikle 1-2 mg/kg dozunda, 8 saatte bir (günde 3 defa) i.m. veya i.v. injeksiyon şeklinde uygulanır. İdrar yolu infeksiyonlarında daha düşük dozlarda da (0,3-1 mg/kg) etkin olabilmektedir. Lokal uygulama için % 0,3'lük oftalmik solüsyon veya % 0,1'lik merhem veya krem formu mevcuttur vardır. Toksisitesinin fazla, terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle böbrek yetmezliği bulunan hastalarda dozunun düzenlenmesi ve mümkünse serumdaki ilaç düzeyinin takibi gereklidir (47).

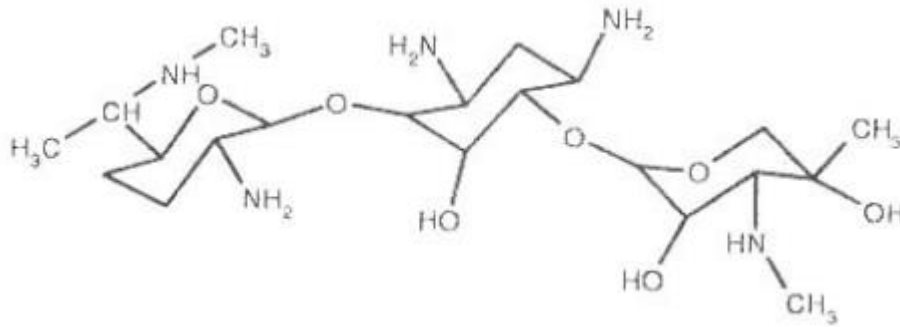
Yan etkilerinden en önemli olanı nefrotoksisitedir. % 5-15 arasında saptanır. Serum kreatinin seviyesinde, 0,4-0,5 mg/dl'lik artış anlamlı olarak kabul edilir ve nefrotoksisite olarak olarak tanımlanır. Genellikle nefrotoksisite oluşan olgularda oligüri mevcut değildir. Nefrotoksisite (renal konsantrasyon bozukluğu, akut tübüler

nekroz veya renal yetmezlik) ilacın renal kortekste birikmesinden dolayı oluşmaktadır.

Nefrotoksisite, ilacın dozu ve kullanım süresiyle doğru orantılıdır ve genelde geri dönüşümlüdür (48, 49).

Gentamisin ilişkili nefrotoksisite, akut böbrek yetmezliği olgularının %10-20 kadarından sorumludur (50). Buna ek olarak, 7 günden daha fazla bir süre, gentamisin kullanılan hastaların %30 kadarında nefrotoksisiteye ait bulgular saptanmakta ve bu da ilacın kullanımını kısıtlandırmaktadır (51).

Gentamisin ilişkili nefrotoksisite, Kan Üre Azotu (BUN) ve kreatinin konsantrasyonundaki artış ve şiddetli tübüler nekrozla birlikteliktir (52).



Şekil 3. Gentamisinin kimyasal yapısı (53)

1.1.4.1 Gentamisin Nefrotoksisitesi Etki Mekanizması

Gentamisin toksisitesi tipik klinik bulgusu nonoligurik ve hatta oligürük böbrek atılımı işlev bozukluğudur (51- 57). Bununla birlikte; plazma creatinin plazma üre ve diğer metabolik ürünlerin artışı, proteinüri, glikozüri, aminoasidüri, elektrolit değişiklikleri de eşlik etmektedir (58, 59).

Gentamisin tübüler toksisitesi 2 yönlüdür: 1-) Özellikle proksimal tübül hücreleri olmak üzere tübüler epitelyal hücreleri öldürür. 2-) Öldürücü özelliği olmayan fakat su ve solüt transportuna engel olarak nefropatiyi artırır (60).

Yapılan çalışmalara göre gentamisin tübüler toksisitesi; tübüler epitelyal hücrelerde apoptoz (61- 63) ve nekroz (64) ile olmaktadır. Glomeruller nefronun kimyasal ajanla ilk olarak karşılaştığı yerdir. Gentamisin glomerulda mezengial kontraksiyona neden (65) olarak GFR'yi azaltmaktadır (66, 67). Gentamisin ek olarak mezengial proliferasyonu apoptoz ile paralel olarak artırır (65- 68).

Gentamisin glomerulda önemli derecede morfolojik değişiklikler yaratmamasına rağmen; yüksek doz tedavi rejimlerinde boyutta bir miktar artış olmaktadır. Çember şeklinde, yoğunlukta değişme ve filtrasyon bariyerinde nötrofil infiltrasyonuna bağlı şişme meydana gelmektedir (69). Patofizyolojik önemi belirsiz olmakla birlikte, negatif yüklerin nötralizasyonuna bağlı olarak seçici geçirgenlik bozulur bu da proteinüriye katkıda bulunur (70).

1.1.5. ADROPİN

Adropin; lipid metabolizmasının düzenlenmesine hizmet eden yeni bulunmuş bir hormondur. Bu hormon ilk defa 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından karaciğer ve beyin dokusundan izole edilmiştir (7).

Enerji homeostazisini sürdüren bu hormon Energy Homeostasis Associated Gene (Encho) tarafından kodlanmaktadır. Ve alınan besin miktarı ile regüle edilir. Adropin molekülünün beslenme regülasyonu üzerine düzenleyici etkileri olduğunun kanıtı, Kumar ve arkadaşları tarafından yapılan fare deneyinde kanıtlanmıştır (7).

İlgili deney göstermiştir ki; zayıf, yağ oranı düşük farelerde yüksek yağlı diyetle (HFD) beslenme sonrası, adropin düzeylerinde kontrol grubuna göre hızlı bir artış meydana gelmiştir. Bunun tersine, aç olan farelerde adropin sentezlenmesi kontrol grubuna göre azalmıştır (7). Metabolik stres sonucu sirkülasyonda yükselen adropin değerleri, insülin direncini ve glukoz intoleransını azaltır (7- 9). Serum adropin seviyeleri; yaş ve vücut kitle indeksiyle negatif korelasyon göstermektedir (71).

1.1.5.1 Adropin İmmünoreaktivitesi

Adropinin ilk olarak karaciğer ve beyin dokusunda sentezlendiği bulunmuştur (7). Bu ilk bulgular adropinin karaciğer sinüzoidlerinde, vasküler boşlukta pia materde ve nöron hücrelerinde immünoreaktivitesini sunan, Aydın ve arkadaşları tarafından da onaylanmıştır (72).

Araştırmacılar aynı çalışmada, adropinin vasküler boşluk, nörogial hücre, purkinje hücreleri ve serebellumdaki granüler tabakada immünohistokimyasal etkisini de göstermiştir (72). Adropin immünoreaktivitesi, böbrek dokusunda; glomerul, peritübüler interstisyel hücre ve peritubuler kapillerde; kalpte endokardiyum, miyokardiyum ve epikardiyumda ve pankreas dokusunda da saptanmıştır. Adropin sentezinin karaciğer dokusundaki immünohistokimyasal

sunumu sağlanmıştır (72). Adropin ayrıca sütte, peynir proteininde ve süt ineklerinin plazmasında saptanmıştır (73).

Streptozin ile oluşturulan deneysel diyabetik ratlarda, ilgili dokularda adropin immünoaktivitesinde bir artış tespit edilmiştir (72). Aynı zamanda adropin ekspresyonu umbilikal ven ve koroner endotel hücrelerde de gösterilmiştir (74).

1.1.5.2. Adropinin Genel Etkileri

Tablo 5. Adropinin genel etkileri (75)

NİTRİK OKSİT BİYOAKTİVİTESİNİ DÜZENLER.

LİPOJENİK GEN EKSPRESYONUNU AZALTIR.

DİSLİPİDEMİ VE HEPATOSTEATOZU AZALTIR.

BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSINI AZALTIR.

İNSÜLİN DİRENCİNİ AZALTIR.

ENERJİ HOMEOSTAZİSİNİ DÜZENLER.

Adropinin insan fizyolojisi üzerine etkileri net bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada bayanlarda diyetle aşırı yağ tüketilmesi ile plazma adropin konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (76).

Aşağıda bu regülatör molekülün yapısı ve terminolojisi açıklaması detaylandırılmıştır.

1.1.5.3. Adropinin Yapısı Ve Terminolojisi

Adropin terminolojisi, 2 latin kökenli kelimenin ilk üç harfi birleştirilerek elde edilmiştir: Kelimelerden ilki Adura olup ateşe vermek anlamına gelmektedir. İkinci kelime ise, pinquis olup; katı ya da sıvı yağlar anlamındadır. Adropin; (Encho) şeklinde sembolize edilen Energy Homeostasis Associated Gene tarafından kodlanmaktadır (7). Adropin 76 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı yaklaşık 4500 dalton (Da) olan bir hormondur. İnsan, fare ve sıçan adropin aminoasit dizileri %100 özdeştir.

Periferal dokulardan sentezlenen proteinlerin lipid metabolizma düzenlenmesinde, insülinin hedef hücrelerinde anahtar rol oynadığı bilindiği gibi, adropin de, lipid ve glikoz metabolizmasını düzenleyerek, hiperinsülinemi ilişkili obezite ve hepatosteatoza karşı koruyucu etki sergilemektedir (7, 9, 79).

Bu durum adropin adlı peptit yapılı molekülün, insülin duyarlılığını korumadaki önemini açıkça göstermektedir (7, 79). Kumar ve ark'nın (7) çalışmasına göre, diyet bağımlı obezitesi olan ratlarda sistemik adropin yönetimi hepatosteatozu azaltmaktadır.

2010 yılında Lovren ve ark. (74) tarafından yapılan çalışmada; adropin ile muamele edilmiş endotelial hücrelerinde, büyük bir proliferasyon, migrasyon ve daha az geçirgenlik gösteren kapiller benzeri tüp formasyonu saptanmıştır. Aynı zamanda tümör nekroz faktör alfa (TNF-ALFA) ile indüklenmiş apoptoz tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada çalışmacılar; adropinin endoteli korumada potansiyel etkili olduğu görüşünü savunmuşlardır. Adropinin bu işlevini muhtemelen; vasküler endotelial growth faktör (VEGF), reseptör 2 (VEGFR2) ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz yolağı ve VEGFR2 fosfoditil inositol 3 kinaz yolağı üzerinden endotelial NO sentaz upregülasyonu sonucu oluştuğunu varsaymışlardır (74).

Bir başka çalışmada gösterilmiştir ki; farelerde yaşam boyu kalori kısıtlaması; hepatic yağ metabolizmasında yeniden programlanmaya ve metabolik adaptasyona sebep olmaktadır (80). Bu metabolik adaptasyonun lipoliz ve ketogenezi arttırırken, lipogenezi azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmada adropinin lipoliz yapıcı etkisi vurgulanmıştır. Yaşam boyu adropin seviyesinin yüksek seyretmesi yaşa bağlı karaciğer yağlanmasını azaltmıştır (80).

Başka bir çalışmada ise; streptozosin ile deneysel diyabet yapılan ratlarda; beyin, serebellum, böbrek, kalp, karaciğer ve pankreas dokularındaki adropin değişiklikleri incelenmiştir (72). Bu çalışma göstermiştir ki; diyabetik ratlarda daha fazla adropin sentezi meydana gelmiştir. Bu çalışmaya göre adropin seviyeleri azalan bir şekilde: pankreas>karaciğer>böbrek>kalp>beyin>serebellar doku şeklinde olmuştur (72). Başka bir çalışmada ise maymunlara verilen balık yağı ile fruktoz ile indüklenen metabolik moleküllerde artış (ApoC3, ApoE) ve adropin düzeylerinin düşüşünde engellenme görülmüştür (79).

Lovren ve ark'nın (74) yaptığı çalışmada, adropin kardiyak koruyucu etkileri araştırılmış. Endotelial fonksiyonları düzelterek potansiyel bir kardiyak koruyucu etkisi saptanmıştır. Aynı zamanda adropinin, sinir sistemi gelişim için de mevcut etkileri saptanmıştır (7, 81).

Adropin ile yapılan bir insan çalışması; Lian ve ark. (82) tarafından yapılan 56 kalp hastası (KH), 20 sağlıklı insanla yapılmış bir çalışmaydı. Bu kalp hastası olan hastalar New York kalsifikasyonuna göre 4 gruba ayrılmıştı. Ve bu hastaların plazma adropin seviyeleri Elisa yöntemi ile ölçülmüştür. Bu çalışmanın raporlarına göre; plazma adropin seviyeleri kalp yetmezliğinin şiddetinin artmasına göre artış göstermektedir. Buna karşılık, adropin seviyeleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Lian ve ark. (82) çalışma sonunda kalp yetersizliğinde adropinin aşırı salınımının hastalığın patogeneğinde rol oynadığını ileri sürmüştüler.

Bu çalışmadan sonra yapılan bir çalışmada; Roux-en-Y gastrik by-pass sonrası takibe alınan hastaların plazma adropin seviyeleri ölçülmüştür. Bu çalışmada ise operasyon sonrası hastaların plazma adropin seviyelerinde artış saptanmıştır. Bu artış ameliyat sonrası 3. ayda pik seviyesine ulaşmıştır (77). Bu çalışmada gösterilmiştir ki düşük plazma adropin seviyeleri; farelerde olduğu gibi artmış insülin rezisansı ile ilişkilidir (7, 83).

Yine bir çalışmada; 20 gestasyonel diyabetli gebe ile 20 sağlıklı gebenin, serum ve kord kanları adropin düzeyi ölçümü yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada; gestasyonel diyabetli olan gebelerin adropin düzeyi ölçümleri sağlıklı gebelere göre düşük saptanmıştır (8). Bu çalışmada, adropinin diyabetis mellitus etyopatogeneğinde rolü olabileceği öne sürülmüştür.

Diğer bir çalışmada; anne sütünde ölçülen plazma adropin seviyeleri ise; sağlıklı annelerin kolostrumunda ölçülen adropin seviyesi, olgun süt seviyesine göre daha yüksek saptanmıştır. Gestasyonel diyabeti olan annelerin sütünde ise daha düşük titrede adropin seviyesi saptanmıştır (84). Bu çalışmada, anne sütündeki adropin seviyeleri ile aynı annelerin serum adropin ölçümleri birbiri ile orantılı bulunmuştur (85).

Wu ve ark. (86) 392 hastanın bulunduğu bir çalışmada, adropin seviyelerinin koroner ateroskleroz ile uyumlu olduğunu tip 2 diyabeti olan ve diyabet olmayan hastalarda tespit etmişler. Bu çalışmada otörler düşük adropin seviyelerinin koroner ateroskleroz için yeni bir belirleyici olabileceğini öne sürmüştü.

Topuz ve ark. (87) 92 tip 2 diyabetis mellitus hastasının olduğu bir çalışmada, endotelyal disfonksiyonu ve akım aracılı dilatasyon değerlendirmiştir. Ve endotelyal disfonksiyon olan ve olmayan gruplarda plazma adropin seviyelerini ölçmüşler. Araştırmacılar plazma adropin seviyeleri ile akım bağımlı dilatasyon arasında pozitif korelasyonu saptamıştır (87). Bu sonuçlara göre otörler plazma adropin seviyelerinin, endotelyal disfonksiyonu ölçebilecek bir biomarker olabileceğini öne sürmüştür (87) Ayrıca son zamanlarda alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması olanlarda (NAYKH) serum adropin seviyeleri; non alkolik yağlı karaciğeri olmayanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır (88).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları tarafından; Kasım 2015 tarihinde Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Fırat Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri biriminden TF.15.31 proje numarasıyla onay alınmış ve gerekli maddi destek sağlanmıştır.

2.1. Deney Hayvanları

Çalışmada 221-327 gr ağırlığında 28 adet wistar albino cinsi dişi rat kullanılmıştır. Ratlar 23 ± 2 °C oda ısısında 12 saat ışık (7: 00-19: 00) ve 12 saat karanlıkta (19: 00-7: 00) tutulup özel olarak yaptırılan kafeslerde beslenmiştir. Yemler; çelik kaplarda, su ise; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verilmiştir.

Bütün gruplardaki hayvanlar deneye başlanmadan önce tartılmış ve çalışma bitiminde vücut ağırlıkları tekrar tartılmıştır. Gruplarda bulunan bütün ratlar aynı ortamda gözetim altında tutulmuş olup hayvanlara su verilip, yiyecek alımları sağlanmış ve hayvanların günlük olarak altları temizlenerek bakımları yapılmıştır.

2.2. Çalışma grupları

Grup I (n=7): Kontrol Grubu: Herhangi bir enjeksiyon yapılmadı

Grup II (n=7): Adropin Grubu: Ratlara hergün 5pmol/kg/gün adropin intraperitoneal enjeksiyon şeklinde yapıldı.10. günde sakrifasyon uygulandı.

Grup III (n=7): Gentamisin Grubu: Ratlara hergün 100mg/kg/gün gentamisin intraperitoneal enjeksiyon şeklinde yapıldı.10. günde sakrifasyon uygulandı.

Grup IV (n=7): Adropin+Gentamisin Grubu: Ratlara hergün 5pmol/kg/gün adropin ve 100mg/kg/gün gentamisin intraperitoneal enjeksiyon şeklinde eş zamanlı yapıldı.10. günde sakrifasyon uygulandı.

Çalışmamızda hiç rat kaybı yaşanmadı.

2.3. Nefropati Oluşumu

Deney hayvanları tartım işlemi tamamlandıktan sonra ratlara gentamisin %0.9 luk NaCl solüsyonunda çözüldükten sonra intraperitoneal olarak uygulandı.

2.4. Adropin Uygulanması

Adropin molekülü, soğuk zincir korunarak tedarik edildikten sonra üretici firmanın önerdiği şekilde çözülerek ratlara 5 pmol/kg dozundan intraperitoneal yolla toplam dokuz kez olacak şekilde verildi.

2.5. Sakrifasyon

Deney protokolü tamamlandıktan sonra gruplardaki sakrifasyon uygulanarak anestezi altında dekapite edildi. Abdominal boşluğu açılan ratların böbrek dokuları çıkarılarak uygun fiksatiflerle tespit edilip ardından histopatolojik, immünohistokimyasal ve immünolojik incelemeler için böbrek doku örnekleri ve biyokimyasal incelemeler için kan örnekleri alındı.

2.6. Örneklerin Hazırlanması Ve Saklanması

Steril cerrahi araçlarla dekapite edilen ratlardan alınan plazma ve serum numuleri; yapılacak olan analizler için sırasıyla aprotininli tüplere ve biyokimya tüplerine konuldu. Alınan kanlar 4000 rpm de 5 dk santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Bu numuler numaralandırılmış bir şekilde eppendorf tüplerine yerleştirildi. Aprotininli tüplere alınan serum örnekleri ELİSA çalışması için ayrıldı. Ve tüm numuler çalışma gününe kadar -80 °C 'de saklandı. ELİSA çalışmalarında kullanılma üzere ratların alınan böbrek dokular fosfat tamponu içeren çözültiden geçirilip kan artıklarında arındırıldıktan sonra hızlıca donduruldu. Çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

2.7. Dokuların Homojenizasyonu

Çalışmaya başlamadan önce dört grup için toplamda 28 adet eppendorf tüpleri ayrı ayrı numaralandırıldı. Daha sonra bu numaralandırılmış eppendorf tüplerine 900 ml fosfat tamponu koyuldu. Dört gruba ait dokular; -80 °C'den alındıktan sonra her bir ratın böbrek dokusu 100 mg olacak şekilde tartıldı. Kesilen bu dokular steril bistüriler ile ince parçalara şekline getirildikten sonra eppendorf tüplerine yerleştirildi. Bunların üzerine de 100 mikrolitre 0,5 mm zirconyum oksit boncukları konuldu. Hazırlanan numuneler Bullet Blender homojenizasyon cihazında cihazın hızı 8 olacak şekilde 3 dakika işleme alındı. 3 dakika sonunda yeterli homojenizasyon olmadığı düşünülerek, cihazın hızı 9 olacak şekilde 3 dakika daha işleme alındı. süre sonunda cihazdan alınan örnekler +4 °C'de 10000 rpm'de 10

dakika santrifüj edildi. Süpernatantlar sırası ile ependorflarına alındı ve ELİSA çalışması için kullanıldı.

2.8. Laboratuvar İncelemeleri

2.8.1. Biyokimyasal Parametlerin Ölçülmesi

Rutin biyokimyasal analizle Fırat Üniversitesi Hastanesi merkez laboratuvarında gerçekleştirildi. serum üre ve serum kreatinin değerleri çalışıldı.

2.8.2. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) Yönteminin Temel Prensipli Ve Örneklerin Değerlendirilmesi

ELİSA; serum, plazma, idrar, tükürük, perikard, periton sıvısı gibi vücut sıvılarında ve doku homojenizatlarında antijenik yapıda olan yada bir nedenle antijenik yapı kazandırılan biyolojik materyallerin seviye tespiti için kullanılan bir yöntemdir. Elisanın asıl prensibi antijen antikor etkileşimine bağlı olarak oluşabilen bir reaksiyondur. Bu reaksiyon elisa okuyucusu bir cihaz tarafından değerlendirilmektedir.

2.8.3. Yehua ELISA Çalışması

Ratlardan sağlanan serum ve doku süpernatantların -80 °C'den çıkartıldıktan sonra, YEHUA marka ELİSA kiti ile çalışılmıştır.

2.9. Histopatolojik İncelemeler (immünohistokimya)

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antijen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 7+5 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block , TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanana dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilüe edilen adropin primary antibody (Rabbit polyclonal Anti-Adropin antibody, ab12800 Abcam, Cambridge, UK) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi.

Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solusyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Negatif kontrol için Rabbit IgG kullanıldı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295). Skala bar: 20µm.

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <25, 0.4: 26-50, 0.6: 51-75, 0.9: 76-100) ve şiddeti (0:yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu. Histoskor= yaygınlık x şiddet

Elde edilen veriler ortalama ± standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. One-way ANOVA ve posthoc tukey testi ile yapıldı. p<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

2.10 TUNEL Metodu

Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit (Chemicon, cat no: S7101, USA) kullanılarak apoptoza giden hücreler belirlendi. Boyama metodu aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 6). Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Leica DM500) incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı. TUNEL boyamanın değerlendirilmesinde Harris hematoksilen ile maviye boyanmış çekirdekler normal, kahverengi nükleer boyanma gösteren hücreler apoptotik olarak değerlendirildi. Kesitlerde 10'luk büyütmede rastgele seçilen alanlarda, normal ve apoptotik en az

500 hücre sayıldı. Apoptotik hücrelerin, toplam (normal + apoptotik) hücrelere oranlanması ile Apoptotik indeks (AI)'i hesaplandı.

Tablo 6. TUNEL boyama prosedürü

İşlem	Süre
1 60°C etüv	Bir gece
2 Xylol	3X15 dakika
3 %100, %96, %80, %70 etil alkol	3'er dakika
4 PBS	5 dakika
5 Kesitlerin çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizilir.
6 1:500 dilüsyondaki Protinaz K solüsyonu	20 dakika
7 PBS	3X5 dakika
8 Endojen peroksidaz blokajı (% 3 H ₂ O ₂)	3 dakika
9 PBS	3X5 dakika
10 Equilibration tampon solüsyonu	10 dakika
11 Çalışma solüsyonu (%70 µl Reaction Buffer + %30 TdT Enzyme) 37°C'de	60 dakika
12 Stop/Wash Buffer (2ml) +Distile su (68ml) Oda sıcaklığında	10 dakika
13 Anti-Digoxigenin-Peroxidase	30 dakika
14 PBS	3X5 dakika
15 DAB Dilution Buffer + DAB Substrate	5-10 dakika
16 PBS	3X5 dakika
17 Distile su	5 dakika
18 Harris hematoksilen	1-5 dakika
19 Distile su	5 dakika
20 %80, %96 ve %100 etil alkol	1'er dakika
21 Xylol	2X5 dakika
22 Kapatma medyumunu kullanılarak lamel ile kapatma.

2.11. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmamızda bütün istatistiksel verile SPSS for Windows version 21.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası değerlendirme için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Post-hoc değerlendirme için Tukey's testi uygulandı. Ayrıca gruplar arası ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Gentamisin ile nefropati oluşturduğumuz çalışmamızda, çalışma suresince rat kaybı yaşanmadı. Çalışmamızda elde edilen vucut ağırlığı değişimi, serum creatinin ve serum üre düzeyi, serum ve doku düzeyinde ELİSA yöntemi ile llen Adropin düzeyleri, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelerden elde edilen bulgular aşağıda verilmiştir:

3.1. VÜCUT AğIRLIğI DEğIşİMİ

Çalışmada 221-327 gr ağırlığı arasında winstar albino cinsi ratlar kullanılmıştır. 4 grup olacak şekilde gruplandırılan ratlar homojen olarak dağıtılmıştır. Çalışmaya dahil edilen ratların ortalama ağırlıkları 276 gr'dır. Çalışmamızın başlangıcında homojen dağılımına dikkat ederek seçtiğimiz grupların, birbiri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ANOVA testi ile saptandı. (P>0,05)

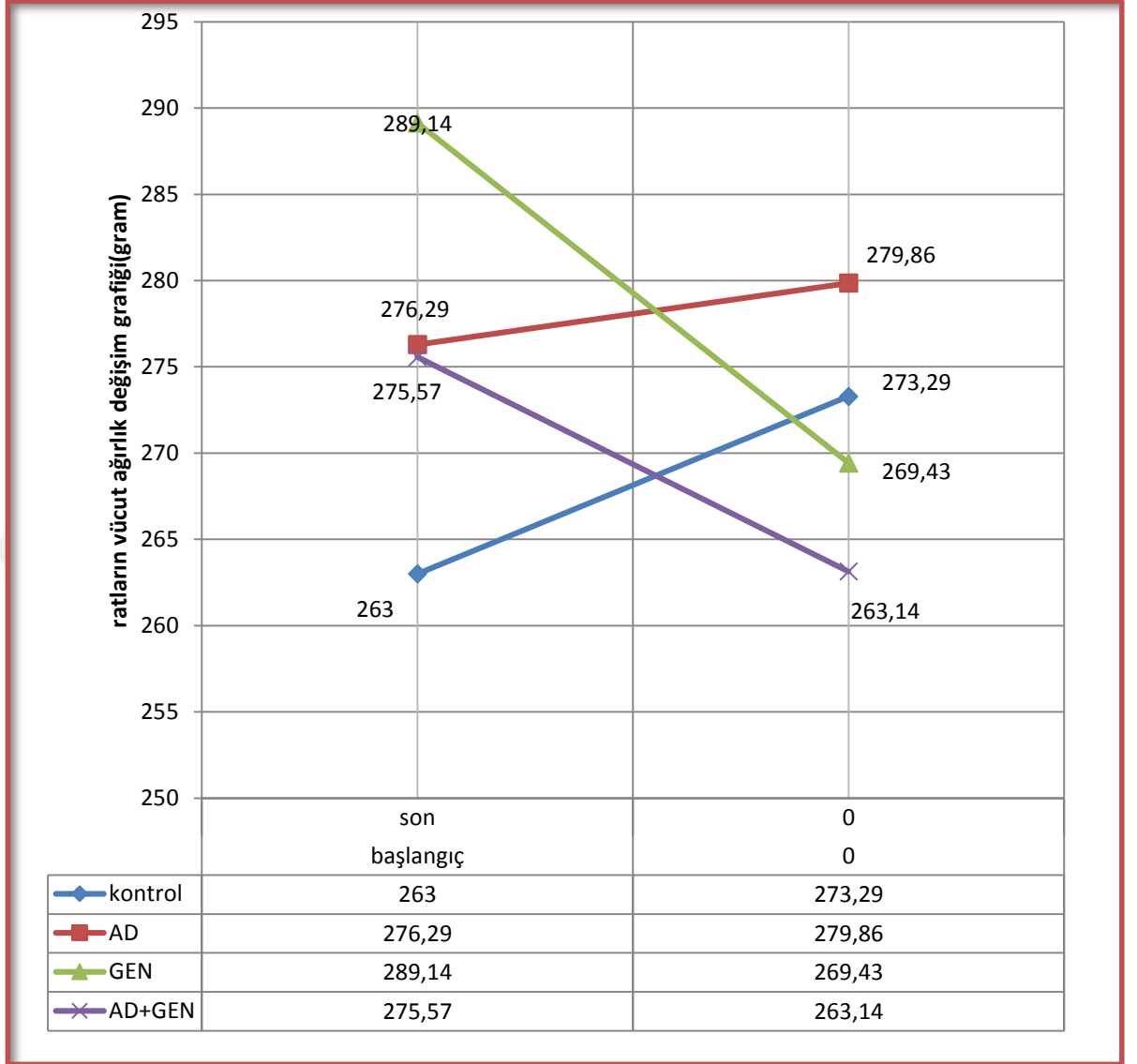
Çalışma tamamlandığında; yani 10. gün sonunda yapılan ağırlık ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise, kontrol ve adropin grubunda ağırlık artışı; gentamisin ve adropin+gentamisin grubunda ağırlık azalması tespit edildi. Kontrol grubunun çalışma sonundaki ağırlığı ile çalışma başlangıcındaki ağırlığı arasında $10,3\pm 8,4$ olacak şekilde yaklaşık %4 lk bir ağırlık artışı tespit edildi ki bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$) Adropin grubunda ise yaklaşık 3,6 gramlık bir artış saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlam tespit edilmedi. ($p>0,05$)

Gentamisin grubunda ise başlangıç ağırlığına göre $19,7\pm 10,1$ gramlık bir azalma tespit edildi. Başlangıç vücut ağırlığına göre yaklaşık %7 kadar vücut ağırlığı kaybı saptandı. Bu değer kaybı istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$)

Adropin+gentamisin verilen grupta da ağırlık kaybı saptandı. Başlangıç ağırlığına göre yaklaşık %4,5 kadar olacak şekilde vücut ağırlığı kaybı tespit edildi. ($12,4\pm 8,5$) Bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,05$)

Tablo 7. Çalışmanın başlangıç, bitiş ağırlıkları ve grup içi değişimleri

Parametreler	Gruplar				--P--
	Kontrol	Adropin	gentamisin	Adropin+gentamisin	
Başlangıç Ağırlığı, gr	263,00±25,21	276,29±30,74	289,14±28,31	275,57±16,89	0,332
Bitiş Ağırlığı, gr	273,29±31,32	279,86±35,55	269,43±23,77	263,14±15,11	0,718
Grup içi değişim, gr*	-10,286±8,460	-3,571±6,528	19,714±10,095	12,429±8,482	
--P--	0,018	0,198	0,002	0,008	



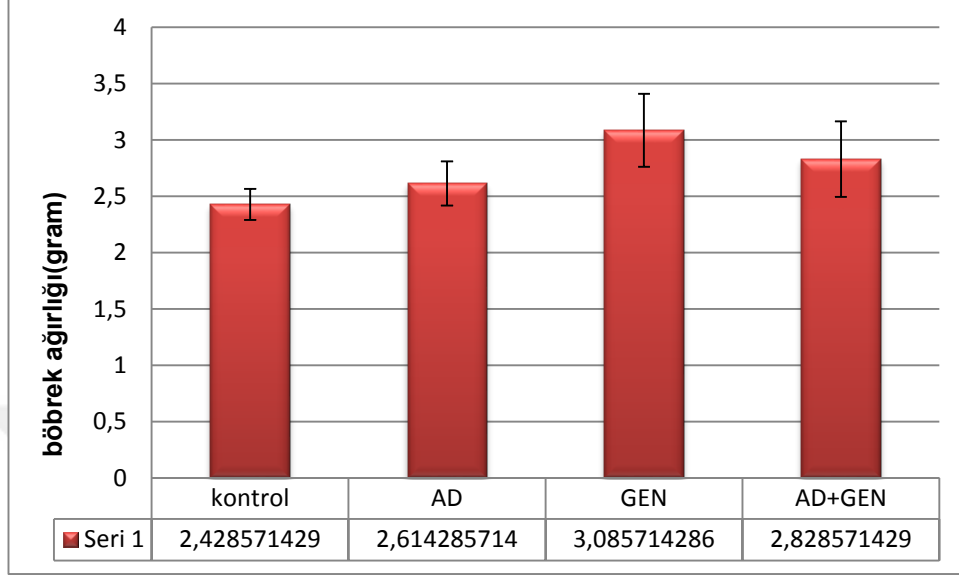
Şekil 5. Grupların ortalama ağırlık değişimi

Tablo 8. Çalışma sonunda gruplar arası ölçüm değerleri karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar				--P--
	Kontrol	Adropin	Gentamisin	Adropin+gentamisin	
Böbrek ağırlığı (gr)	2,43±0,138	2,61±0,195	3,08±0,323	2,82±0,335	0,001
Doku ölçümü(pg/ml)	elisa 7830,45±697,76	8374,97±484,49	6330,43±2058,90	8236,15±586,35	0,011
Serum ölçümü(pg/ml)	elisa 547,44±133,61	616,68±65,59	427,93±79,69	570,36±135,62	0,022
Serum üre düzeyi ölçümü(mg/dl)	60,57±4,23	56,42±4,96	153,42±105,56	130,85±113,65	0,0001
Serum kreatinin ölçümü(mg/dl)	0,30±,043	0,26±0,18	1,33±1,05	1,22±1,08	0,0001

3.2. Böbrek Ağırlıkları

Çalışmada mevcut olan 4 grubun böbrek ağırlıkları ortalamasını ve gruplar arasındaki değişiklikler Şekil 6'da gösterilmiştir.



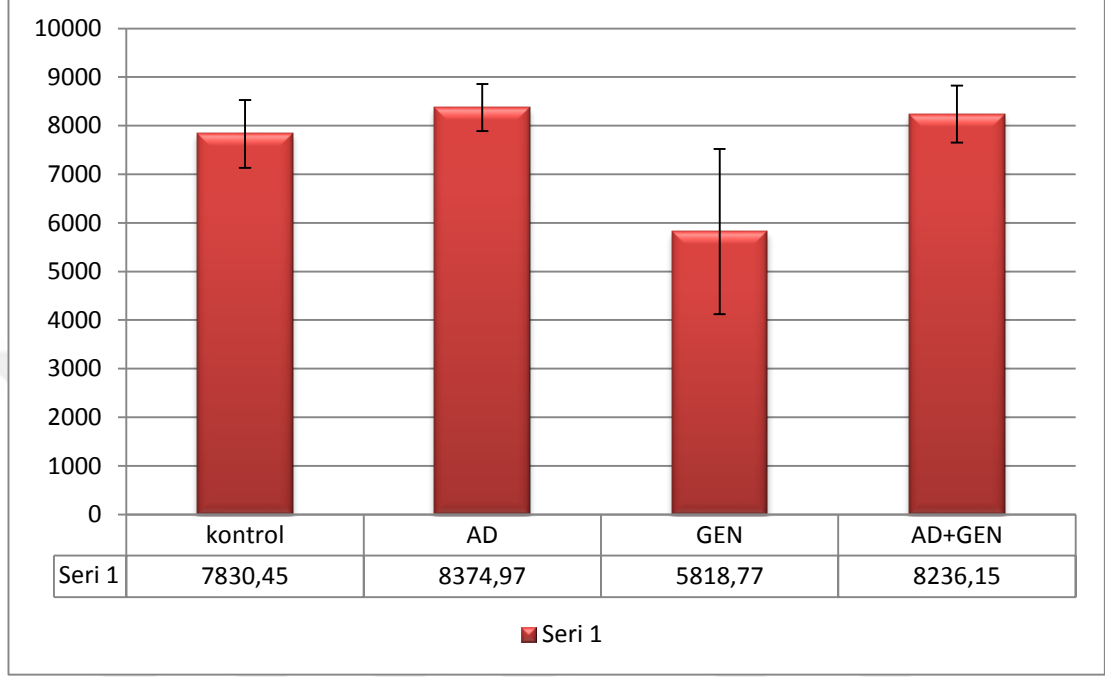
Şekil 6. Grupların ortalama böbrek ağırlıkları

Kontrol grubu ile ($2,43 \pm 0,139$) adropin grubu ($2,61 \pm 0,196$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p > 0,05$) Gentamisin grubunda ise böbrek ağırlıkları ortalaması $3,08 \pm 0,324$ tespit edilmiş olup, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. ($p < 0,05$). Adropin+ gentamisin verilen grubun böbrek ağırlık ortalaması $2,83 \pm 0,335$ olarak tespit edilmiş olup, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. ($p < 0,05$)

Adropin+gentamisin verilen grup ($2,83 \pm 0,335$) ile gentamisin ($3,08 \pm 0,324$) verilen grup arasında karşılaştırma yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. ($p > 0,05$) Adropin verilen grup ($2,61 \pm 0,196$) ile gentamisin ($3,08 \pm 0,324$) verilen grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p > 0,05$)

3.3. Doku Elisa Ölçümü

Çalışmada mevcut olan 4 grubun ELISA yöntemi ile doku düzeyinde Adropin ölçümü ortalamasını ve gruplar arasındaki değişiklikleri gösteren Şekil 7 aşağıda verilmiştir.

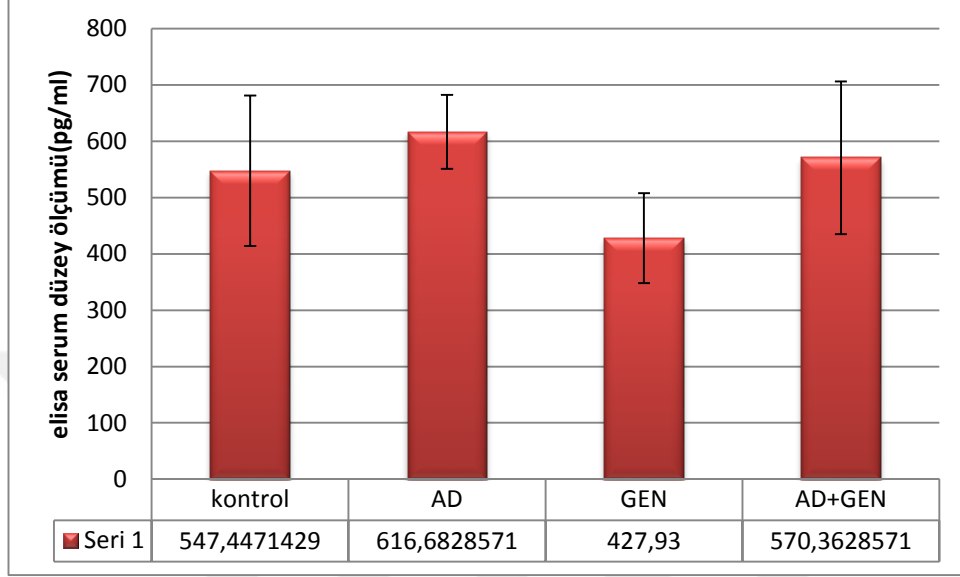


Şekil 7. Doku adropin düzeyi elisa ölçümleri ortalaması

Dokuda adropin düzeyleri bakıldığında; kontrol grubunda doku adropin düzeyi ortalaması $7830,45 \pm 697,76$ olup adropin grubunda $8374,97 \pm 484,49$ gentamisin grubunda $5818,77 \pm 1699,36$ adropin+gentamisin grubunda ise ortalama değer $8236,15 \pm 586,35$ olarak saptanmıştır. Doku adropin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile adropin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile gentamisin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0.05$) Kontrol grubu ile adropin+gentamisin grubu arası fark istatistiksel olarak anlamsızdır. ($p > 0.05$) Adropin ile gentamisin arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0.05$) Adropin grubu ile adropin+gentamisin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. ($p > 0.05$) Gentamisin grubu ile adropin+gentamisin grubu arasındaki fark anlamlıdır. ($p < 0.05$)

3.4. Serum Elisa Ölçümü

Çalışmada mevcut olan 4 grubun ELISA yöntemi ile serum düzeyinde Adropin ölçümü ortalamasını ve gruplar arasındaki değişiklikleri gösteren Şekil 8 aşağıda verilmiştir.



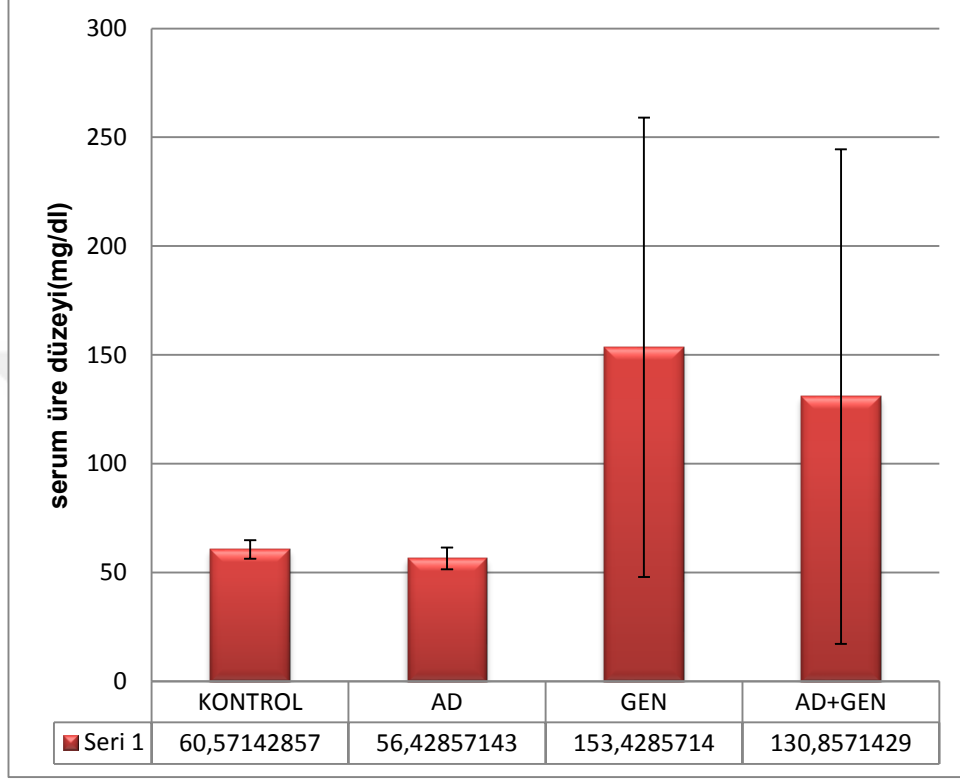
Şekil 8. Serum adropin düzeyleri elisa ölçüm ortalaması

Kontrol grubuna ($547,5 \pm 133,6$) göre Adropin verilen ($616,7 \pm 65,6$) ve Adropin+Gentamisin verilen ($570,4 \pm 135,6$) gruplarda serum adropin düzeyi ölçümü daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamı tespit edilmemiştir. ($p > 0,05$) Gentamisin verilen grupta ($427,9 \pm 79,7$) serum adropin ölçümü, kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Ancak bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamı saptanmamıştır.

Adropin grubu ile gentamisin grubu arasında, Elisa yöntemi ile serum adropin ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. ($p < 0,05$)

3.5. Serum Üre Düzeyi

Çalışmada mevcut olan 4 grubun, çalışılan biyokimyasal parametrelerinden serum üre ölçümünün(mg/dl) ortalamasını ve gruplar arasındaki değişimini gösteren Şekil 9 aşağıda verilmiştir.



Şekil 9. Grupların serum üre düzey ölçüm ortalaması

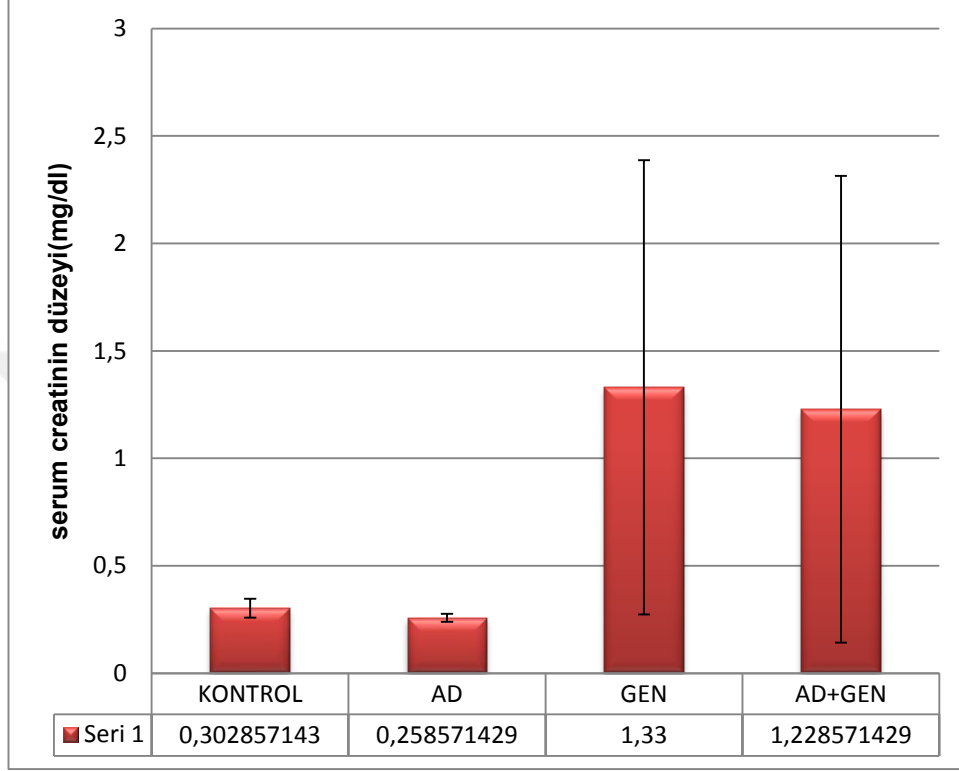
Serum üre düzeyleri, Kontrol grubuna göre ($60,57 \pm 4,24$), Adropin verilen grupta ($56,43 \pm 4,96$) daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p > 0,05$).

Gentamisin verilen grup ($153,43 \pm 105,57$) ile Adropin+Gentamisin verilen ($130,86 \pm 113,66$) gruplarda serum üre düzeyi, adropin grubuna göre ($56,43 \pm 4,96$) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit edilmiştir. ($p < 0,05$).

Yine benzer şekilde; Gentamisin verilen grup ($153,43 \pm 105,57$) ile Adropin+Gentamisin verilen ($130,86 \pm 113,66$) gruplarda serum üre düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit edilmiştir. ($p < 0,05$). Buna karşılık Adropin+Gentamisin verilen ($130,86 \pm 113,66$) grupta serum üre düzeyi ölçümü, Gentamisin verilen gruba göre ($153,43 \pm 105,57$) daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamı yoktur. ($p > 0,05$)

3.6. Serum Creatinin Düzeyi

Çalışmada mevcut olan 4 grubun, çalışılan biyokimyasal parametrelerinden serum creatinin ölçümünün(mg/dl) ortalamasını ve gruplar arasındaki değişimini gösteren Şekil 10 aşağıda verilmiştir.



Şekil 10. Gurupların serum kreatinin düzey ölçüm ortalaması

Serum creatinin düzeyleri, Kontrol grubuna göre ($0,30\pm 0,04$), Adropin verilen grupta ($0,26\pm 0,02$) daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0,05$).

Gentamisin verilen grup ($1,33\pm 1,07$) ile Adropin+Gentamisin verilen ($1,23\pm 1,08$) gruplarda serum creatinin düzeyi, adropin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit edilmiştir. ($p<0,05$).

Yine benzer şekilde; Gentamisin verilen grup ($1,33\pm 1,07$) ile Adropin+Gentamisin verilen ($1,23\pm 1,08$) gruplarda serum creatinin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit edilmiştir. ($p<0,05$) Buna karşılık Adropin+Gentamisin verilen ($1,23\pm 1,08$) grupta serum creatinin düzeyi ölçümü, Gentamisin verilen gruba göre ($1,33\pm 1,07$) daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı yoktur. ($p>0,05$)

3.7. Serum İmmünohistokimyasal Bulgular (Adropin İmmünreaktivitesi)

Adropin immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; Adropin immünreaktivitesi böbrek dokusunda glomerüllerde (siyah ok) gözlemlendi.

Böbrek dokusunda Adropin immünreaktivitesi; Kontrol (Şekil 11) ve Adropin (Şekil 12) gruplarında benzerdi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Adropin immünreaktivitesi Gentamisin grubunda (Şekil 13) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış bulundu. ($p<0.05$) Gentamisin grubuyla kıyaslandığında ise adropin immünreaktivitesi Gentamisin + adropin grubunda (Şekil 14) belirgin olarak artmıştı ($p<0.05$) ve kontrole yakın gözlemlendi.

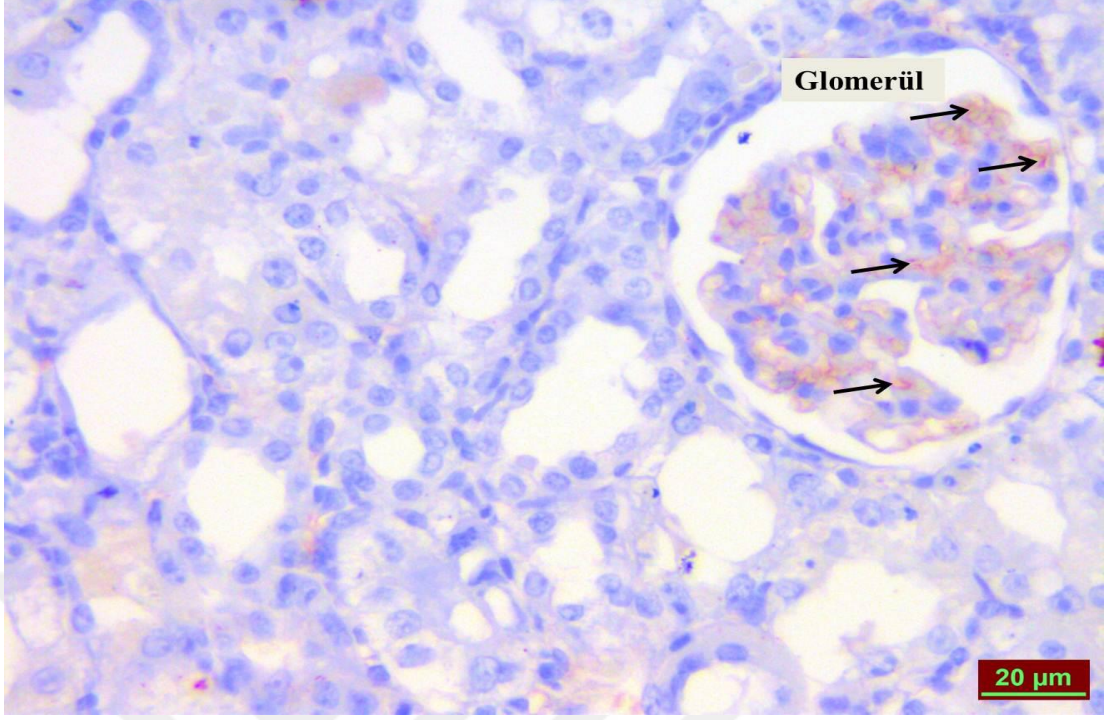
Tablo 9. Adropin histoskor

GRUP	Histoskor
Kontrol	1.31±0.39
Adropin	1.41±0.77
Gentamisin	0.21±0.07 ^a
Gentamisin + adropin	1.20±0.75 ^b

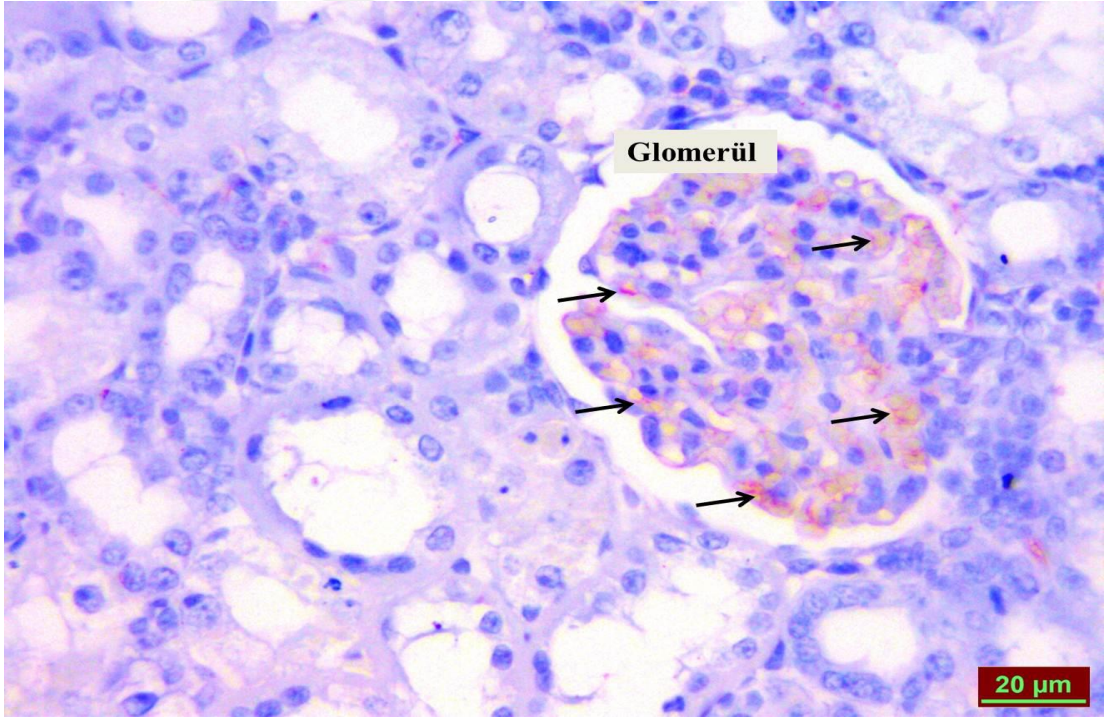
Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

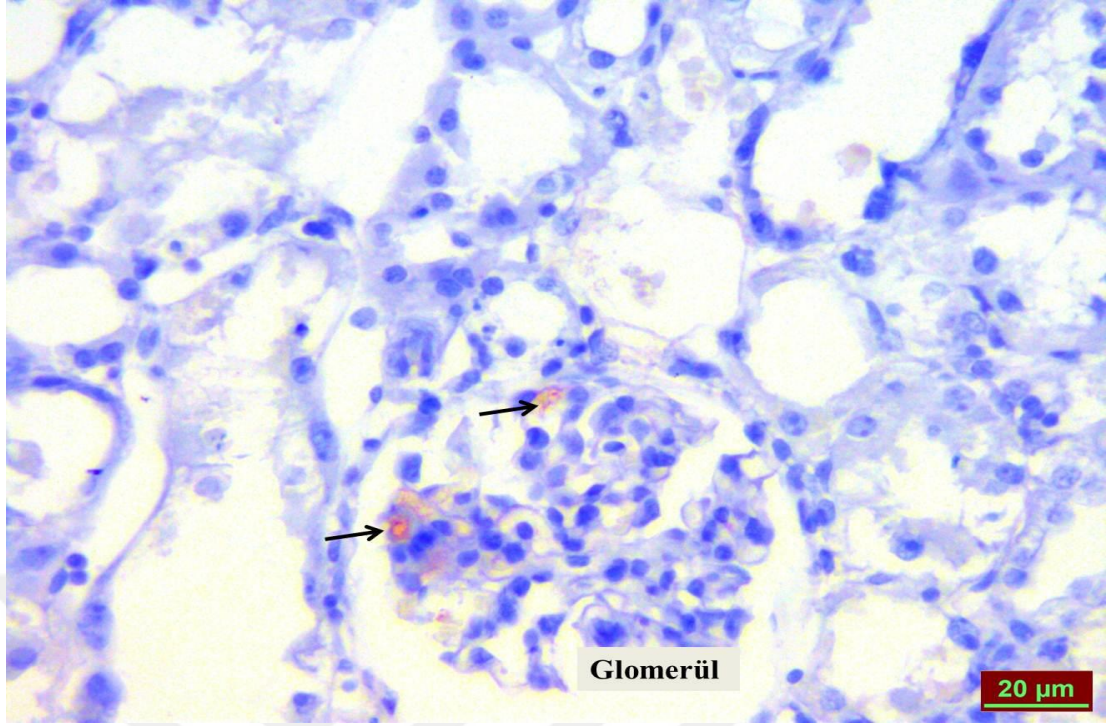
^b Gentamisin grubuna göre karşılaştırıldığında, ($p<0.05$).



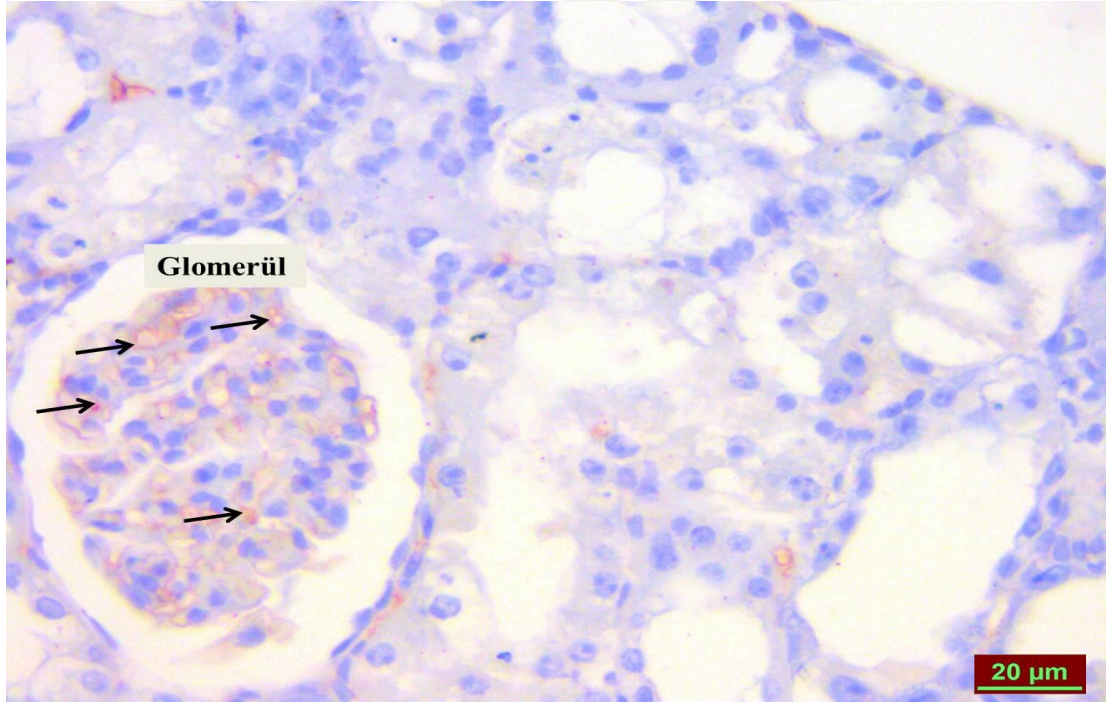
Şekil 11. Kontrol grubuna ait böbrek dokusunda adropin immünreaktivitesi



Şekil 12. Adropin grubuna ait böbrek dokusunda adropin immünreaktivitesi



Şekil 13. Gentamisin grubuna ait böbrek dokusunda adropin immünreaktivitesi



Şekil 14. Gentamisin + Adropin grubunun böbrek dokusu adropin immünreaktivitesi

3.8. TUNEL Bulguları

Apoptotik hücrelerin belirlenmesi için yapılan TUNEL boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; TUNEL pozitifliği böbrekte tübül hücrelerinde (siyak ok) gözlemlendi.

Böbrek dokusunda TUNEL pozitifliği; Kontrol (Şekil 15) ve Adropin (Şekil 16) gruplarında benzerdi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TUNEL pozitifliği Gentamisin grubunda (Şekil 17) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış bulundu. ($p<0.05$) Gentamisin grubuyla kıyaslandığında ise TUNEL pozitifliği Gentamisin + adropin grubunda (Şekil 18) belirgin olarak azalmıştı ($p<0.05$) ve kontrole yakın gözlemlendi.

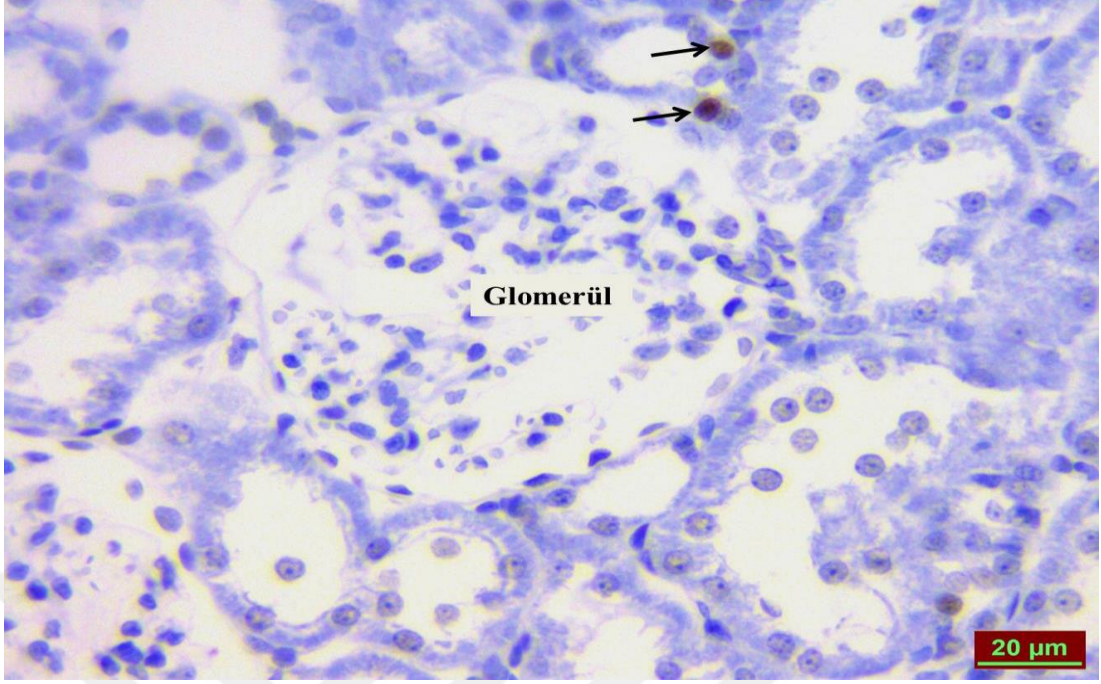
Tablo 10. Apoptotik indeks (%)

GRUP	Apoptotik indeks (%)
Kontrol	2.33±1.03
Adropin	2.83±1.83
Gentamisin	12.16±2.92 ^a
Gentamisin + adropin	2.50±0.83 ^b

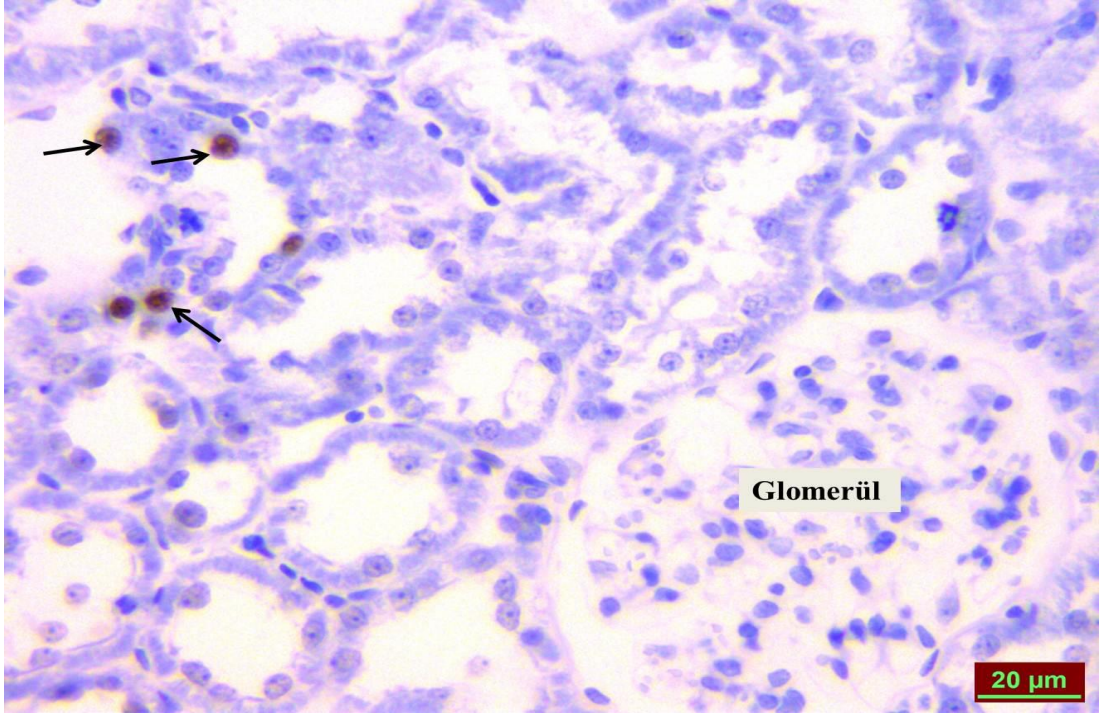
Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

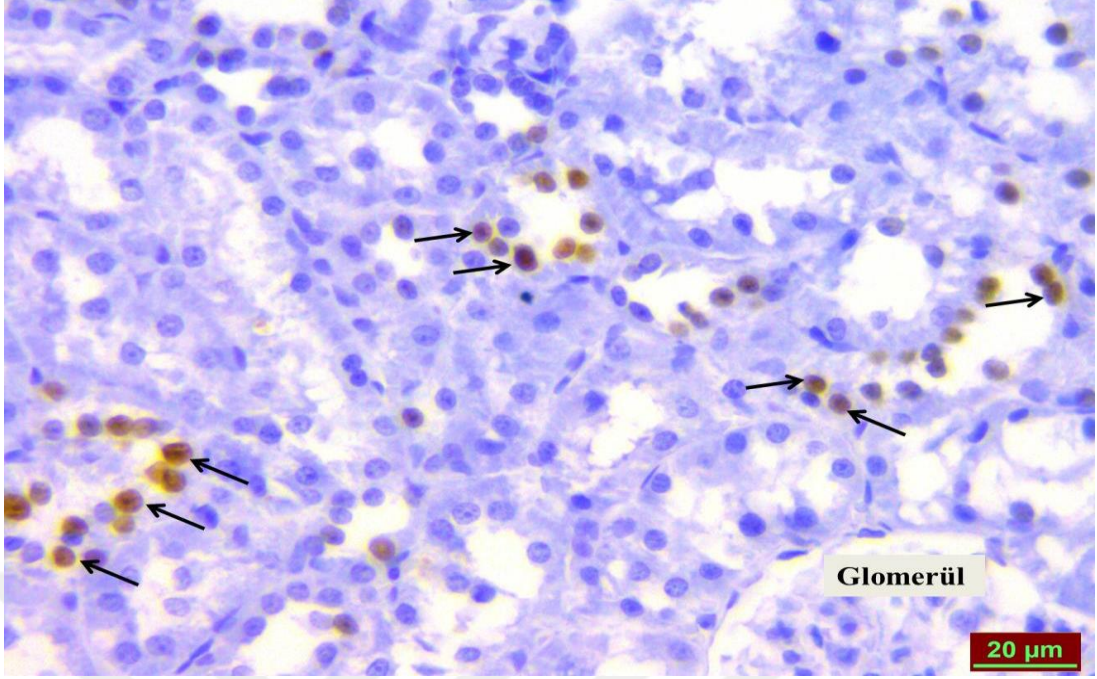
^b Gentamisin grubuna göre karşılaştırıldığında, ($p<0.05$).



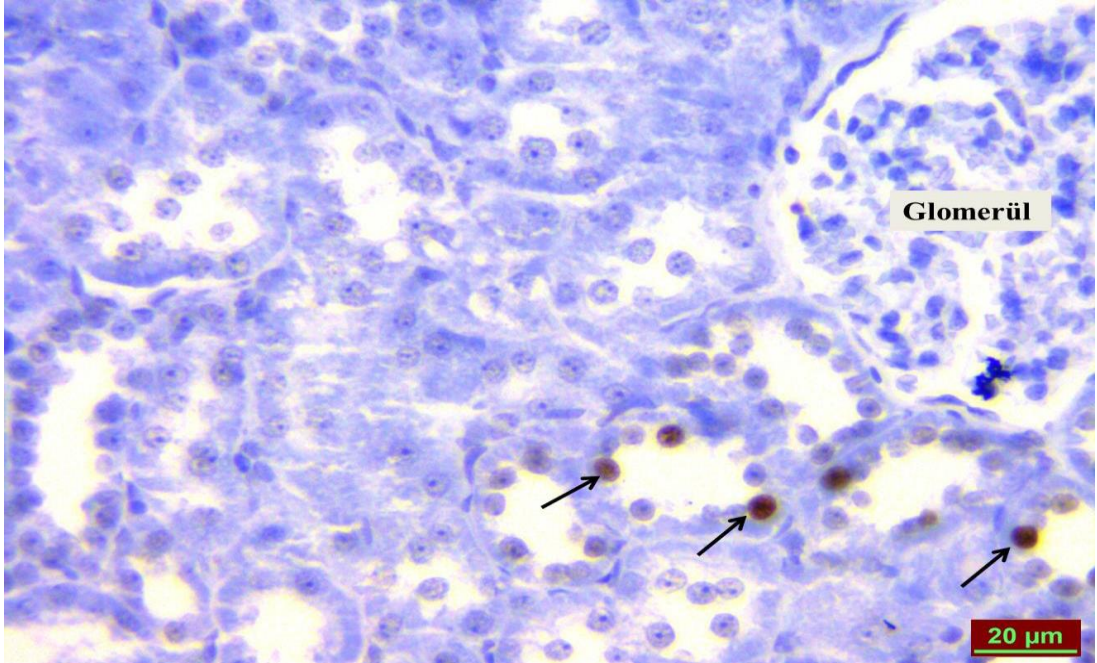
Şekil 15. Kontrol grubuna ait böbrek dokusunda TUNEL pozitif hücreler



Şekil 16. Adropin grubuna ait böbrek dokusunda TUNEL pozitif hücreler



Şekil 17. Gentamisin grubuna ait böbrek dokusunda TUNEL pozitif hücreler



Şekil 18. Gentamisin + Adropin grubuna ait böbrek dokusunda TUNEL pozitif hücreler

4. TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde çok ciddi boyutlarda hasta konforunu bozan, hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan böbrek yetmezliği, önemli bir sağlık sorunudur. Böbrek yetmezliği ile sonuçlanan nedenleri öğrenmek, bu nedenleri ortadan kaldırarak hastaların son dönem böbrek yetmezliğine olan gidişatını durdurmak veya son dönem böbrek yetmezliği gelişmişse son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisini sağlamak bilim insanlarının yaptığı ve yapacağı çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Bu nedendir ki; aynı amaçla çalışmamız tamamlandı.

Tamamlamış olduğumuz çalışmada, gentamisin ile deneysel olarak oluşturulan nefropati modelinde adropin adlı molekülün biyokimyasal ve immünohistokimyasal olarak terapotik etkisi incelenmiştir. Yaptığımız çalışmada adropin molekülünün gentamisin nefrotoksitesine karşı koruyucu etkileri tespit edilmiştir.

Başlangıç anında, vücut ağırlıklarına göre homojen olarak dağıtılan gruplarda çalışmanın tamamlandığı 10. günde gentamisin grubunda vücut ağırlık kaybı tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamdır ($p<0,05$). Bu durum nefropati gelişen ratlarda vücut ağırlığının beklenen ağırlıktan daha düşük olabileceğini düşündürmekte olup; ilaç ilişkili nefropatiye bağlı olarak böbrek hasarı ile vücut ağırlığındaki azalmanın doğru orantılı olduğu izlenimini vermektedir. Daha önce Erdem ve ark'nın (89) yapmış olduğu çalışmada da gentamisinin neden olduğu nefropati de ratların vücut ağırlık kayıpları bildirilmiştir. Yine başka bir çalışmada da gentamisinin katabolik etkileri nedeniyle vücut ağırlık kaybı yaptığı gösterilmiştir (90). Bizim çalışmamızda tespit etmiş olduğumuz vücut ağırlığı kaybı da, bu bahsettiğimiz çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Gentamisin ile adropin birlikte verilen ratlarda ise; sadece gentamisin verilen gruba göre vücut ağırlık kaybı daha düşük saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ratların vücut ağırlık kaybının renal inflamasyon ve böbrek hasarı ile doğru orantılı olacak şekilde arttığı düşünülmektedir. Khan ve ark'nın (91) yapmış olduğu çalışmaya göre, gentamisinin neden olduğu reaktif oksijen radikallerinin böbreğe zararlı etkileri gentamisin nefropatisinin etki mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri sayesinde

derinleşen renal hasarın bir sonucu olarak ratlarda daha fazla vücut ağırlık kaybı yaşandığı düşünülmektedir. Gentamisin ile adropin birlikte verilen grupta sadece gentamisin verilen gruba oranla daha düşük oranda vücut ağırlık kaybı meydana gelmesi, bize adropinin olası antioksidan mekanizmasına bağlı olarak renal hasarı azaltmış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak muhtemeldir ki, yüksek dozlarda verilecek olan Adropinin bu protektif etkisinin daha net bir şekilde ortaya çıkışı görülebilecektir.

Adropin verilen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre adropin gurubunun vücut ağırlık artışı daha az meydana geldiği saptanmıştır. Bu durumun sebebinin ise adropinin; insülin direnci ve glukoz intoleransını azaltıcı, lipid metabolizması üzerine katabolik etkileri ve lipojenik gen ekspresyonunu azaltması nedeniyle kaynaklandığı düşünülmektedir. Aydın (75) tarafından yapılan çalışmada da adropinin bu etkileri gösterilmiştir.

Çalışma sonunda ratların böbrek dokuları tartıldığında; gentamisin verilen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, gentamisin verilen ratların böbrek doku ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). Gentamisin verilen ratlarda vücut ağırlık kaybına rağmen saptanan bu böbrek dokusu ağırlık artışının, gentamisinin neden olduğu nefropatiye sekonder gelişebileceği düşünülmüştür. Zira Greko ve ark.'nın (92) yapmış olduğu bir çalışmada köpeklerde gentamisin nefrotoksitesinin neden olduğu mikroskobik ve histopatolojik değişiklikleri açıklanmıştır. Bu çalışmada proksimal tübüllerde, koagülatif nekroz, çok sayıda karyorektik çekirdek, sitoplazmik şişme ve vakualizasyon meydana geldiği saptanmıştır. Aynı araştırmacılar tarafından intersitisyumun ödematöz olduğu da tespit edilmiştir. Çalışmamızda saptamış olduğumuz böbrek boyut ve ağırlık artışının, Greko ve ark.'nın çalışmasına benzer olacak şekilde renal dokuda oluşan hasara ikincil olarak meydana gelen hidropik şişme ve oluşan inflamasyona ikincil meydana gelen doku ödemi neticesinde oluştuğunu bize düşündürmektedir.

Gentamisin ile birlikte adropin verilen rat grubunun böbrek doku ağırlıklarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanmıştır. Ancak sadece gentamisin verilen grup ile karşılaştırıldığında ise daha düşük böbrek ağırlık artışı tespit edilmiştir. Bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Mevcut durumun adropinin muhtemel renoprotektif etkisinden

kaynaklı olabileceği, sonraki çalışmalarda daha yüksek dozdan verilecek olan adropinin bu etkisinin daha net bir şekilde oluşabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma sonunda rat seumlarından ve böbrek dokusu kesitlerinde fikse edilerek ELISA yöntemi ile ölçülen adropin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Sadece adropin verilen grup ile sadece gentamisin verilen grup arasında, böbrek dokusu adropin ELISA ölçümleri birbiri ile mukayese edildiğinde; gentamisin verilen grubun doku ELISA ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Daha önce böbrek yetmezliği oluşturulan ratlarda serum ve doku adropin düzeyi ile yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak metabolik olarak adropine benzer şekilde etkileri bulunan irisin adlı molekül ile Ebert ve ark. (93) yapmış olduğu çalışmada kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda serum irisin ölçümü yapılmıştır. Ve yapılan bu çalışmada nefropati derecesiyle doğru orantılı olacak şekilde serum irisin seviyesinin anlamlı olacak şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada da; bu çalışmaya benzer olacak şekilde, hem serum adropin ölçümü hem de fikse edilen doku kesitlerinde ölçülen adropin düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar düşük olduğu tespit edilmiştir.

Adropin ve gentamisin birlikte verilen grup ile sadece gentamisin verilen grup karşılaştırıldığında da gentamisin verilen grubun doku düzeyi ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük tespit edilmiştir. Bu durum da adropinin muhtemel renoprotektif etkilerinden kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Sadece adropin verilen grup ile adropin ve gentamisin verilen grupların doku elisa düzeyleri karşılaştırılmıştır. Adropin ve gentamisinin birlikte verildiği grupta doku adropin ölçümleri daha düşük saptanmıştır. Ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlılığı saptanmamıştır.

Doku adropin düzeyi ölçümüne ek olarak, serum adropin düzey ölçümleri de çalışılmıştır. Serum adropin düzey ölçümleri de doku düzey ölçümlerine benzer oranlarda tespit edilmiştir. Sadece adropin verilen grup ile sadece gentamisin verilen grup arasında serum adropin elisa ölçümleri birbiri ile mukayese edilmiştir. Gentamisin verilen grubun serum elisa ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Bu tablo nefrotoksisite durumunda serum adropin seviyelerinde düşme olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Adropin ve gentamisin birlikte verilen grup ile sadece gentamisin verilen grup karşılaştırıldığında da doku

düzeyi ölçümlerinin aksine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Sadece adropin verilen grup ile adropin ve gentamisin verilen grupların serum elisa düzeyleri karşılaştırılmıştır. Adropin ve gentamisinin birlikte verildiği grupta serum adropin seviyeleri daha düşük saptanmıştır. Ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlılığı saptanmamıştır.

Çalışma bitiminde ratların serum üre düzeyleri karşılaştırıldığında; serum üre düzeyi sadece adropin verilen grupta kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Ancak tespit edilen bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlılığı saptanmamıştır. Gentamisin verilen grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında gentamisin verilen grubun serum üre düzey ölçümü istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Daha önce Harpur ve ark'ları (58) tarafından yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere gentamisin serum üre seviyesinde artışa sebep olmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışma da, bu çalışmayı destekler niteliktedir. Martínez ve ark'nın (65) yapmış olduğu çalışmaya göre gentamisin tarafından uyarılan çeşitli etkenlere bağlı olarak hücre içi kalsiyum seviyelerinde artış saptanmıştır. Bu artış da mezengial hücrelerde kontraksiyona neden olmuştur. Bu durum da gentamisin nefrotoksisitesine katkıda bulunmaktadır. Adropin ile birlikte gentamisin verilen ratların, serum üre ölçümü kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiştir. Sadece gentamisin verilen grup ile karşılaştırıldığında serum üre düzeyi adropin ile birlikte gentamisin verilen grupta daha düşük tespit edilmiştir. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak bir anlam teşkil etmemektedir. Bu durum adropinin muhtemel protektif etkisi olabileceğini, belki de verilecek daha yüksek dozlarda bu etkinin daha açık bir şekilde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Duque ve ark'nın (94) yapmış olduğu bir çalışmada gösterilmiştir ki gentamisin nefrotoksisitesinin nedenlerinden bir tanesi de, gentamisinin reaktif oksijen radikallerini artırarak hücrelerde apoptozu anlamlı olacak şekilde artırmasındandır. Adropin ile gentamisin verilen grupta serum üre ölçümlerinin, sadece gentamisin verilen gruba göre düşük saptanmasının bir nedeni de; adropinin reaktif oksijen radikallerini azalarak oksidatif hasarı önleyici etkisi olabileceğini düşünülmektedir.

Çalışma bitiminde ratların serum kreatinin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Serum kreatinin düzeyi serum üre düzeyine benzer olacak şekilde, sadece adropin verilen grupta kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Ancak tespit edilen bu

düşüklüğün istatistiksel olarak anlamı saptanmamıştır. Gentamisin verilen grubun serum creatini düzeyi, kontrol grubu serum kreatinin düzeyi ile karşılaştırıldığında; gentamisin verilen grupta serum creatinin düzeyi ölçümü istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Çalışmada tespit ettiğimiz sonuç, Priyamvada ve ark'ları (59) tarafından yapılan çalışma ile uyumlu gelmiştir ve gentamisinin nefrotoksik etkilerini destekler nitelikte olduğu düşünülmektedir. Yine başka bir çalışmada da gentamisinin nefrotoksik etkilerine bağlı olarak plazma creatinin düzeylerini artırdığı gösterilmektedir (95). Adropin ile birlikte gentamisin verilen ratların, serum creatinin düzeyi ölçümü kontrol grubu ratlarının serum creatinin ölçümü ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiştir. Sadece gentamisin verilen grup ile karşılaştırıldığında ise; serum creatinin düzeyi adropin ile birlikte gentamisin verilen grupta daha düşük tespit edilmiştir. Ancak bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamı saptanmamıştır. Morales ve ark'nın (96) yapmış oldukları çalışmada gösterilmiştir ki gentamisin nefrotoksitesinin bir yolağı da; vazodilatör ajanların azalması buna karşılık vazokonsriktör ajanlardan endotelin-1'in artmasıdır. Yine diğer çalışmalarda; vazokonsriktör ajanlardan PAF, prostaglandin ve tromboksan A2'nin gentamisin nefrotoksitesinde rol oynadığı belirtilmiştir (97- 99).

Yine yapılmış başka bir çalışmada da gentamisin ile nefropati oluşturulan ratlara NO sentaz inhibitörü olan L-NAME oral yolla verilmiş ve bu ratlarda creatinin klirensi azalması ve serum kreatinin artışı sadece gentamisin verilen ratlara oranla daha fazla olmuştur (100). 2010 yılında Lovren ve ark.'nın (74) yapmış olduğu çalışmada; adropinle tedavi edilmiş endotelial hücrelerde; artmış proliferasyon, migrasyon ve kapiller benzeri tüp biçimlenme saptanmış. Buna ek olarak azalmış geçirgenlik ve azalmış TNF alfa ilişkili apoptoz tespit edilmiştir. Ve bu çalışmada ek olarak adropinin potansiyel bir endotel koruyucu molekül olabileceğine değinilmiştir. Bunun sebebi ise vazodilatör bir ajan olan NO sentezini upregüle etmesinden kaynaklı olabileceğine değinilmiştir. Yukarıda söz ettiğimiz çalışmalar gentamisin nefropatisi durumunun vazodilatör bir ajan olan NO seviyesine bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Adropin ise NO upregülasyonu sağlaması nedeniyle gentamisin nefropatisinde protektif etkili olabilecek kapasiteye sahip olduğu düşünülmektedir. Topuz ve ark'nın (87) yapmış olduğu bir çalışmada ise; araştırmacılar plazma adropin seviyesi ile akım-aracılı dilatasyon arasında pozitif bir korelasyon saptamıştır. Öyle ki araştırmacılar çalışma sonuçlarına göre, adropinin

endotelial fonksiyon bozukluğu miktarını belirlemek için yeni bir biomarker olabileceğini önermiştir. Her iki çalışma sonuçlarında adropinin endotelial koruyucu etkisi irdelenmiştir. Bundan dolayı muhtemeldir ki adropinin daha yüksek dozlarda gentamisin nefropatisinde endotel hastarını azaltarak, koruyucu etkisi asıl olarak ortaya çıkabilecektir.

Ratlardan elde edilen böbrek doku örneklerinin, immünhistokimyasal tutulum açısından ise gentamisin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gentamisin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir. Gentamisin+adropin gurubunda ise gentamisin grubuna göre immünreaktivite daha fazla saptanmıştır. Bu sonuç bize renal yetmezlikte doku düzeyinde adropin seviyesinde azalma olduğunu düşündürmektedir.

Daha önce bahsettiğimiz gibi, gentamisinin nefrotoksisite mekanizmalarından bir tanesi de apoptozu indükleyerek sitotoksik etki aktivasyonu ile olmaktadır. Renal hücrelerde apoptozu arttırdığı daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (94). Bunlarla beraber TUNEL pozitifliğine bakıldığında adropin ve kontrol guruplarında TUNEL pozitifliği birbirine benzerken gentamisin gurubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış saptanmıştır. Gentamisin ile birlikte adropin verilen gurupta ise sadece gentamisin verilen guruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak bir şekilde azalma saptanmış olup, bu azalmanın kontrol gurubuna yakın değerde olması; adropinin gentamisin nefrotoksisitesine bağlı olarak oluşan apoptozisi önleyici özellikte olduğunu göstermektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Ho JL, Barza M. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 485-491.
2. Lerner SA, Schmitt BA, Seligsohn R, Matz GJ, Am J Med 1986; 80: 98-104.
3. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, Di Paola R, Britti D, et al. A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats. Eur J Pharmacol 2002; 450: 67-76.
4. Kasap B, Türkmen M, Kiray M. Effects of pentoxifylline on gentamicin-induced nephrotoxicity. Renal Failure 2013; 35(10): 1376-1381.
5. Otunctemur A, Ozbek E, Cekmen M, Cakir SS, Dursun M, Polat EC, et al. Protective effect of montelukast which is cysteinyl-leukotriene receptor antagonist on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. Ren Fail 2013; 35(3): 403-410.
6. Rodrigues FA, Prata MM, Oliveira IC, Alves NT, Freitas RE, Monteiro HS, et al. Gingerol fraction from Zingiber officinale protects against gentamicin-induced nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(4): 1872-1878.
7. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. Cell Metab 2008; 8: 468-481.
8. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. J Perinat Med 2013; 41: 375-380.
9. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. Obesity (Silver Spring) 2012; 20: 1394-1402.
10. David J. Tietz basic principles in clinical chemistry. Aslan D, Eds. Klinik kimyada temel ilkeler. Türkiye: Palme Yayıncılık, 2005; 22: 308-722.
11. İşlekel H. Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (Eds). İnsan Biyokimyası. Türkiye: Palme Yayıncılık, 2002: 37-42.
12. Tisher CC. Structure and functions of the kidneys. Goldman L, Ausiello DA, Arend W (Eds). Cecil textbook of medicine, 23rd ed. Saunders, Philadelphia 2007: 813-820.

13. Erek E, Süleymanlar G. Böbregın Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Eds). İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1211–1228.
14. Kriz W, Elger M. Renal Anatomy. Feehally JJ, Floege J, Johnson RJ (Eds). Comprehensive Clinical Nephrology 3rd ed. Philadelphia: Mosby 2007: 1-4.
15. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996; 334: 1448-1460.
16. Guyton AC. Medical Physiology. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ (Çev). Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 280-285.
17. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 1-23.
18. Ozbek E, Turkoz Y, Sahna E, Ozugurlu F, Mizrak B, Ozbek M. Melatonin administration prevents the nephrotoxicity induced by gentamicin. BJU Int 2000; 85: 742–746.
19. Hancock RE, Raffle VJ, Nicas TI. Involvement of the outer membrane in gentamicin and streptomycin uptake and killing in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1981; 19: 777–785.
20. Ricos C, Jimenes CV, Hernandez A. Biological variation in urine samples use for analyte measurements. Clin Chem 1994; 40: 472-477.
21. Süleymanlar G. Akut böbrek yetmezliği. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S Eds. İç Hastalıkları, 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1286-1287.
22. Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
23. Arık N. Akut böbrek yetmezliğinde tanımlamalar ve klinik değerlendirme. Arık N (Editör). Nefroloji. İstanbul: Deniz Yayıncılık, 2001: 155-156.
24. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. BMJ 1993; 306: 481-483.
25. Clarkson MR. Acute Kidney Injury. Brenner BM (Edi). Brenner & Rector's The Kidney. 8rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008: 943- 986.

26. Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure. Hauser K, Longo B, Jameson F (editors). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: Mc Graw Hill, 2005: 1644-1653.
27. Jefferson JA, Schrier RW. Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure. Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editors). Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition. Philadelphia: Elsevier 2007: 755-770.
28. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest 2004; 114(1): 5-14.
29. Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. Kidney Int 2004; 66(2): 486-491.
30. Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure. Kidney Int 1993; 43(5): 1160-1178.
31. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. Crit Care. 2008; 12(2): 47.
32. Bonverte JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. J Am Soc Nephrol 2003; 14(8): 2199-2210.
33. Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000; 9(4): 427-434.
34. Kagan A, Sheikh-Hamad D. Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. Clin Cardiol 2010; 33(2): 62-66.
35. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. Am J Kidney Dis 2004; 44: 12-24.
36. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV. Prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 2328-2334.
37. Aygün G. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002; 31: 39-54.
38. Gilbert DN. Mandell GL, Benet JE, Dolin R. Aminoglycosides. Gilbert DN. Mandell GL(Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. Baskı, Philadelphia: Churchill and Livingstone, 2000; 1: 307-336.

39. Arman D, Dizbay M. Yeni aminoglikozid antibiyotikler. Antimikrobiyal tedavide yenilikler. Modern Tıp Seminerleri 2000: 40-50.
40. Willke A. Aminoglikozidler. Willke AT, Söyletir G, Doğanay M (Eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 1: 214-223.
41. Gür D. Anti mikrobik Tedavide Yeni Direnç Sorunları. Antimikrobiyal tedavide yenilikler. Modern Tıp Seminerleri: 2000:59-65.
42. Akata F. Aminoglikozidlerde Farmakokinetik/ Farmakodinamik İlişkiler. ANKEM Dergisi 2003; 3: 232-236.
43. Leblebicioglu H. Aminoglikozidlerin Klinik Kullanımı. İnfeksiyon 2001:193-199.
44. Mıstık R. Aminoglikozid Antibiyotikler ve Günde Tek Doz Kullanımları. Klimik Dergisi 2000; 1: 43-45.
45. MacDonald MG, Mullett MD, Mary MK. Neonatology Pathophysiology and management of the newborn. 6th Ed. Renal Disease 2000; 42: 980-1065.
46. Balsam L, Nikbakht N. L-Arginine inhibits vasopressin-stimulated mesangial cell Ca²⁺. Am J Physiol 1998; 275(2 Pt 1): C352-357
47. Mycek M.J, Howland R. D. Lippincott illustrated review of Pharmacology, 3rd Ed., Philadelphia:Williams & Wilkins, 2004;130-171.
48. Zaske DE. Aminoglycosides. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds). Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 2nd ed. Spokane, WA: Applied Therapeutics Inc. 1987: 331-381.
49. Reiter RJ, Tan D, Sainz RM. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2002; 54(10): 1299-1321.
50. Erdem A, Gundogan NU, Usubutun A. The protective effect of taurine against gentamicin-induced acute tubular necrosis in rats. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(8): 1175-1182.
51. Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Mediana-Campos ON. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. Free Radic Biol Med 2000; 29(7): 602-611.

52. Smetana S, Khalef S, Nitsan Z. Enhanced urinary trypsin inhibitory activity in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Clin Chim Acta* 1988; 76: 333-342.
53. Dökmeci İ. *Farmakoloji temel kavramlar*. 1. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2000: 883-891.
54. Kays SE, Crowell WA, Johnson MA. Iron supplementation increases gentamicin nephrotoxicity in rats. *J Nutr* 1992; 121: 1869–1872.
55. Trollfors B, Alestig K, Krantz I. Quantitative nephrotoxicity of gentamicin in nontoxic doses. *J Infect Dis* 1980; 141: 306–309.
56. Klustersky J, Hensgens C, Henri A. Comparative clinical study of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 5: 133–138.
57. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1003–1012.
58. Parsons PP, Garland HO, Harpur ES. Acute gentamicin-induced hypercalciuria and hypermagnesiuria in the rat: dose-response relationship and role of renal tubular injury. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 570–576.
59. Banday AA, Farooq N, Priyamvada S. Time dependent effects of gentamicin on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane and oxidative stress in rat kidney tissues. *Life Sci* 2008; 82: 450–459
60. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* 2011; 79(1): 33-45.
61. Li J, Li QX, Xie XF. Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin-induced renal tubular toxicity in rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 620: 97–104.
62. Laurent G, Maldague P, Carlier MB. Increased renal DNA synthesis in vivo after administration of low doses of gentamicin to rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 586-593.
63. El Mouedden M, Laurent G, Mingeot-Leclercq MP. Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 665-675.

64. Edwards JR, Diamantakos EA, Peuler JD. A novel method for the evaluation of proximal tubule epithelial cellular necrosis in the intact rat kidney using ethidium homodimer. *BMC Physiol* 2007; 7: 1.
65. Martínez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 223: 86-98.
66. Schor N, Ichikawa I, Rennke HG. Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside-treated rats. *Kidney Int* 1981; 19: 288-296.
67. Dos Santos OF, Boim MA, Barros EJ. Role of platelet activating factor in gentamicin and cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int* 1991; 40: 742-747.
68. Martínez-Salgado C, Rodríguez-Barbero A, Eleno N. Gentamicin induces Jun-AP1 expression and JNK activation in renal glomeruli and cultured mesangial cells. *Life Sci* 2005; 77: 2285–2298.
69. Stojiljkovic N, Mihailovic D, Veljkovic S. Glomerular basement membrane alterations induced by gentamicin administration in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60: 69-75.
70. De-Barros-e-Silva ML, Varanda WA, Lachat JJ. Glomerular permeability to macromolecules in gentamicin-treated rats. *Braz J Med Biol Res* 1992; 25: 409–417.
71. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O’Keeffe M. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10): 3783-3791.
72. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem* 2013; 380: 73–81.
73. Aydin S. Presence of adropin, nesfatin-1, apelin-12, ghrelins and salusins peptides in the milk, cheese whey and plasma of dairy cows. *Peptides* 2013; 43: 83–87.
74. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122: 185–192.
75. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014; 56: 94-110.

76. St-Onge MP. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 1056–1063.
77. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3783-91.
78. Aydin S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2010;31(12): 2236-2240.
79. Bremer AA, Stanhope KL, Graham JL, Cummings BP, Ampah SB, Saville BR, et al. Fish oil supplementation ameliorates fructose-induced hypertriglyceridemia and insulin resistance in adult male rhesus macaques. *J Nutr* 2014; 144(1): 5–11.
80. Kuhla A, Hahn S, Butschkau A, Lange S, Wree A, Vollmar B. Lifelong caloric restriction reprograms hepatic fat metabolism in mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014: 1-8.
81. Wong CM, Wang Y, Lee JT, Huang Z, Wu D, Xu A, Lam KS. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *J Biol Chem* 2014; 289(37): 25976–25986.
82. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med* 2011; 50: 1523–1527.
83. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(7): 1394–1402.
84. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013; 47: 66–70.
85. Aydin S, Celik O, Gurates B, Sahin I, Ulas M, Yilmaz M, et al. Concentrations of preptin, salusins and hepcidins in plasma and milk of lactating women with or without gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013; 49: 123–130.

86. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adiponin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2013; 9: 1–8.
87. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adiponin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013; 61: 1161–1164.
88. Sayin O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adiponin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 479-484.
89. Erdem A, Gündoğan NU, Usubütün A, Kiliç K, Erdem SR, Kara A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(8): 1175-1182.
90. Sawardekar SB, Patel TC. Evaluation of the effect of *Boerhavia diffusa* on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *J Ayurveda Integr Med* 2015; 6: 95-103
91. Khan SA, Priyamvada S, Farooq N, Khan S, Khan MW, Yusufi ANK. Protective effect of green tea extract on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Pharmacol Res* 2009; 59(4): 254-262.
92. Greco DS , Turnwald GH , Adams R , Gossett KA , Kearney M , Casey H. Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *American journal of veterinary research* 1985; 46(11): 2332-2335.
93. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4): 501-506.
94. Duque I, García-Escribano C, Rodríguez-Puyol M. Effects of reactive oxygen species on cultured rat mesangial cells and isolated rat glomeruli. *Am J Physiol* 1992; 263: F466–F473.
95. Shirwaikar A, Deepti I, Malini S. Effect of *Aerva lanata* on cisplatin and gentamicin models of acute renal failure. *Journal of ethnopharmacology* 2004; 90(1): 81-86.
96. Valdivielso JM, Rivas-Cabañero L, Morales AI . Increased renal glomerular endothelin-1 release in gentamicin-induced nephrotoxicity. *Int J Exp Pathol* 1999; 80: 265–270.
97. Martínez-Salgado C, Rodríguez-Barbero A, Rodríguez-Puyol D. Involvement of phospholipase A2 in gentamicin-induced rat mesangial cell activation. *Am J Physiol* 1997; 273: 60–66.

98. Papanikolaou N, Peros G, Morphake P. Does gentamicin induce acute renal failure by increasing renal TXA₂ synthesis in rats? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992; 45(2): 131–136.
99. Assael BM, Chiabrando C, Gagliardi L. Prostaglandins and aminoglycoside nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 78: 386–394.
100. Can C, Şen S, Boztok N, Tuğlular I. Protective effect of oral L-arginine administration on gentamicin-induced renal failure in rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 390: 327-334.



6. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Hatay'ın Dörtyol ilçesinde doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise yıllarımı Hatay Dörtyol ilçesinde, 1993-2005 yılları arasında geçirdim. 2006-2012 yılları arasından Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 2012 yılı itibari ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İç Hastalıkları A.B.D'de uzmanlık eğitimi almaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.

