

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL OLARAK KÜNT BÖBREK
YARALANMASI OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
İDRAR N-ASETİL- β -D GLUKOZAMİNİDAZ (NAG)
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Alpaslan HANBEYOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

ELAZIĞ
2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN -----

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ -----

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ -----

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

[illegible]

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan deneyimlerinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda bulduğum Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ahmet KAZEZ'e teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerileri ile üzerimde emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Ş. Kerem ÖZEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Biyokimya Anabilim Dalında görev yapan Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ ve Patoloji Anabilim Dalında görev yapan Doç. Dr. Nusret AKPOLAT'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı (Proje no:1619) destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimine (FÜBAP) ve Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezine (FÜDAM) teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim süresi boyunca bana her konuda yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, çocuk cerrahisi klinik personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü sıkıntımı paylaşan eşime, kızıma, anne ve babama teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada, idrar N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG) düzeylerinin, künt böbrek yaralanmalarının tanı ve takibinde kullanılabilirliği araştırıldı.

Yirmi Sprague-Dawley cinsi genç-erişkin rat 10'arlı iki gruba ayrıldı. Sham grubunda genel anestezi altında orta hat insizyonu ile sol böbrek eksplorasyonu yapıldı. Travma grubunda sol böbrek explore edildikten sonra özel olarak hazırlanmış 30 cm yüksekliğindeki borudan 20 gr ağırlık böbrek üzerine düşürüldü. İzole yaralanma makroskopik olarak gözlemlendi. İşlem sonrası ratlar metabolik kafeslerine konularak takibe alındı. Her iki grupta da işlem öncesi ve işlem sonrası 0-6, 12-24, 24-36, 36-48 saatler arasında strip ile idrar tetkiki, idrar NAG ve kreatinin (Cr) düzeyleri için metabolik kafeslerde toplanan idrar örnekleri alındı. İşlem öncesi bazal değerleri ile karşılaştırılacağı için ayrı bir kontrol grubu oluşturulmadı. 48. saatin sonunda her iki gruptaki ratlar yüksek doz anestezik ile sakrifiye edilerek histopatolojik inceleme için böbrekleri çıkarıldı. İstatistiksel analiz Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile yapıldı.

Travma oluşturulan böbreklerin makroskopik incelemelerinde; 4'ünde grade II, 6'sında grade III yaralanma olduğu, histopatolojik incelemelerinde ise travmaya bağlı beklenen patolojik değişikliklerin olduğu görüldü. Sham grubundaki böbreklerde patolojik bulgu izlenmedi. İşlem sonrası travma grubundaki ratların hepsinde ilk 6 saatte makroskopik hematüri izlendi. Sham grubunda hematüri yoktu.

Travma grubunda 0-6, 12-24, 24-36, 36-48 saatler arasındaki (113,00 $\pm$ 45,109; 14,703 $\pm$ 13,962; 10,027 $\pm$ 10,362; 8,253 $\pm$ 7,294) idrar NAG/Cr düzeyleri işlem öncesi kontrol değerlere (2,659 $\pm$ 0,840) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sham grubunda ise sadece 0-6 saatteki idrar NAG/Cr düzeyleri (69,366 $\pm$ 51,618) işlem öncesi kontrol değerlere (3,213 $\pm$ 1,392) göre anlamlı olarak yüksekti. Her iki grup karşılaştırıldığında, 0-6 saatteki NAG/Cr düzeylerindeki artış travma grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı.

İzole künt böbrek yaralanmalarından sonra erken dönemde idrar NAG düzeyleri anlamlı olarak yükselmektedir. NAG düzeylerinin künt böbrek yaralanmalarında bir ölçüt olarak kullanılabilirliği için daha kapsamlı ve klinik çalışmalarla geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek yaralanması, travma, NAG, deneysel çalışma

ABSTRACT

DETERMINATION OF URINARY N-ACETYL- β -D GLUCOSAMINIDASE LEVELS IN EXPERIMENTAL BLUNT RENAL TRAUMA IN RATS

In this study, we evaluated applicability of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) levels for diagnosis and follow-up in blunt kidney injury.

Twenty young-adult Sprague-Dawley rats were divided into two groups consisting of 10 rats in each. In sham group, left kidney exploration with midline abdominal incision was made under general anesthesia. In trauma group, after left kidney exploration, 20 gr weighted masses were fall down through specially prepared 30 cm pipe on kidneys. Isolated renal injury was observed macroscopically. After interventions, rats were followed-up in metabolic cages. Before and after the interventions, urine was collected for analysis with strip, determination of levels of urinary NAG, and creatinin (Cr) at 0-6th, 12-24th, 24-36th and 36-48th postoperative hours in both groups. Before intervention, control groups were not formed, because determined values were compared with basic values. At the end of 48 hours, rats in both groups were sacrificed with high dose anesthetic agents and then their kidneys were removed for histopathological examination. Data were analysed using Mann-Whitney U and Kruskal Wallis tests.

Macroscopic examinations on traumatized kidneys revealed grade II injury in 4 rats, grade III injury in 6 rats, and histopatological examinations showed relevant changes related to trauma. No pathological finding was observed in sham group. After the intervention, macroscopic hematuria was observed in all traumatised rats. No hematuria was seen in sham group. After the intervention, urinary NAG/Cr levels in trauma group were found to be significantly higher than their basic levels (2,659 $\pm$ 0,840) at 0-6th hour, 12-24th, 24-36th and 36-48th hours (113,00 $\pm$ 45,109; 14,703 $\pm$ 13,962; 10,027 $\pm$ 10,362; 8,253 $\pm$ 7,294). In sham group, only the level of urinary NAG/Cr levels at 0-6th hour (69,366 $\pm$ 51,618) was significantly higher than basic levels (3,213 $\pm$ 1,392). When these two groups were compared, the increase in levels of NAG/Cr at 0-6th hour in trauma group was significantly higher.

After isolated blunt renal trauma, urinary NAG levels increase at early stage. However, more detailed clinical studies are needed to develop NAG levels as a criteria in the follow-up of blunt renal trauma.

Key words: Renal injury, trauma, NAG, experimental study

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Böbreklerin Gelişimi	2
1.2. Böbrek Anatomisi	3
1.2.1. Böbreklerin Komşulukları	3
1.2.2. Böbreğin Yapısı	4
1.2.3. Arteriyel Sistem	4
1.2.4. Venöz Sistem	5
1.2.5. Böbreğin Lenfatik Drenajı	5
1.2.6. Böbreğin Sinirleri	5
1.3. Böbreklerin Fizyolojisi	5
1.4. Böbrek Yaralanmaları	7
1.4.1. Etiyoloji	8
1.4.2. Sınıflandırma	9
1.4.3 Klinik Bulgular	11
1.4.4 Görüntüleme Yöntemleri	12
1.4.4.1. Direkt Grafi	12
1.4.4.2 Ultrasonografi	13
1.4.4.3. Bilgisayarlı Tomografi	13
1.4.4.4. İntravenöz Ürografi	14
1.4.4.5. Manyetik Rezonans	15
1.4.4.6. Renal Arteriografi	15
1.4.5. Böbrek Yaralanmalarında Klinik Yaklaşım	15
1.4.6. Böbrek Yaralanmalarının Komplikasyonları	19

1.4.7. Enzimüri ve Klinik Önemi	21
1.4.7.1. İdrar Enzimlerinin Kaynakları	21
1.4.7.2. Patolojik Durumda İdrar Enzimlerinin Kaynakları	22
1.4.7.3. İdrarda Enzim Aktivitelerinin Yorumu	23
1.4.8. N-asetil- β -D glukozaminidaz (E.C 3.2.1.30, <i>NAG</i>)	23
1.4.8.1. NAG İzoenzimleri	24
1.4.8.2. Renal Hastalık ve Hasarda NAG'ın Önemi	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1. Deneysel İzole Böbrek Travması Modelinin Oluşturulması	28
2.2. Deneysel Çalışma	31
2.3. İdrar Örneklerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi	32
2.4. Böbreklerin Histopatolojik İncelenmesi	33
2.5. İstatistiksel Analiz	34
3. BULGULAR	35
3.1. Strip ile İdrar İncelemeleri	36
3.2. NAG\Kreatinin Oranları	36
3.3. Histopatolojik Değişiklikler	38
4. TARTIŞMA	42
5. KAYNAKLAR	49
6. ÖZGEÇMİŞ	66

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Böbrek yaralanmalarının sınıflandırılması	10
Tablo 2. Böbrek travmalarının erken ve geç komplikasyonları	19
Tablo 3. Sham grubu ile travma grubunun ortalama NAG/Kreatinin düzeyleri	38
Tablo 4. Travma grubundaki ratların böbreklerinin histopatolojik incelemeleri	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı	4
Şekil 2. Nefronun yapısı	7
Şekil 3. AAST'a göre böbrek yaralanmalarının derecelendirilmesi	9
Şekil 4. Çalışmada kullanılan metabolik kafesler	29
Şekil 5. Ön çalışma için hazırlanan travma seti	29
Şekil 6. Çalışmada kullanılan borunun alt ucundaki kaşık mekanizması ve travma oluşturmak için kullanılan 20 gr ağırlığındaki silindir	30
Şekil 7. 30 cm yüksekliğindeki borudan izole olarak 20 gr ağırlık düşürüldükten sonra sol böbreğin görünümü	30
Şekil 8. Sham grubundaki bir ratın eksplore edilen sol böbreği	31
Şekil 9. Travma grubundaki bir ratın ağırlık düşürüldükten sonra sol böbreğinde oluşan yaralanma	32
Şekil 10. Travma grubunda Grade 3 renal yaralanma	35
Şekil 11. Travma sonrası metabolik kafeslerde toplanan idrar örneklerinde görülen makroskopik hematüri	35
Şekil 12. Sham grubunda NAG/Kreatinin düzeyleri	37
Şekil 13. Travma grubunda NAG/Kreatinin düzeyleri	37
Şekil 14. Sham grubu ile Travma grubunun NAG/Kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması	38
Şekil 15. Travmadan 48 saat sonra eksplorasyonla alınan bir böbreğin makroskopik görünümü	39
Şekil 16. Travma oluşturulan böbreğin uzun ekseninden ve pelvisten geçecek şekilde alınan makroskopik kesiti	39
Şekil 17. Sham grubunda böbrek korteksine ait kesitte normal glomerül ve tübül yapıları	40
Şekil 18. Travma grubunda subkapsüler hematoma ve laserasyon alanı	41
Şekil 19. Laserasyon kenarından alınan kesitte tübül içlerinde yaygın kanama, tübül rüptür ve glomerüllerde belirgin konjesyon	41

KISALTMALAR LİSTESİ

AAP	: Alanin aminopeptidaz
AAST	: American Association for the Surgery of Trauma
ALP	: Alkalen fosfataz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ESWL	: Extra-Corporeal Shock Wave Lithotripsy
GAL	: Beta-galaktozidaz
GGT	: Gama-glutamil transferaz
İVÜ	: İntravenöz ürografi
LAP	: Lösin aminopeptidaz
MR	: Manyetik rezonans
NAG	: N-asetil- β -D glukozaminidaz
NEP	: Nötral endopeptidaz
US	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Son yıllarda çocuklarda travmaya bağlı mortalite ve morbidite azalmış olmakla birlikte yaralanmalar, çocuklar için halen önemli bir sağlık sorunudur (1). Çocuklarda ölümlerle sonuçlanan yaralanmalar bir yaşından sonra diğer ölüm sebeplerinde olduğu gibi artmaktadır (2). Çocuklardaki yaralanmalarda yaş, cinsiyet, davranış gibi birçok faktör etkilidir. Yaş, pediatrik yaralanmaların görülme sıklığını etkileyen en önemli faktör olup, 1-18 yaş arasındaki çocuklarda yaralanmalar ve mortalite hızı yüksektir (3). Erkek çocuklar kız çocuklarına oranla daha fazla yaralanmaya maruz kalırlar. Bu oran 2000 yılında yapılan bir çalışmada 3,8/1 olarak bildirilmiştir (4).

Bütün travmaların yaklaşık % 10'u genitoüriner sistemi etkilemektedir (5). Böbrekler genitoüriner sistem travmaları içerisinde en sık yaralanan organ olup, tüm yaralanmaların yaklaşık (% 1-5)'inde böbrek yaralanması görülür (6, 7).

Çocuklardaki intraabdominal organ yaralanmalarının çoğu künt travmalar sonucu oluşur (8, 9). Künt böbrek yaralanması, çocuk popülasyondaki böbrek yaralanmalarının % 90'ından fazlasından sorumludur (10). Kesici delici aletlerle olan yaralanmalar erişkinlere göre son derece nadirdir. Çocuklarda böbrek yaralanmalarının en sık nedenleri trafik kazaları, yüksekten düşme veya oyun kazaları sonucu oluşan künt yaralanmalardır. Deselerasyon travmaları sırasında ise böbrek pedikül yaralanmaları gelişebilir. (11, 12). Ürogenital sistem içerisinde en sık yaralanan organlar olan böbreklerde, travma sonucu oluşan böbrek hasarı, bazı anatomik ve fizyolojik özelliklerinden dolayı, çocuklarda yetişkinlere göre daha ciddi boyutlardadır (11, 13). Künt karın travmasına uğrayan tüm çocukların ortalama % 10 ile % 20'sinde böbrekler zarar görmektedir (14).

Minör böbrek travmalarında çoğunlukla konservatif tedaviler uygulanırken, şiddetli olan yaralanmalarında yaşamı koruyucu cerrahi girişimlerde bulunmak gerekebilir (15).

Klinik bulgular böbreği ciddi şekilde yaralanmış olmasına rağmen çocukların % 25'inde dikkat çekici değildir. Bu tür bulgular çocukların sadece % 55'inde belirgindir (16). Hikâyede veya gözlemde, makroskopik hematürinin yer alması genitoüriner sistem yaralanmasının en önemli işaretidir. Hematürinin derecesi ile

böbrek yaralanmasının şiddeti arasında herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır. Minör böbrek yaralanmalarının % 31'inde makroskopik hematüri, % 65,5'inde mikroskopik hematüri görülürken, % 3,4'ünde hematüri görülmeyebilir (10, 17-19).

Böbrek hastalıklarının teşhisi ve böbrek hasarının ortaya çıkarılması amacıyla idrar enzimlerinin ölçümü klinikte geniş kullanım alanına sahiptir. Böbrekler tarafından idrara birçok enzim salınmasına rağmen, bu enzimlerin bir çoğu stabil değildir ve bu nedenle sınırlı kullanım alanına sahiptir. Bu enzimler arasında yer alan N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG) böbrek hastalıklarının ve hasarının ortaya çıkarılması amacıyla geniş kullanım alanına sahiptir (20). NAG yaklaşık olarak 130.000 dalton molekül ağırlığına sahip olup, idrara çıkan stabil bir glikolitik enzimdir. Özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur (21). Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle glomerülden filtre edilmez ve bu nedenle idrar konsantrasyonlarının artması proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir. Proksimal tübüllerde bulunan endositoz/ ekzositoz transport sistemi, normal bireylerde lizozomal enzimlerin çok düşük miktarlarının atılımına neden olur. Çeşitli nedenlere bağlı olarak bu sistem kolaylıkla tahrip olabilir ve sonuç olarak tübüler lizozomal enzim olan NAG fazla miktarda idrarla dışarı atılır. Doku ve vücut sıvılarına özgü NAG izoenzimlerinin bulunması değişik hastalıklarda bu enzimin klinik kullanımının önemini daha da artırmıştır (21, 22).

Künt travma sonrası renal parankim ve tübüler zedelenmeye bağlı olarak idrar NAG düzeylerinde anlamlı değişiklikler olabileceği ve dolayısıyla renal travmadan şüphelenilen hastalarda yol gösterici bir parametre olarak kullanılabileceği düşüncesiyle; bu deneysel çalışmada, idrarda NAG düzeylerinin renal travmaların tanı ve takibinde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Böbreklerin Gelişimi

İnsanlarda intrauterin yaşam boyunca kranialden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek sistemi peş peşe ve kısmen de üst üste binecek şekilde oluşur: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. Bu sistemlerden birincisi rudimenter ve işlevsizdir; ikinci sistem intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon gösterebilir; üçüncü sistemden ise kalıcı böbrekler meydana gelir (23).

1.2. Böbrek Anatomisi

Böbrekler, vertebral kolonun her iki tarafında, renal fasiyanın (Gerota fasiyası) ön ve arka yapraklarının arasındaki retroperitoneal boşluğun perirenal boşluğunda yer alan fasulye şekilli organlardır. Böbreklerin yüzeyi tümüyle ince veya kalın bir adipoz doku tabakasıyla kaplıdır. Erişkin böbreği, 10-14 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5-3 cm kalınlığındadır. Ağırlığı kadınlarda yaklaşık 135 gr, erkeklerde 150 gr' dır (24).

Çocuklarda yaşa göre olması gereken böbrek boyutunu gösteren nomogramlar geliştirilmiş olmasına rağmen, bir böbreğin normal uzunluğunun 2,5 vertebral korpusa karşılık gelmesi genel kuraldır (25).

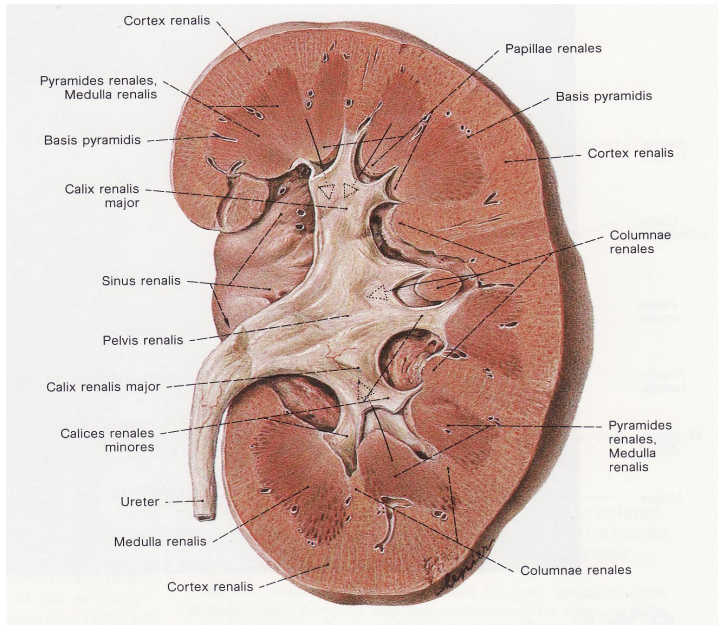
Her böbreğin iki yüzü (anterior ve posterior), iki kenarı (lateral ve medial) ve iki kutbu (süperior ve inferior) vardır. Sağ böbrek sola karşılaştırıldığında daha alt seviyede yerleşmiştir, bu da sağ böbreğin alt kutbunun palpe edilmesine izin verir. Böbrekler insan yatar durumdayken T12-L3, ayaktaiken de L1-L3 vertebralar arasında bulunur. Solunum sırasında diyaframın kasılmasına bağlı olarak böbrekler vertikal yönde aşağıya doğru 2,5 cm kadar yer değiştirebilirler (26).

1.2.1. Böbreklerin Komşulukları

Böbreklerin ön yüzleri perirenal yağ, gerota fasiyası, pararenal yağ ve kısmen pariyetal posterior periton ile kaplıdır. Sağ böbreğin ön yüzü sağ adrenal bez, karaciğer, duodenumun ikinci kısmı, inferior vena kava, üreter, çıkan kolon, kolonun hepatik fleksurası ile komşudur. Sol böbreğin ön yüzü; sol adrenal bez, pankreas, splenik damarlar, mide, dalak, duodenojejunal fleksur, Treitz ligamenti, inferior mezenterik ven, inen kolon, kolonun splenik fleksuru ve jejunum halkaları ile komşudur. Böbreklerin arka yüzeyleri; Psoas kasları, transversus abdominis kasları, quadratus lumborum kasları, diyafram, 12. torasik sinirler, iliohipogastrik sinirler, subkostal damarlar, torakolomber fasyanın ön tabakası, transversalis fasya, pararenal yağ, 11. ve 12. kaburgalar, plevralar, gerota fasiyasının arka tabakası, perirenal yağ, diyaframın medial ve lateral arkuat ligamentleri ile komşudur. Sağ böbreğin arka yüzü 12. kaburga ile ilişkilidir ve üst kutbu yukarıya 11. interkostal boşluğa kadar uzanır. Sol böbreğin arka yüzü de 11. ve 12. kaburgalarla ilişkilidir (24).

1.2.2. Böbreğin Yapısı

Her böbreğin medial kenarında renal porta veya hilus denilen dikey bir yarıktır. Renal arterler ve sinirler hilustan girerken, venler, lenfatikler ve proksimal üreter böbreği buradan terk eder. Eğer böbrekler en üst noktası ile en alt ucu arasındaki uzun ekseninden ikiye kesilecek olursa dış kısımda korteks, iç kısımda medulla denilen iki ana bölge ayırılır. Böbreğin medullasında böbrek piramitleri denen koni biçimli çok sayıda doku kitleleri bulunur. Piramidlerin tabanı korteks ve medulla arasındaki sınırdan başlar ve üreterin huni biçimli üst ucunun devamından oluşan böbrek pelvisine doğru uzanan papillada son bulur. Pelvisin dış sınırı majör kaliks denen açık ceplerle aşağı doğru uzanır ve her papillada tüplerden idrar toplayan minör kalikslere ayrılır. Kalikslerin, pelvisin ve üreterlerin duvarları, idrarı miksiyon ile boşaltılıncaya kadar saklandığı mesaneye doğru ilerleten kasılabilir elemanlar içerir (Şekil 1) (27).



Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı (28).

1.2.3. Arteriyel Sistem

Renal arterler lomber 1-2. vertebra seviyesinde abdominal aortadan ayrılır. Sağ renal arter, abdominal aortadan sol renal artere göre daha yukarıdan çıkar. Sağ renal arter, inferior vena kava'nın arkasından geçer ve böbreklere kadar sola göre daha uzun bir mesafe kateder. Renal arterler, böbreğin hem besleyici hem de

fonksiyonel damarlarıdır. Renal damarlar böbreğin hacmine göre kalın damarlardır; böylece kısa zamanda böbreklerden fazla miktarda kanın geçmesi sağlanır. Renal arterler renal hilum'a gelince 5 segmental dala ayrılır. Segmental renal arterler renal sinüste tekrar dallara ayrılarak interlober arterleri yapar ve columna renalis'e girerler. İnterlober arterler kortikomedüller birleşim yerine kadar ilerler ve yan tarafa kıvrılarak arkuat arterleri yapar. Arkuat arterler birbirleri ile anastomoz yapmazlar. Arkuat arterlerden dik olarak kortikal cevher içine ayrılan dallara interlobüler arter denir. Buradan çıkan dalcıklar afferent arteriöl adını alır ve glomerüldeki kapiller yumağı meydana getirirler (29).

1.2.4. Venöz Sistem

Glomerüldeki kapiller yumak birleşerek efferent arteriolleri oluşturur. Efferent arterioller kortikal cevherdeki idrar kanalcıkları arasında peritübüler kapiller pleksusu yapar. Bu pleksus ile Bowman kapsülünden süzülen suyun büyük kısmı ve diğer bir takım maddeler tekrar emilerek kan dolaşımına geri dönerler. Bu kapiller pleksusdan itibaren venöz dönüş başlar. İlk önce interlobüler venler oluşur. Sonra sırasıyla arkuat ven, interlober ven, segmental ven ve sonuçta renal ven olarak inferior vena kava'ya açılırlar (29).

1.2.5. Böbreğin Lenfatik Drenajı

Lenf damarları a. renalisi takip eder ve a. renalisin başlangıcı etrafındaki lenf nodlarına açılır. Böbreğin yüzeysel lenf damarları, adipos kapsüle ait lenf damarları ile de birleşerek komşu lenf gangliyonlarına dökülür (30).

1.2.6. Böbreğin Sinirleri

Çölyak pleksustan, lumbal sempatik trunkustan ve sakral parasempatik merkezden gelen lifler birleşerek renal pleksusunu meydana getirirler. Bu pleksusa ait olan renal gangliyon, a. renalisin abdominal aortadan çıktığı yerin hemen üstünde bulunur. Renal pleksusdan çıkan sinir dalları a. renalisi takip ederek böbreğin parankiminin içine girer ve nefronlara kadar uzanır (26, 30).

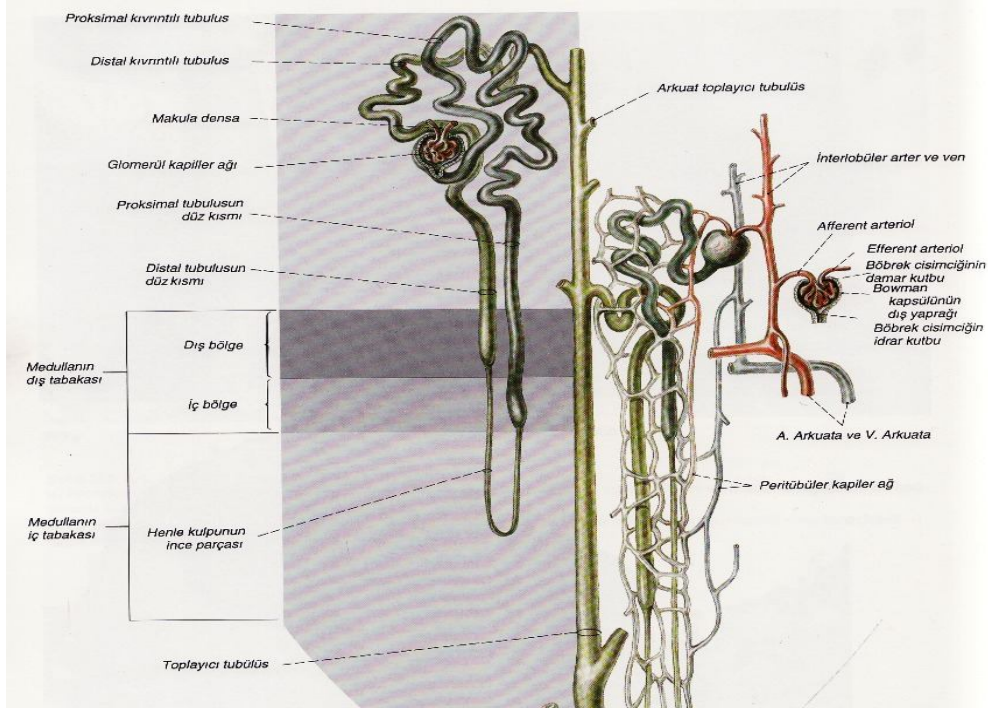
1.3. Böbreklerin Fizyolojisi

İnsanda her böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip bir milyon kadar nefrondan oluşur. Böbrekler nefronları yenileyemezler. Bu nedenle, böbrek hasarı,

hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır. Her nefronun iki bölümü vardır. Kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu “glomerül” ve böbrek pelvisi içindeki yolu boyunca, filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir “tübül”. Glomerül, diğer kapiller ağlarla karşılaştırıldığında, daha yüksek hidrostatik basınca sahip, dallanan ve anastomoz yapan kapiller bir ağdan oluşmuştur. Glomerüler kapillerler, epitelium hücreleri ile örtülmüştür ve tüm glomerül Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerüler kapillerlerden filtre olan sıvı, Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan proksimal tübül içine akar. Sıvı, proksimal tübülden böbrek medullasının derinliklerine doğru inen henle kıvrımına geçer. Her kıvrımın bir inen birde çıkan kolu vardır. İnen kolun ve çıkan kolun alt ucunun duvarları çok incedir, bu nedenle henle kıvrımının ince segmenti olarak isimlendirilir. Henle kıvrımının inen kolu, kortekse doğru dönüş yaptıktan sonra, duvarı kalınlaşır ve bundan dolayı çıkan kolun kalın segmenti olarak adlandırılır. Çıkan kalın kolun sonunda, duvarında bir plak içeren kısa kısma “makula densa” denir. Makula densa nefron fonksiyonunun kontrolünde önemli rol oynar. Makula densadan sonra sıvı, böbreğin korteksine yerleşmiş olan distal tübüle ulaşır. Distal tübülü, birleştirici tübül ve kortikal toplayıcı tübül izler. Sıvı, buradan kortikal toplayıcı kanala ulaşır. 8-10 adet toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek medullada seyreden ve medullar toplayıcı kanal denen daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar birleşerek giderek daha genişleyen kanalları oluştururlar. Sonunda papillanın tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalırlar (Şekil 2) (27).

İdrar böbreklerde glomerüler filtrasyon, tübüler geri emilim ve tübüler sekresyon olayları sonucu oluşmaktadır. Glomerüler filtrat böbrek tübüllerine girdiği zaman idrar olarak atılmadan önce tübülün birbirini izleyen kısımları boyunca akar. Bu yol boyunca bazı maddeler selektif olarak tübülden kana geri emilir, bazıları ise kandan tübül lümenine salgılanır. Sonunda idrar oluşur ve idrardaki bütün maddeler aşağıda gösterildiği gibi glomerüler filtrasyon, tübüler geri emilim ve tübüler salgılanmadan oluşan üç ana böbrek işlevinin toplamını temsil eder (27).

İdrarla atılım: Glomerüler filtrasyon – tübüler geri emilim + tübüler salgılanma



Şekil 2. Nefronun yapısı (31).

1.4. Böbrek Yaralanmaları

Bütün travmaların yaklaşık % 10'u genitoüriner sistemi etkilemektedir (5). Genitoüriner sistem yaralanmaları içerisinde en sık yaralanan organ böbrektir ve tüm üriner sistem yaralanmalarının yarısını böbrek yaralanmaları oluşturmaktadır (19). Çocuklardaki intraabdominal organ yaralanmalarının çoğu künt travmalar sonucunda oluşur (8, 9). En sık yaralanan solid organ dalak olup, bunu karaciğer ve böbrek yaralanmaları izler (32). Künt karın travmasına uğrayan çocukların ortalama % 10 ile % 20'sinde böbrekler zarar görmektedir (14). Ciddi böbrek yaralanmalarının çoğunluğu diğer organ yaralanmaları ile birlikte dir. Diğer organ yaralanmaları penetran yaralanmalarda % 80 oranında görülürken künt yaralanmalarda % 75 oranında görülür (33). En çok birlikte olan yaralanmalar kapalı kafa travmaları ve ekstremitte fraktürleridir (34-36). Hastaların % 42 ile % 74'ünde birlikte diğer abdominal yaralanmalar da görülür. Böbreğin künt travmalarına daha çok dalak ve karaciğer yaralanmaları eşlik ederken, penetran travmalarına daha çok barsak yaralanmaları eşlik etmektedir (11, 17, 37, 38). İzole renal yaralanmaların büyük çoğunluğu minör düzeyde yaralanmalardır (39). İzole renal yaralanmalarda, multipl sistem yaralanmalarının eşlik etmesine göre mortalite daha düşüktür (14).

Çocuklarda böbreklerin yaralanma olasılığı bazı anatomik ve fizyolojik özelliklerden dolayı erişkinlerden daha fazladır. Çünkü böbrekler karın boşluğunda ve retroperitonda erişkinlere göre göreceli olarak daha fazla yer kaplar. Böbreklerin karın içindeki lokalizasyonu rölatif olarak daha düşük seviyedir ve koruyucu perirenal yağ dokusu ile cilt altı yağ dokusu erişkinlere göre daha incedir. Ayrıca çocuklarda göğüs kafesi immatür olduğundan daha elastiktir ve erişkine göre çevre adaleler tarafından daha az desteklenmiştir. Yine renal pedikül, yapısı itibarıyla deselerasyon yaralanmalarına erişkinlerden daha yatkındır. Çocuklarda fetal lobulasyonun da henüz devam etmesi parankimin daha kolay yaralanmasının bir başka sebebidir (11, 12, 40, 41).

Önceden var olan renal hastalıklar ve konjenital renal anomaliler çocuklarda künt travmalarda genitoüriner sistemin yaralanma ihtimalini artırır. Çocuklardaki renal yaralanmalarda önceden var olan renal hastalıklar ve konjenital renal anomalilerin insidansı % 1 ile % 23 arasında bildirilmiştir (14).

1.4.1. Etyoloji

Çocukluk yaş grubunda böbrek yaralanmalarının % 90'ından fazlası künt karın travması sonucudur (10, 11). Künt travma nedeni olguların büyük bir kısmında trafik kazaları (% 47-85), düşme (% 28), spor (% 4), fiziksel saldırı ya da cinsel tecavüzlerdir (%2) (10, 17, 42-45).

Ülkemizde 1992 ve 1997 yılları arasında yapılan bir çalışmada künt renal yaralanması olan 205 çocuk hasta retrospektif olarak incelenmiş ve renal yaralanma nedenleri; olguların % 50'sinde trafik kazaları, % 38'inde düşme, % 4'ü spor ve oyun kazaları, % 3,4'ü ezilme yaralanmaları, % 2,4'ünde hayvan tepmeleri, % 1,5'inde bisiklet kazaları ve % 0,5'inde çocuk istismarı olarak bildirilmiştir (35).

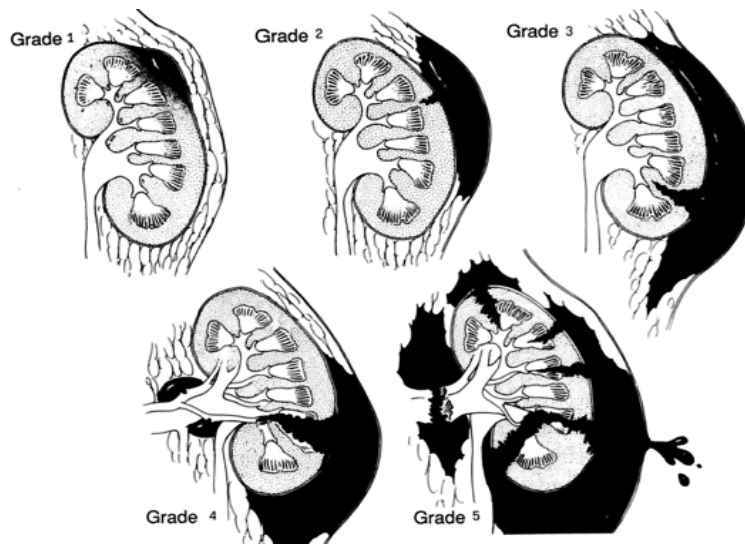
Delici yaralanmalar; ateşli silah, bıçak, şiş gibi silahlarla veya iğne biyopsisi, perkütan kateter yerleştirilmesi gibi iyatrojenik nedenlerle oluşur (16).

Böbreklerde doğrudan ve dolaylı travma diye iki şekilde yaralanma görülebilir. Doğrudan yaralanma darbenin etkisiyle böbreğin göğüs kafesinin baskısıyla lumbal vertebra ve paravertebral kaslar üzerinde ezilmesiyle olur. Kırılan bir kaburga kemiği böbreğe saplanabilir. Yine de böbrek, perirenal yağ içinde yer aldığından, vertebra ve göğüs kafesi tarafından korunduğundan, ancak çok şiddetli

travmalarda yaralanır. Parankim yaralanması sonucu ortaya çıkan kanama genellikle Gerota fasyası tarafından kontrol edilir. Dolaylı yaralanma bir deselerasyon (ani hız kaybetme) yaralanmasıdır. Retroperitoneal yerleşimli olmalarına rağmen nispeten mobil olan böbrekler araç çarpışması gibi ani bir darbede öne doğru hareket ederler ve emniyet kemerine bağlı ani ve şiddetli fleksiyon-ekstansiyon hareketiyle yaralanabilirler. Künt travmalarda böbrek aortaya göre daha mobil olduğundan, darbenin etkisiyle böbrek aortadan renal arterin izin verdiği ölçüde uzaklaşır. Renal arterin media ve adventisyası, intima tabakasına göre daha elastik olduğundan, renal pedikülün gerilmesiyle intimal yırtıklar oluşabilir ve subintimal diseksiyonla renal arterde posttravmatik trombüsler meydana gelebilir. Arterin yaralanmasına yol açan deselerasyon mekanizması, çocukların böbrekleri mobil olduğundan, olguların % 1-3'ünde renal pedikülün ve/veya üreterin üreteropelvik birleşim yerinden kopması ile de sonuçlanabilir (16).

1.4.2. Sınıflandırma

Amerika Travma Cerrahisi Derneği (AAST: American Association for the Surgery of Trauma) tarafından 1989 yılında genitoüriner yaralanmalar için bir derecelendirme sistemi tanımlamıştır (Şekil 3) (46). Santucci ve ark. (47) tarafından 2467 renal yaralanmalı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada bu derecelendirme sisteminin renal yaralanmaların sınıflandırılmasında ve cerrahi gereksinimin tahmin edilmesinde çok kullanışlı olduğu bildirilmiştir.



Şekil 3. AAST'a göre böbrek yaralanmalarının derecelendirilmesi (14, 48)

Kontüzyon, subkapsüler hematoma, yüzeyel yırtıklar gibi sadece parankimi ilgilendiren kapsülün veya pelvikalisiyel sistemin sağlam kalmış olduğu yaralanmalar 1. derece veya minör olarak sınıflandırılır. Yani böbrek kapsülü yırtılmamış, toplayıcı sistemin devamlılığı bozulmamıştır. Sadece parankimal yırtık vardır. Genişleme eğiliminde olmayan subkapsüler hematoma olabilir. Bu tip yaralanmalar böbrek yaralanmalarının % 80-85'ini oluşturur (16).

Medulla ve toplayıcı sisteme ulaşmayan küçük yüzeyel kortikal yırtıkların ve perirenal hematomun olduğu, buna karşılık toplayıcı sistemin sağlam kaldığı ve idrar kaçağının olmadığı grup, 2. ve 3. derece veya minör yaralanmalar olarak sınıflandırılır. Bu tip yaralanmalar olguların % 10-15'ini oluştururlar (16).

Böbreğin parçalanmış olduğu, vasküler pedikülün ve/veya pelviüreterik birleşim yerinin kopmuş olduğu yaralanmalar 4 ve 5. derece veya majör veya karmaşık yaralanmalar olarak sınıflandırılır. Olguların % 5'ini meydana getirirler. Böyle hastalarda makroskopik hematüri, geniş perinefritik hematoma, idrar kaçağı veya ürinomlar vardır (16).

Tablo 1. Böbrek yaralanmalarının sınıflandırılması (11, 16).

I.	Kontüzyon	Minör	Mikroskopik hematoma
	Hematoma	Minör	Parankim sağlam, genişleme eğilimi içinde olmayan subkapsüler hematoma
II.	Hematoma	Minör	Perirenal hematoma
	Laserasyon	Minör	Renal kortekste 1 cm'den daha yüzeyel, toplayıcı sistemle ilgili olmayan ve idrar kaçağının olmadığı yırtıklar
III.	Laserasyon	Minör	Renal kortekste 1 cm'den daha derin, toplayıcı sistemle ilgili olmayan ve idrar kaçağının olmadığı yırtıklar
IV.	Laserasyon	Majör	Renal korteks, medulla ve toplayıcı sistemi içeren, idrar ekstrevasyonunun olduğu parankim yırtıkları
	Vasküler	Majör	Ana renal ven ve arter yaralanması
V.	Laserasyon	Karmaşık	Parçalanmış böbrek
	Vasküler	Karmaşık	Renal hilusun kopmuş olması, devaskularize böbrek

1.4.3 Klinik Bulgular

Böbrek yaralanmalarında belirti ve bulgular her zaman belirgin olmayabilir. Ağrı, karında veya lomber bölgede hassasiyetin olması, hematoma veya idrar kaçağına bağlı kitle palpe edilmesi, batında veya lomber bölgede ekimoz veya abrazyonların olması, kot kırıklarının (özellikle 10-11-12. kotlar) ve vertebral pedikül kırıklarının olması, böbrek travmalarında görülen klinik belirtilerdendir. Bu belirtiler travmanın tipine ve böbrekte meydana gelen travmatik lezyonun ağırlığına göre değişmektedir. Klinik bulgular böbreği ciddi şekilde yaralanmış çocukların % 25'inde dikkat çekici değildir. Bu tür bulgular çocukların sadece % 55'inde belirgindir (16, 49).

Genel vücut travmalı olgularda genitoüriner sistemin etkilenip etkilenmediğini belirlemenin en kolay yolu hastanın idrar örneğinin incelenmesi ve hematüri olup olmadığının belirlenmesidir. Hematüri sıklıkla geçici ve ikinci, üçüncü işemelerle veya kateterizasyondan sonraki saatler içinde temizleneceğinden acil odasında alınan ilk idrar örneği incelenmelidir. Daha sonra alınacak örnekler, hastaya verilen resusitasyon amaçlı sıvıların yapmış olduğu dilüsyona bağlı doğru sonuç vermeyebilir (50).

Hikayede veya gözlemlerde, makroskopik hematürinin yer alması genitoüriner sistem yaralanmasının en önemli işaretidir. Şiddetli böbrek yaralanmalarının % 65'inde başlangıçta makroskopik, % 32,7'sinde mikroskopik hematüri görülürken sadece % 1,7'sinde hematüri görülmeyebilir. Bu olgularda hematüri görülmemesi sebebi ya renal pedikül yaralanmaları ya da üreteropelvik kopma gibi çok sık görülmeyen yaralanmalardır (19). Ancak, bu tür yaralanmalar hiçbir zaman izole yaralanmalar olmadıklarından ve sıklıkla birden çok sistemin etkilenmiş olduğu travmalara bağlı olduklarından gözden kaçmazlar (16, 36).

Hematürinin derecesi ile böbrek yaralanmasının şiddeti arasında korelasyon bulunmamaktadır. Minör böbrek yaralanmalarının % 31'inde makroskopik hematüri, % 65,5'inde mikroskopik hematüri görülürken, % 3,4'ünde hematüri görülmeyebilir (10, 17-19).

Makroskopik hematüri renal yaralanma için daha anlamlı bir bulgudur, fakat makroskopik hematürisi olan hastaların sadece % 32'sinde majör renal yaralanma görülebilmektedir (36).

Travma merkezlerinde hematürisi olan çocuklar % 41 ile % 68 arasında bildirilmiştir (10, 38, 51, 52). İlginç olarak multipl yaralanmaları olan çocuklarda hematüri üriner sistem ile ilgili olmayabilir. Bir klinik çalışmada karaciğer ve dalak yaralanmalarının renal yaralanmalardan daha fazla hematüriye neden olduğu gösterilmiştir (11).

Hastanın makroskopik veya mikroskopik hematüriyle birlikte hipotansiyon veya şok tablosu içinde olması erişkin yaş grubunda böbreğin ciddi biçimde yaralanmış olduğunun önemli bir işaretidir (10). Ancak çocuklar için bu geçerli değildir. Çünkü ciddi böbrek yaralanması ve makroskopik hematürisi olan çocuklarda hipotansiyon veya şok görülmesinin sıklığı % 5 ile % 46 arasında, ortalama % 16'dır (10, 17). Bunun en önemli nedeni, çocukların orta ve küçük çaplı arterlerini ilgilendiren şiddetli bir vazokonstriksiyonla, kan basınçlarını arteriosklerotik damarlara sahip yetişkinlere nazaran daha etkili bir şekilde idame ettirebilme özelliğine sahip olmalarıdır. Kardiak outputun azalmış olmasına ve hipovolemiye rağmen artan periferik vasküler direnç nedeniyle tansiyon normal bulunabilmektedir (16).

1.4.4 Görüntüleme Yöntemleri

Böbrek travmalı çocuklarda doğru tanı, zamanında ve uygun bir tedavinin yapılabilmesi için karşıt böbreğin varlığı ve normal oluşunun bilinmesi kadar, travmatik böbrekteki yaralanmanın genişliğinin de görüntülenmesi önemlidir. Çok az hastada böbrek travması sonucu kan kaybına bağlı olarak hayati tehlikeye sokan ve acil cerrahi tedavi gerektiren durumlar olduğundan, genellikle laparatomiden önce tüm araştırmaları yapmak için geniş bir zaman vardır (53).

Hangi olgularda radyolojik çalışma yapılması veya yapılacaksa da çalışmanın sınırlarının nereye kadar uzanması gerektiği konusunda çelişkili görüşler vardır. Farklı görüş ve önerilere rağmen, genel vücut travması geçirmiş hastalarda mikroskopik dahi olsa, hematürinin varlığı, hele hipovolemi ile birlikteyse karın bulguları şüpheli olan çocuklarda radyolojik çalışma yapılmasını gerektiren bir durum olmalıdır (16).

1.4.4.1. Direkt Grafi

Düz karın grafilerinde elde edilecek indirekt bazı bulgular, böbrek yaralanmasının tanısında yönlendirici olabilir. Retroperitoneal kanamaya bağlı olarak

böbrek sınırlarının ve psoas gölgesinin silinmesi, kot veya vertebraların transvers çıkıntılarındaki kırıklar, travmaya uğramış böbreğe bakan skolyoz, asit nedeniyle oluşan opasite ve yabancı cisimlerin gözlemlenmesi böbrek travmasını düşündüren belirtilerdir (54).

1.4.4.2 Ultrasonografi

Ultrasonografi (US), travmalı hastalarda çabuk yapılabilmesi, non-invazif ve düşük maliyetli olması, peritoneal sıvı kolleksiyonunu belirleyebilmesi, radyasyon veya kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajları sebebiyle öncelikle ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Buna rağmen travma hastalarında renal yaralanma dışında eşlik edebilecek yaralanmaların görüntülemeyi bozması, yüksek oranda radyoloğun deneyimine bağımlı olması, renal laserasyonları belirlemesine karşılık laserasyonun derinliği ve yaygınlığı konusunda yetersiz kalması, üriner kaçağı belirlemede sınırlı rolü olması ve böbrek fonksiyonları konusunda bilgi vermemesi gibi dezavantajları sebebiyle tanı ve sınıflamadaki rolü tartışmalıdır (55). Toplam böbrek yaralanmalarının % 22'si, üçüncü derece yaralanmaların bile ancak % 60'ı ultrasonografi ile tanımlanabilir (56). US hemodinamik olarak stabil hastalarda ürinoma ve retroperitoneal hematoma rezolüsyonunu takip etmede kullanılabileceği gibi, yoğun bakım ünitesindeki hastaların parankimal lezyonlarının ve hematoma rutini takibinde de uygulanabilir (55).

1.4.4.3. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) çocuklarda batin travmalarının değerlendirilmesinde standart olarak kullanılır. Böbrek yaralanmalarının tanımlanmasında ve evrelendirilmesinde en güvenilir görüntüleme yöntemidir (10, 37, 57).

Tomografi parankimal kontüzyon ve laserasyonların, perinefritik veya retroperitoneal hematomun, üriner ekstrevasyonun ve segmental ya da major arteriyel yaralanmaların, non fonksiyone dokuların veya kanlanması bozulmuş alanların ve diğer eşlik eden intraabdominal organ yaralanmalarının gösterilmesinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (14).

Parankim içerisinde sınırlanmış kan birikintisi intrarenal hematomu gösterir. Hematom kontrast madde enjeksiyonundan önce renal parankim içinde yüksek

dansiteli, düzensiz konturlu bir alan olarak izlenir. Kontrast madde enjeksiyonunun ardından zedelenmiş alan ya hiç perfüze olmaz ya da belli belirsiz bir perfüzyon gösterir. Zedelenmiş böbrek parankiminin bütünlüğü dinamik BT incelemenin kapiller fazında değerlendirilir. Renal infarktlar perfüze olmayan bölgeler şeklinde izlenir. Segmenter infarktlar renal kontüzyonu ya da laserasyonu taklit edebilirler. Hematomlar intrarenal, subkapsüler veya perinefritik, paraneftik alanlarda ekstrarenal olabilir. Subkapsüler hematomlar eksantrik lokalizasyonda ve semisirküler konfigürasyonda izlenirler. Büyük hematomlar genelde böbreği ventrale doğru iterler. İdrar ekstravazasyonu renal toplayıcı sistem veya üreteropelvik birleşim yerinde oluşan yırtıklar ile derin meduller laserasyon sonucudur. İdrarın masif şekilde ekstravaze olması renal pelvis ya da pelviüreterik bileşkenin kopmuş olduğunu düşündürür. Pedikül zedelenmesi tanısı o taraftaki böbreğin kontrast maddeyi tutmaması ile konulur. Akut renal ven oklüzyonu böbrekte büyümeye, azalmış fonksiyona ve uzamış nefrogram fazına neden olur. Renal vendeki trombüs nadiren kontrast madde içinde dolma defekti şeklinde izlenebilir (58).

1.4.4.4. İntravenöz Ürografi

Geçmişte hematüri olsun veya olmasın renal travma şüphesi olan her hastada çekilmesi ön görülen intravenöz ürografinin (İVÜ) renal yaralanmalı hastaların % 90 kadarında doğru tanı koydurduğu rapor edilmiştir (51, 58). İVÜ'de kontrastın ekstravazasyonu toplayıcı sistemlerdeki bütünlüğün kaybolduğunun işaretidir. Kontrast, renal kapsül içini ya da gerota fasyasını kuşatabileceği gibi yaralanmanın büyüklüğüne bağlı olarak retroperiton ya da periton içine de ilerleyebilir. Ayrıca hematom veya ürinoma bağlı olarak pelvikalisial yapılar da itilme, toplayıcı sistem içinde kan pıhtısı varsa buna bağlı olarak dolma defekti görülebilir. Ancak İVÜ intraabdominal yapıları tanımlamada yetersiz kalır (59).

Hemodinamik olarak stabil hastalarda renal yaralanmaların tanımlanmasında tomografi, İVÜ'nin yerini almıştır. Bununla birlikte tek doz İVÜ hala hemodinamik olarak anstabil hastalarda acil cerrahi eksplorasyondan önce iki fonksiyone böbreğin gösterilmesi, üriner ekstravazasyonun belirlenmesi ve renal pedikül yaralanmalarının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Çocuklarda 2-3 ml/kg noniyonik kontrast madde intravenöz verildikten hemen ve 10 dakika sonra direkt

grafi çekilir. Bu renal yaralanma hakkında sadece temel bilgiler verir ve yaralanmanın evrelendirilmesinde kullanılmaz. Kontrastlı BT çekiminden hemen sonra alınacak direkt karın grafisinde de BT için verilen kontrast madde İVÜ gibi görüntü verir. Böylece tekrar kontrast madde vermek gerekmez. Önemli renal yaralanmaları olan hastaların %20'sinde İVÜ normal bulunabilir. Ayrıca İVÜ'de böbreğin görülememesi her zaman arteriyel dolaşım bozukluğu ya da yaralanmayı göstermez. Renal kontüzyona bağlı vasküler spazm, aşırı hidrasyon, hipotansiyon veya hipoperfüzyon da böbreğin görülememesine neden olabilir (14).

1.4.4.5. Manyetik Rezonans

Mantetik rezonans (MR), travma hastalarının birçoğunda ilk kullanılan görüntüleme yöntemi değildir. Perirenal hematomu, renal fragmanların viabilitesini ve eşlik eden renal anomalileri göstermede etkin olsa da ilk değerlendirmede üriner ekstremitasyonu saptamada yetersiz kalabilmesi, görüntüleme zamanının uzunluğu, maliyet yüksekliği ve hasta uyumunun azlığından dolayı, MR travma hastalarını değerlendirmede ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır. MR sadece BT'nin olmadığı merkezlerde, İodine allerjisi olan hastalarda ve BT ile ayırıcı tanısı tam yapılamayan vakalarda endikedir (55).

1.4.4.6. Renal Arteriografi

Arteriografi invaziv ve komplike bir yöntem olduğundan çocuklarda tanı amaçlı rutin olarak kullanılmamaktadır. Arteriografi, gecikmiş ya da devam eden kanama, renovasküler yaralanmalar, arteriovenöz fistül veya psödoanevrizmaların tanısında aynı zamanda selektif embolizasyon ve endovasküler stent uygulamaları gibi tedavi amacıyla da kullanılabilir (14).

1.4.5. Böbrek Yaralanmalarında Klinik Yaklaşım

Böbrek yaralanmalarında, tedavinin birinci amacı böbreğin veya fonksiyon gören böbrek dokusunun korunmasıdır. Künt travmayla oluşan böbrek yaralanmalarında tedavinin şeklini, yaralanmanın derecesi, birlikte olan başka organ yaralanmaları ve hastanın klinik tablosu belirler.

Günümüzde böbrek yaralanmalarında konservatif tedavi birçok merkezde başarıyla uygulanmaktadır. Tüm renal yaralanmalarda konservatif tedavinin

çocuklarda yüksek oranda böbreği koruduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (42, 60-64).

Konservatif tedavide, doğru evrelendirilmiş ve hemodinamik açıdan stabil hastalarda makroskopik hematüri geçene kadar yatak istirahati, intravenöz hidrasyon, analjezi ve profilaktik antibiyoterapi yeterlidir. Makroskopik hematüri sona erdikten sonra fiziksel aktivite belli bir ölçüde serbest bırakılır ve mikroskopik hematüri kaybolana kadar da aşırı fiziksel aktivite kısıtlanır. Hasta taburcu edildikten 6 - 8 hafta sonra kontrol US veya BT yapılabilir. Bir yıl boyunca kan basıncının izlenmesi ve travmadan bir yıl sonra böbrek sintigrafisi yapılması da önerilir (16).

Tedavi planını oluşturmakta en fazla zorlanılan hasta grubu majör tipte yaralanması olmasına rağmen vital bulguları stabil olan hastalardır. Bu grup hastalarda yaralanmanın derecesi radyolojik olarak iyi tanımlanmışsa, karın içinde yaralanmış başka organlar yoksa ve hastanın vital bulguları da stabil ise başlangıçta konservatif davranmakta yarar vardır (16).

Literatürde çocuklarda renal yaralanmaların konservatif tedavi edilmesini destekleyen bilgiler oldukça yaygındır. Buckley ve McAninch (62) künt renal yaralanması olan 333 çocuk hastadan 327'sini (% 98,2) konservatif yöntemle tedavi ettiklerini, sadece % 1,8 hastada açık cerrahi tedavi yaptıklarını bildirmişlerdir.

Cerrahi müdahale için en mutlak klinik endikasyon karında gittikçe büyüyen veya pulsasyon veren perinefrik bir hematoma varlığıyla birlikte hemoglobinin ve kan basıncının hızla düşmeye devam etmesi, renal pedikül yaralanması olduğunu telkin eden bulguların varlığı, başka organlarda da cerrahi müdahale gerektiren bir durumun varlığıdır. Relatif endikasyonlar ise belirgin idrar ekstravazasyonunun olması, böbreğin % 20'sinden fazlasının kanlanması bozulmuş olması, perinefrik enfeksiyon ve üriner obstrüksiyonun varlığıdır (16, 65).

İdrarın üriner sistem dışına çıktığının saptanması, yani tek başına idrar kaçağı cerrahi eksplorasyon için yeterli bir endikasyon değildir. Çünkü bu tip yaralanmalar hemodinamik olarak stabil hastalarda konservatif olarak başarıyla tedavi edilebilir. Matthews ve ark. (66) konservatif takip ettikleri, renal yaralanmaya bağlı üriner ekstravazasyonu olan 31 hastanın 27'sinde (% 87) üriner ekstravazasyonun spontan rezolüsyon gösterdiğini, 4 hastada da üreteral stent ile ekstravazasyonun düzeldiğini bildirmişlerdir.

Benzer şekilde, Russell ve ark. (67) grade IV yaralanması olan 15 pediatrik hastadan beraberinde üriner ekstremitasyonu olan 9 hastayı (% 60) konservatif takip ettiklerini ve bu hastalardan 1'inde hipotansiyon ve devam eden kanama nedeniyle nefrektomi yaptıklarını ve diğer 5'inde ürinom geliştiğini, bunlardan 2'sinin perkutan drenaj ile düzeldiğini, 3'ünde üreteral stent ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir.

Aynı taraf böbreğin iyi görüntülenememesi veya böbreğin herhangi bir bölgesinde avasküler bir alanın saptanması da bir cerrahi eksplorasyon endikasyonu olabilir. Ancak bunlar relatif endikasyonlardır. Çünkü her ne kadar çok kan kaybedilmiş olmasına rağmen kanama durmuş, Gerota fasyasının sınırlarını zorlayan bir hematoma oluşmuş, idrar pelvikalikseal sistemden dışarı kaçmaya devam ediyor ve böbrek parenkimi de parça parça olmuş olsa da, böbreğin fragmanları kanlanmaya devam ediyor ve canlılıklarını koruyorlarsa böbrek kendini onarabilmektedir. Çocuklarda böbrek kutupları birbirinden uzaklaşacak kadar parçalanmış olsa bile, kanlanma devam ediyorsa bu böbreğin kendiliğinden iyileşme şansı her zaman vardır. Bu olmasa bile en azından cerrahi olarak böbreğin onarılma olasılığı var demektir (16).

Perirenal hematoma olan olgularda, böbrek işlev görüyorsa, çocuğun vital bulguları stabilse ve hematoma genişlemiyorsa konservatif davranılabilir. Cerrahi eksplorasyonu gerektiren olgularda, böbreğe iki şekilde ulaşılabilir. Bazı cerrahlar böbrek pedikülü ortaya çıkarılmadan ve etrafi dönülmeden retroperitoneal hematoma müdahale edilmemesini önerirler (68, 69). Gerekçeleri de böbrek pedikülü kontrol altına alınmadığı takdirde fazla miktarda kanama olabileceğinden ameliyatın nefrektomiyle sonlanma olasılığı taşımasıdır (69-72). Bu durumda böbrek damarlarına Gerota fasyasını açmadan ulaşılabilmesi için, eksplorasyon abdominal yoldan yapılmalıdır, ince barsak mezenterisi, inferior mezenterik ven trasesi yanından açılır aorta bulunur ve yukarı doğru takip edilir. Treitz ligamenti hizasında sol renal venin aortayı çaprazladığı görülür. Bu venin ekartasyonu ile sol renal arter görülebilir. Bu bölgede sağ böbreğe ait damarlar da ortaya çıkarılabilir. Damarlar bu şekilde bulunup askıya alındıktan sonra kanama kontrol altına alındığı takdirde, sol kolon mediale devrilerek sol böbreğe veya sağ kolon mediale devrilerek sağ böbreğe ulaşılır. İkinci yol sol kolonun orta hatta devrilerek böbreğe ve pediküle arkadan ve

yandan yaklaşılmasıdır. Ancak bu yaklaşım sırasında Gerota fasiyasının açılmasıyla daha önce baskıyla kontrol altında tutulan kanamanın yeniden başlama olasılığı vardır (16).

Gerota fasiyası açıldıktan sonra kanlanması bozulmuş olan parankim debride edilir, toplayıcı sistem ve vasküler yapılar içindeki pıhtılar temizlenir, hemostaz sağlanır. Böbrek kapsülü onarılamayacak şekilde tahrip olmuşsa, toplayıcı sistemin onarımının ardından böbrek omentum flebine veya retroperitoneal yağ dokusu veya emilebilen bir sentetik greft içine sarılmalıdır. Retroperiton kapatılmadan önce mutlaka üreterin açıklığı kontrol edilmelidir. Her zaman, mümkün olan en fazla böbrek dokusunun kurtarılması için çaba harcanmalıdır (16).

Renovasküler yaralanmaların cerrahi tedavisi konusunda da çelişkili görüşler vardır. Tedavi yaklaşımını belirleyen etkenler, travmayla tanı arasında geçen süre, yaralanmanın şekli, yaygınlığı ve birlikte mevcut olan başka organlara ait yaralanmalardır. Sağ renal venin vena kava inferiora yakınlığı nedeniyle çok kısa olması onarımını güçleştiren anatomik bir özelliktir. Ancak yine de, olguların çoğunda bu ven bir şekilde onarılabilir. Sol renal ven onarılmayacak kadar zedelenmişse, sol böbreğin venöz drenajı gonadal ve adrenal kollateraller tarafından sağlanabildiğinden, sol renal venin vena kavaya girdiği noktadan bağlanması mümkündür. Ancak, sağ renal venin böyle bir özelliği olmadığından bu ven mutlaka onarılmalıdır (16, 73).

Renal arter yaralanmasının şekline göre, primer olarak veya ven veya arter greftlerinin yardımıyla onarılabilir. Segmental arter yaralanmalarında arterin çapı dar olduğundan onarımdan ziyade, arterin beslediği alan %15'den daha küçükse arterin bağlanması ve parsiyel nefrektomi yapılması tercih edilmelidir. Segmental arter yaralanmalarında kontrol edilemeyen bir kanama, hematoma, idrar kaçağı veya laparotomi gerektiren başka karın içi organ yaralanması yoksa, konservatif davranılmasının uzun dönemde hipertansiyon veya nefrektomi gerektiren başka komplikasyonları arttırmadığı da belirtilmektedir (73).

Delici cisim travmalarına bağlı böbrek yaralanmalarında da giderek daha fazla konservatif davranılmaktadır. Cerrahi tedaviye hastaların %37-45'inde ihtiyaç duyulmaktadır (74-77). Minör yırtık veya laserasyona neden olmuş kurşun yaralanmalarının birçoğu da yatak istirahatiyle kendiliğinden iyileşmektedir (78, 79).

Ancak genişlemeye devam eden hematoma, hipotansiyon ve ısrar edici makroskopik hematurinin olduğu şiddetli yaralanmalarda cerrahi eksplorasyon yapılması şarttır (80).

Renovasküler yaralanmalar hariç, cerrahi tedavi gerektiren böbrek yaralanmalarının % 80'inde böbreğin canlılığını ve işlevini sürdürmesi mümkündür (81).

Non-operatif tedavi görmüş I. ve II. derece yaralanmalarda çocukların uzunca bir süre izlenmeleri gereksizdir. Çünkü bu tip olgularda korkulan geç dönem komplikasyonlarına pek rastlanmaz (34, 82). Bu çocuklara taburcu edildikten 6-8 hafta sonra hematomun son durumunu değerlendirmek için görüntüleme çalışmaları yapılmalı, hipertansiyon yönünden kan basıncı ölçülmelidir. III.-V. derece yaralanmalarda komplikasyon sıklığı % 26'dır (83). Bu çocukların böbrek fonksiyonları ve kan basıncı yönünden en az bir yıl izlenmeleri önerilirse de, genellikle uzun dönemde prognoz yüz güldürücüdür (16).

1.4.6. Böbrek Yaralanmalarının Komplikasyonları

İster cerrahi yöntemlerle, ister non-operatif yöntemlerle tedavi edilmiş olsun yüksek dereceli böbrek yaralanmalarından sonra, erken dönemde kanama, enfeksiyon, abse, sepsis, idrar fistülü, ürinom, hidronefroz, hipertansiyon gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Geç dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar ise, hipertansiyon, A-V fistül, psödoanevrizma, pyelonefrit, taş oluşumu ve hidronefrozdur (14).

Tablo 2. Böbrek travmalarının erken ve geç komplikasyonları (55).

Erken komplikasyonlar	Geç komplikasyonlar
Kanama	Kanama
Enfeksiyon	Hidronefroz
Perinefritik abse	Kalkül oluşumu
Sepsis	Kronik pyelonefrit
Üriner fistül	Hipertansiyon
Hipertansiyon	A-V fistül
Üriner ekstremitasyon	Psödoanevrizma
Ürinoma	UPJ darlık

Renal travmanın erken komplikasyonları genellikle konservatif tedavi edilen hastalarda ortaya çıkar. Bu gruptaki hastaların devam eden kanamalar açısından dikkatli takip edilmesi gerekir. Kan değerlerinin düşmesi, tekrarlayan transfüzyon ihtiyacı ve inatçı makroskopik hematüri devam eden renal kanamanın belirtileridir. Devam eden kanama düşünüldüğünde BT tekrarı ya da arteriografi yapılabilir. Arteriografi devam eden kanamalarda selektif embolizasyon ile kanamanın kontrol edilmesini de sağlar (14).

Uzamış ileus, ateş ve batında ya da lomber bölgede genişleyen kitle veya devam eden ağrı üriner ekstremitasyon ve/veya ürinomu gösteren bulgulardır. Ürinomlar renal yaralanmalardan sonra en sık görülen komplikasyondur (14). Ürinomlar sıklıkla spontan rezolüsyon gösterir. Bu nedenle küçük, enfekte olmayan, stabil ürinomlarda tedaviye gerek yoktur. Ancak büyümeye devam eden ürinomlar perkütan veya endoskopik olarak üreteral stent ile tedavi edilebilirler (66, 67).

Gecikmiş renal kanama nadirdir ve çoğunlukla travmadan sonra 2 hafta içinde ortaya çıkar (14). Bununla birlikte Teigen ve ark.'nın (84) yaptığı bir çalışmada travmadan birkaç hafta sonra, masif hayatı tehdit edici kanama görülen 2 çocuk vaka bildirilmiştir. Bu hastalara arteriografi ile tanı konulmuş ve perkütan transkateter embolizasyon ile tedavi edilmişlerdir.

Perinefritik abse; ileus, yüksek ateş ve sepsis ile birlikte görülür. Genelde BT ile tanı konulur. Çoğunlukla perinefritik abseler i.v. geniş spektrumlu antibiyotikler ve perkütan drenaj ile tedavi edilirler. Multiloküle abseler perkütan drenaja cevap vermez ve genellikle cerrahi drenaj gerekebilir (14).

Posttravmatik renovasküler hipertansiyon sıklığı %5 civarındadır (47). Hipertansiyon travmadan en erken 1 ay içinde veya 15 yıl gibi çok uzun bir süre sonra da ortaya çıkabilmektedir (85). Hipertansiyon tıbbi yaklaşımlarla kontrol altına alınamadığı takdirde, önce anjiyografik çalışmalarla renal arterin durumu değerlendirilir ve düzeltilmesi mümkün olan bir patoloji saptandığı takdirde hipertansiyonu ortadan kaldırmak amacıyla renal arter revizyonu yapılabilir. Hipertansiyonun devamı halinde nefrektomi yapılır. Geç takiplerde işlevini yitirdiği görülen böbrekler çıkarılmalıdır. Hidronefroz, böbrek çevresindeki fibrozise ikincil olarak ortaya çıkar (16).

Post travmatik arteriovenöz fistül ve psödoanevrizma perkütan endovasküler embolizasyon ile tedavi edilebilir (86, 87).

1.4.7. Enzimüri ve Klinik Önemi

Biyolojik sıvılarda enzim aktivitelerinin tayini, yaygın bir laboratuvar tanı metodu olup enzim aktivitelerinin tayini için en sıklıkla kullanılan biyolojik sıvı, kan plazması veya serumdur. Ancak enzim aktiviteleri aynı zamanda idrar, serebrosipinal sıvı, amniyotik sıvı gibi başka biyolojik sıvılarda da tayin edilebilir. İdrar enzim aktivitelerinin ölçümü, renal fonksiyon kaybının erken dönemde tesbitinde faydalı non-invaziv testler olarak kabul edilir (88).

İdrar enzimlerinin klinik amaçlar için kullanılması, Rosalki ve Wilkinson tarafından böbrek hastalığı olan hastaların idrarlarında artmış enzim aktivitelerinin tanımlanmasıyla başlamıştır (89). 1950-1960'lı yıllar arasında, özellikle laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz ve lösin aminopeptidaz ve β -glukuronidaz'ın klinik olarak kullanılması ile daha geniş çaplı araştırma girişimleri başlatıldı. Bugüne kadar böbrek hastalıklarının tanısı için en az 50 enzim analiz edilmiştir (88, 90).

Düşük molekül ağırlıklı proteinler ($MA < 70000$ kDa) glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre edilebilir. Normal koşullarda, pratik olarak tüm düşük molekül ağırlıklı proteinler tamamen geri emilir ($\sim 99\%$). Bu proteinler ancak renal tübüller tarafından glomerüler filtrata geri emilim azaldığında idrarda tesbit edilebilirler. Renal tübüler hücrelerin filtre edilen proteinleri reabsorbe edememesi tübüler hasarın göstergesi olarak kabul edilir (91). Üriner enzimler ve düşük molekül ağırlıklı proteinler nefrotoksisitenin erken belirteçleri olarak ve birçok patolojik durumlarda tübüler epitel hücrelerin fonksiyonundaki küçük değişikliklerin tanımlanması için kullanılmaktadır (91-93).

1.4.7.1. İdrar Enzimlerinin Kaynakları

İdrarda enzim aktivitelerine çeşitli kaynaklar katkıda bulunur. İdrar enzimlerinin en büyük kısmı böbrek dokusundan kaynaklanır. Renal tubuler hücreler sayısız biyokimyasal fonksiyonları gerçekleştirmek için çeşitli enzimlerin yüksek aktivitelerini içerirler. İdrarda renal enzim atılımından, tübül hücrelerinin membran geçirgenliğindeki değişiklikler kadar tübüler hücrelerin normal *turnover* oranı da sorumlu tutulmaktadır. Normal koşullarda, idrar enzim aktivitesinin çok azı

glomerüler filtrasyon ile idrara geçen serum kaynaklı enzimlere aittir. Örneğin amilaz ve lizozim gibi düşük moleköl ağırlıklı serum enzimlerinin atılımı böbrekler yolu ile olduğu için idrarda bulunurlar. İdrar enzimleri amilaz ve lizozim gibi düşük moleköl ağırlıklı enzimler dışında, böbrek tübölüs hücrelerinden kaynaklanır. Genital sekresyonlar, eritrosit, lökosit, lenfosit gibi kan hücreleri, üriner sistem veya genital sistem tümörleri ve bakteriler az miktarda idrar enzim aktivitesine katkı sağlarlar (90, 94, 95).

Sistemik ve metabolik hastalıklar, idrarın enzimatik aktivitesini etkileyen belirli organların hastalıkları veya üriner yolların değışik hastalıklarında idrar enzimlerinde belirgin değışiklikler ortaya çıkar. Bu değışiklikler idrarda bulunan enzimin aktivitesinde azalma veya artma tarzında olabileceği gibi normalde bulunmayan bir enzimin görölmesi şeklinde de olabilir (90, 96).

1.4.7.2. Patolojik Durumda İdrar Enzimlerinin Kaynakları

1-Böbrekler: Renal enzim atılımı, tüböl hücreler parçalandığında veya tüböl geçirgenliğin bozulduğu durumlarda belirgin artış gösterir. Tüböl hücrelerin hasarında renal enzim atılımı çeşitli faktörlere bağlıdır (90, 96):

- a) Hastalığın şiddetine,
- b) Hasarlı kısımda bulunan enzimlere,
- c) Hasarlı bölgedeki enzimlerin lokalizasyonuna,
- d) Enzimin bulunduğu yere bağlanma şekline,
- e) Enzim molekölünün fiziksel özelliklerine.

2-Serum: Glomerüler filtrasyonun patolojik olarak arttığı ve/veya tüböl reabsorbsiyonun bozulduğu durumlarda serumdaki bazı enzimler idrarda görölmeye başlar. Glomerüler filtrasyondaki değışiklik molekölün boyutlarıyla yakından ilgilidir.

3-Üriner yolların tümörleri: Tümör hücreleri genellikle yüksek enzim aktivitesi içerirler ve idrara geçince parçalandıklarında hücrelerin enzimleri idrarda tesbit edilebilir. Böbrekler, mesane ve genital organ tümörlerinde, başta laktat dehidrogenaz ve asit fosfataz olmak üzere belirli enzimlerin idrarda aktivitesi artar.

4-Eritrositler: Böbrekler, mesane, üriner yollar ve genital organlardaki kanama, idrarda eritrositlerin bulunmasına neden olabilir. Ayrıca ciddi nefritlerde de

glomerüllerden eritrositler geçebilir, dolayısıyla idrarda eritrositlerde bulunan enzimler tesbit edilebilir.

5-İnfiltrate hücreler ve eksuda hücreler: Böbreklerin ve diğer üriner yolların değişik inflamatuvar prosesleri, lökosit, lenfosit gibi yüksek enzim içeriğine sahip olan hücrelerle birliktedir. Bu hücreler sıklıkla idrara geçerler ve idrar enzim aktivitesine katkıda bulunurlar.

6-Bakteriler: Böbreklerin bakteriyel infeksiyonları (piyelonefrit, renal apse) veya ürogenital sistemin infeksiyonlarında idrarda sıklıkla bakteriler de bulunur. Bu durumlarda bakteriyel enzimler idrarda tesbit edilebilir (95).

1.4.7.3. İdrarda Enzim Aktivitelerinin Yorumu

İdrar enzim düzeylerinin teşhise yardımcı olarak kullanılmasında enzim ekskresyonunun, zaman, kreatinin, spesifik gravite ve osmolalite ile ilişkilendirilmesini öneren değişik yöntem ve referanslar vardır (97). Numune toplama ile biyolojik varyasyondan kaynaklanabilecek hataları en aza indirmek amacıyla, sonuçların idrar kreatininin gramı veya molü başına verilmesi en uygundur. Üriner birim kreatinin başına enzim aktivitesi ilişkisi (enzim ünitesi/ kreatinin oranı; enzim ünitesi/ kreatinin indeksi, örneğin NAG-indeksi) üriner enzim ekskresyonunun ifade edilmesinde üzerinde uzlaşılan bir yoldur (98).

1.4.8. N-asetil-β-D glukozaminidaz (E.C 3.2.1.30, NAG)

Böbrek hastalıklarının teşhisi ve böbrek hasarının ortaya çıkarılması amacıyla idrar enzimlerinin ölçümü klinikte geniş kullanım alanına sahiptir. Böbrekler tarafından idrara birçok enzim salınmasına rağmen, bu enzimlerin bir çoğu stabil değildir ve bu nedenle sınırlı kullanım alanına sahiptir. Bu enzimler arasında yer alan NAG (2-acetamidodeoxy-β-glucoside acetamidodeoxyglucohydrolase, EC 3.2.1.30) böbrek hastalıklarının ve hasarının ortaya çıkarılması amacıyla geniş bir kullanım alanına sahiptir. NAG yaklaşık olarak 130.000 dalton molekül ağırlığına sahip olup, idrara çıkan stabil bir glikolitik enzimdir. Özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur (21).

Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle glomerülden filtre edilmez ve bu nedenle idrar konsantrasyonlarının artması proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir. Proksimal tübüllerde bulunan

endositoz/ekzositoz transport sistemi, normal bireylerde lizozomal enzimlerin çok düşük miktarlarının atılımına neden olur. Endositoz/ekzositoz transport sistemi birbirine eşit ve zıt yönde gerçekleşen enerji bağımlı bir mekanizma aracılığıyla gerçekleşmektedir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak bu sistem kolaylıkla tahrip olabilir ve sonuç olarak lizozomal enzim olan NAG fazla miktarda idrarla dışarı atılır. Doku ve vücut sıvılarına özgü NAG izoenzimlerinin bulunması değişik hastalıklarda bu enzimin klinik kullanımının önemini daha da artırmıştır (20-22).

1.4.8.1. NAG İzoenzimleri

NAG; lizozomal hidrolazlar arasında en çok aktif olanıdır. Isıya dayanıklılığı ve net yüklerinin farklılıklarına göre dokularda esas olarak NAG-A ve NAG-B formunda bulunur. A izoenziminin izoelektrik noktası 5,4 iken, B izoenziminin izoelektrik noktası 7,9'dur. NAG izoenzimlerinin yapısındaki farklılıklar iki izoenzimin farklı fiziksel özelliklere sahip olmasından kaynaklanmaktadır (99). A ve B şeklinin yapısal bileşimi farklıdır. A izoenzimi α ve β subünitelerinin birleşiminden oluşmuştur. B izoenzimi 2 ya da 4 β subünitinin birleşiminden oluşmuştur. İzoenzimlerin substrat özgünlüğü farklıdır. A formu yalnızca G_{M2} gangliozidlere karşı yüksek aktiviteye sahiptir ve substrat olarak N-acetylhexosaminide β bağıyla bağlı aglikon ya da şeker üzerindeki asidik grupları ortadan kaldırmaktadır (22).

Bu izoenzimlerin klinikte en çok ilgi çeken kullanım alanı otozomal resesif genetik geçişe sahip Tay-Sachs hastalığı ve Sanndhoff's hastalığıdır. Lizozomal depo hastalıkları arasında yer alan Tay-Sachs hastalığında A izoenziminde (β -NAG-A; Hex A) yetmezlik vardır. Hex A G_{M2} gangliozidlerdeki galaktoz ve N-acetyl-galaktozamin arasındaki $\beta(1-4)$ -glikozid bağımlı hidroliz etmektedir. Bu enzimin yokluğu G_{M2} gangliozidlerin nöronlarda depolanması ile sonuçlanmaktadır. Sanndhoff's hastalığı daha nadir olarak gözükmemektedir. Bu hastalıkta enzimin A ve B (β -NAG-B; Hex B) formunda yetmezlik vardır (99). Serumda bulunan A izoenzimi böbrek ve dalakta bulunandan farklıdır ve As olarak isimlendirilmektedir. Diğer çok az bulunan formlar C, S ve gebe kadınlarda bulunan P formudur (22).

Price ve ark. (100) elektroforez tekniği kullanarak NAG izoenzimlerinin idrardaki değişimlerini incelemişler ve ilk olarak elektroforez tekniği kullanarak B

formunun idrarla atılımının arttığını göstermişlerdir. Elektroforezde uygulama noktasında B formu, bunu takiben arada yer alan izoenzimler ve son olarak A formu yer alır (21).

Sağlıklı kişilerin idrarında A izoenzimi baskın olan formdur. Toplam NAG aktivitesinin arttığı hastalarda B izoenzimi baskın hale gelmektedir. As izoenzimi normalde böbrekte bulunmamasına rağmen glomerüler hasar oluşan bir hastanın idrarında As izoenzimi tesbit edilmiştir (22).

1.4.8.2. Renal Hastalık ve Hasarda NAG'ın Önemi

Böbrek farklı hücre tipleri içermektedir. Bu hücrelerin öncelikli görevi glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon, sekresyon ve metabolitlerin konsantre edilmesidir. Böbrek kompleks bir yapıya sahip olmasına rağmen, toksik hasar ve hastalıklara karşı sınırlı sayıdaki yollarla cevap vermektedir. Noninvaziv testler morfolojik, fonksiyonel ve biyokimyasal düzeydeki değişimleri yansıtmaktadır. Bununla birlikte, böbrekte oluşan hücre yaralanmasına cevap olarak oluşacak erken dönemdeki enzim salınımı hakkında çok az şey bilinmektedir. İdrar enzimleri hücre hasarı ya da özellikle etkilenen bölgenin yeri hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olurken, hastalığın tipi hakkında bize bilgi vermezler. Böbrek hastalıklarında kullanılan fonksiyonel testlerin birçoğunun duyarlılığını kaybetmesinden dolayı sorunlar artarak çoğalmaktadır. Böbrek hastalığının erken döneminde teşhis konularak hastalığın ilerlemesi önlenmelidir. Toksinlere ya da hastalıklara bağlı olarak oluşan böbrek hasarının erken dönemde taranması ve hastalığın ilerlemesinin takibinde non invaziv bir test olan NAG'ın önemli bir rolü vardır. NAG'ın otomatik ya da manuel yolla ölçümü klinik biyokimya laboratuvarlarında mümkün olup halk sağlığı çalışmalarında popülasyondaki risk oranının ortaya çıkarılması amacıyla kullanılmaktadır (20). NAG renal fonksiyonlarda gerileme oluşmadan önceki dönemde böbrek hasarının şiddetini ölçmek için kullanılan duyarlı bir test yöntemidir. Proksimal tübüllere lokalizedir ve bu bölgenin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (22).

Sağlıklı bireylerde bu enzimin idrardaki miktarı çok düşüktür. Doğru ve duyarlı bir ölçüm yapmak için idrarda bulunan ürenin inhibitör etkisini ortadan kaldırmak gerekir, bu amaçla idrar numuneleri dilüe edilmelidir. Ölçüm esnasında

oluşacak bir diğer hata idrar volümüne bağlı olarak oluşacak değişimlerdir. NAG ölçümü için 24 saatlik idrar toplamak zordur ve nadiren bu yöntem kullanılmaktadır. Ölçüm yapılan idrarda bulunan NAG düzeyini idrar kreatinin düzeyine oranlayarak idrar volümüne bağlı olarak oluşan değişimlerin bir kısmı ortadan kaldırılmış olunur. Diürez, bu enzimin idrarla atılımı üzerine çok az etkiye sahiptir. İdrarda bakterilerin bulunması ölçüm sonuçlarını etkilemez. İdrar NAG aktivesinin ana inhibitörü üre olup, idrarda albuminin de yüksek konsantrasyonlarda bulunmasının NAG aktivitesini etkileyebileceği bildirilmiştir (22, 99).

NAG'ın böbrek hasarının göstergesinde kullanımını sağlayan faktörler şöyle sıralanabilir (93);

- a) Böbrek tübüler hasarının çok yüksek oranda duyarlı bir göstergesidir.
- b) Kullanılmakta olan böbrek fonksiyon testlerine göre daha erken dönemde idrardaki miktarı yükselmektedir.
- c) Oluşan patolojik değişimlere paralel olarak idrardaki miktarında artma meydana gelmektedir.

Bu özelliklerinden dolayı NAG, böbreği ilgilendiren çeşitli durumlarda kullanım alanı bulmuştur. Pratikte NAG'ın kullanım alanları (22, 93) :

1. Kadmium ve civa gibi ağır metallerle oluşan zehirlenmeler, idrar yolu enfeksiyonları, aminoglikozid, cis-platinum ve siklosporin-A gibi nefrotoksik ilaçların kullanımına bağlı olarak oluşan nefrotoksitenin erken dönemde gösterilmesi amacıyla,
2. Major operasyonlar esnasında böbrekte oluşan anoksik epizodların iyileşme döneminin takibi amacıyla,
3. Diabet, hipertansiyon, romatoid artrit bağli oluşan sekonder böbrek hasarının izlenmesi amacıyla,
4. Nefrotoksik ilaçların kullanılmasına bağli olarak gelişen böbrek hasarı, transplantasyon yapılmış hastalarda oluşabilecek organ reddinin ve böbrek hastalıklarının izlenmesi ve takibi amacıyla, idrar NAG ölçümü yapılmaktadır.

Yukarıda görüldüğü gibi NAG giderek daha yaygın bir kullanım alanına sahip olmaktadır. Renal hastalıklarda NAG ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Obstruktif üropatilerde (101), vezikoüretal reflüde (102), hidronefrozlarda (103),

üriner sistem enfeksiyonlarında (104, 105), üriner sistem taş hastalığında (106-108), gelişimsel böbrek anormalliklerinde (109, 110), renal transplantasyon sonrası graft rejeksiyonunun tanı ve takibinde (111), ilaçların nefrotoksik etkilerinin gösterilmesinde (112-120), ağır metal zehirlenmelerinde (121-126), antineoplastik ilaçlarla tedavide (127-133), diabetik nefropatide (134, 135), primer hipertansiyonda (136-138), laparoskopik operasyonlar (139) ve kardiyak cerrahiler esnasında renal iskeminin değerlendirilmesinde (140, 141), litotripsiye bağlı şok dalgalarının böbrekte oluşturduğu zedelenmenin değerlendirilmesi (142-144) gibi birçok alanda idrar NAG düzeyleri çalışılmıştır.

Literatürde NAG konusunda birçok çalışma olmasına rağmen renal travmalarda idrar NAG düzeyleri ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Künt travma sonrası doğrudan renal parankim ve tübüllerdeki zedelenmeye bağlı olarak idrar NAG düzeylerinde anlamlı değişiklikler olabileceği ve dolayısıyla renal travmadan şüphelenilen hastalarda tanımlama ve takipte yol gösterici bir parametre olarak kullanılabileceği düşüncesiyle renal travma sonrası idrar NAG düzeylerini değerlendiren bu deneysel çalışma yapılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde (FÜDAM) gerçekleştirildi. Ratlar, FÜDAM'dan temin edildi. Çalışmada 3 aylık, ağırlıkları 220-300 gr arasında değişen Sprague-Dawley cinsi genç-erişkin, erkek ratlar kullanıldı.

Ratlar sabit oda sıcaklığı ve nem ortamında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık standart laboratuvar şartlarında, uygun metabolik kafeslerde (Şekil 4), şehir suyu ve standart yem ile beslendiler.

Gruplar:

Her grupta 10 rat olmak üzere 2 gruptan oluşan toplam 20 rat kullanıldı.

Grup 1: Sadece renal eksplorasyon yapılan ratlar (sham grubu)

Grup 2: Eksplorasyonla izole künt renal travma oluşturulan ratlar (travma grubu)

Her grubun işlem öncesi bazal NAG düzeyleri ölçüleceği için ayrı bir kontrol grubu oluşturulmadı. Ratlara uygulanan cerrahi işlemler steril şartlarda ve intramusküler olarak uygulanan 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 4 mg/kg xylazine hidroklorür (Rompun®, Bayer, İstanbul) genel anestezisi altında gerçekleştirildi.

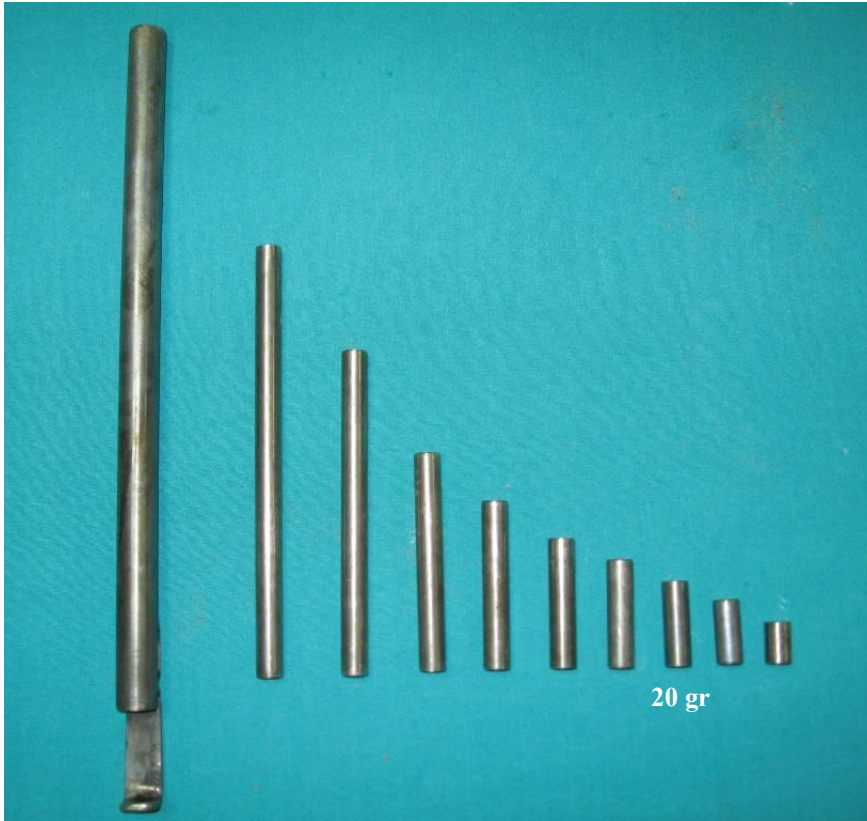
2.1. Deneysel İzole Böbrek Travması Modelinin Oluşturulması

Deneysel izole böbrek travması modeli oluşturmak için bu çalışmada kullanılanların dışında 2 rat kullanılarak bir ön çalışma yapıldı. Bu ön çalışmanın amacı standart bir Grade 3 renal travma elde etmek için dizayn edilecek travma setinin oluşturulmasını sağlamaktır.

Birinci ratta genel anestezi altında, bu model için tarafımızdan dizayn edilen, özel olarak hazırlanmış 40 cm'lik borudan (40 cm yükseklikten), 50 ve 40 gr ağırlık (Şekil 5 ve 6) ayrı ayrı izole olarak böbrek üzerine düşürüldü. İşlem sırasında bu yükseklik ve ağırlık değerlerinde böbreğin tamamen parçalandığı ve ezildiği, (Grade V yaralanma) görüldü. Travma sonrası resusitasyon ve cerrahi müdahaleye gerek duyulmaması için daha hafif bir yaralanma elde etmek amacıyla yüksekliğin ve ağırlığın azaltılmasına karar verildi. İkinci ratta, Grade II-III düzeyinde bir böbrek yaralanması oluşturmak için 30 cm'den 20 gr ağırlık düşürülerek yapılan denemede uygun yaralanma modelinin elde edildiği görüldü (Şekil 7).



Şekil 4. Çalışmada kullanılan metabolik kafesler.



Şekil 5. Ön çalışma için hazırlanan travma seti. (Sırasıyla alt ucunda kaşık mekanizması olan boru, 100, 75, 50, 40, 30, 25, 20, 15 ve 10 gr silindirik ağırlıklar)



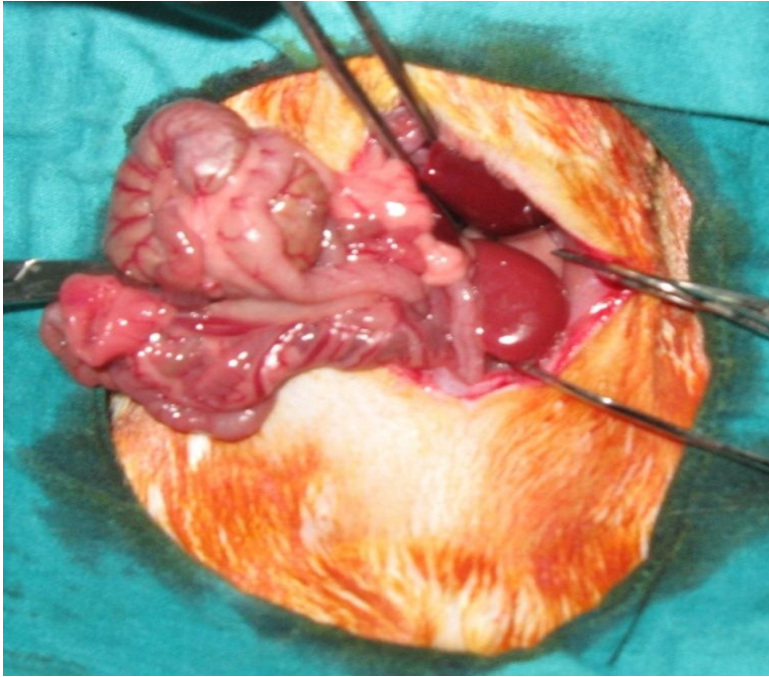
Şekil 6. Çalışmada kullanılan borunun alt ucundaki kaşık mekanizması ve travma oluşturmak için kullanılan 20 gr ağırlığındaki silindir.



Şekil 7. 30 cm yüksekliğindeki borudan izole olarak 20 gr ağırlık düşürüldükten sonra sol böbreğin görünümü.

2.2. Deneysel Çalışma

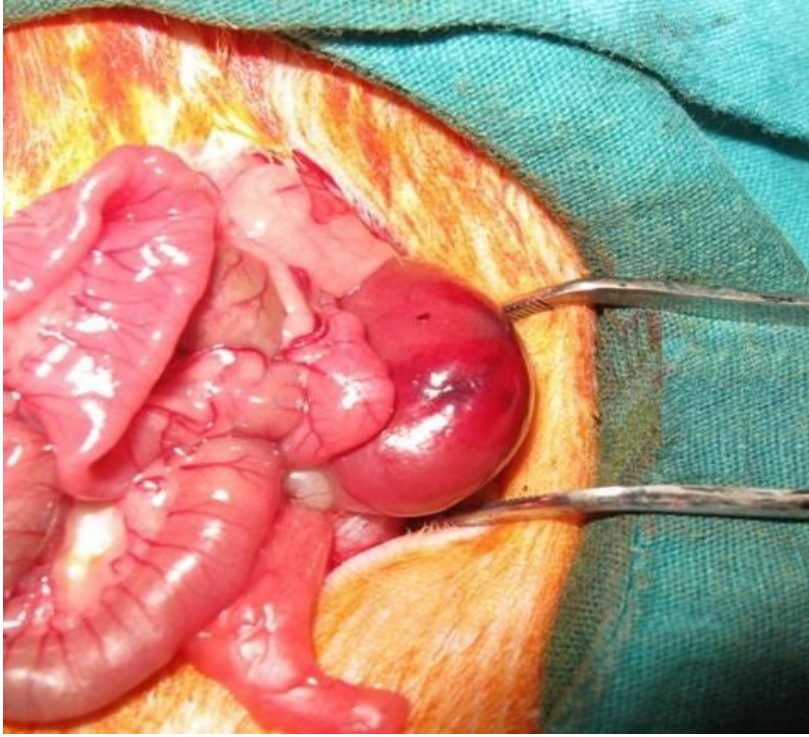
a) **Sham grubu:** Bu grupta genel anestezi altında karın cildi traş edildikten sonra % 10 povidon iyod (Poviiodeks®, Kim-pa, İstanbul) solüsyonu ile lokal saha temizliği yapıldı. Orta hat insizyonuyla batına girildi. Sol böbrek bulunarak perirenal yağ dokusundan izole edilip lojuna bırakıldı (Şekil 8). Periton içine 5 cc serum fizyolojik (SF) enjekte edilip karın duvarı 4/0 atravmatik ipekle devamlı dikişlerle iki tabaka olarak kapatıldı. Metabolik kafeslerine konularak standart yem ve su ile takibe alındı.



Şekil 8. Sham grubundaki bir ratın eksplere edilen sol böbreği.

b) **Travma grubu:** Bu gruptaki ratlarda da sham grubunda olanlar gibi sol böbrekler eksplere edilinceye kadarki işlemler aynen uygulandı. Böbrekler perirenal yağ dokusundan ayrıldıktan sonra lateral kenarlarından yükseltilerek travma oluşturacak özel aygıtın kaşık kısmı böbreğin altına sokuldu. Renal pedikül zarar görmeyecek şekilde parankim hedeflendi ve düşey ekseninde 30 cm yükseklikten 20 gr ağırlığındaki silindirik parça böbreğin üzerine bir kez düşürüldü. Aygıt çıkarıldıktan sonra böbrek yatağına geri yerleştirildi. Yaralanma makroskopik olarak gözlemlendi (Şekil 9). Karın içine 5 cc ılık SF verilerek yine sham grubu ratlardaki gibi karın kapatılıp ratlar metabolik kafeslerine geri konuldular. Her iki grupta işlemler sonrası

aynı takip ve bakım kriterleri uygulandı. Operasyondan 6 saat sonra, 12-24 saat arası, 24-36 saat arası ve 36-48 saat arasında idrar örnekleri alındı. 48. saatin sonunda her iki gruptaki ratlar yüksek doz anestezi ajan ile sakrifiye edildiler. Karınları tekrar açılarak her iki böbrekleri çıkarıldı ve %10 formalin içine konularak histopatolojik inceleme için hazırlandı.



Şekil 9. Travma grubundaki bir ratın ağırlık düşürüldükten sonra sol böbreğinde oluşan yaralanma.

2.3. İdrar Örneklerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Her iki gruptaki ratlardan işlem öncesi metabolik kafeslerde toplanan idrar örnekleri alınarak URS-10 idrar stripleri (Teco Diagnostics, Anaheim, U.S.A.) ile idrar analizi yapıldı. İdrarda NAG ve kreatinin ölçümleri ve işlem öncesi normal bazal değerlerin hesaplanması için idrar örnekleri alındı. Bazal değerler ile işlem sonrası değerler karşılaştırılacağı için ayrı bir kontrol grubu oluşturulmadı.

Gruplarda operasyondan 6 saat sonra, 12-24 saat arası, 24-36 saat arası ve 36-48 saat arasında alınan idrar örneklerinde strip ile idrar tahlillerine bakıldı. NAG ve kreatinin için idrar örnekleri alındı. İdrar örnekleri 3000 rpm'de 5 dk. santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar ölçümlerde kullanılmak üzere epandorflara alınarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı.

İdrar örnekleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı. Çalışmada metabolik kafeslerde toplanan idrar örnekleri kullanıldığından idrar volümüne bağlı olarak oluşacak değişimleri ortadan kaldırılmak için ölçüm yapılan idrarda bulunan NAG aktivitesi (U/l), idrar kreatinin konsantrasyonuna (g/l) oranlanarak NAG indeksi kullanıldı.

İdrar NAG İndeksi (U/g): İdrar NAG aktivitesi (U/l) / İdrar kreatinin konsantrasyonu (g/l).

Spot idrarda NAG aktivitesinin ölçümünde 3-kresol-sulfoftalein (MCP-NAG) yöntemi kullanıldı (145). Substrat olarak kullanılan MCP-NAG, NAG ile hidrolize edilerek açığa çıkan 3-kresolsulfoftalein'in absorbansı Techcomp 8500 II UV/VIS spektrofotometresi (Techcomp Ltd, Shanghai, China) kullanılarak 580 nm'de ölçüldü. Ölçümler için N-Acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) 875406 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) kiti kullanıldı. İdrarda kreatinin ölçümü Olympus AU600 (Olympus Optical Co Ltd, Japonya) otoanalizatörde olympus marka UV-kinetik kiti kullanılarak Jaffe yöntemi ile ölçüldü (146).

2.4. Böbreklerin Histopatolojik İncelenmesi

İşlemden 48 saat sonra eksplorasyonla alınan böbrekler %10 formol solüsyonu içerisinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirildi. Böbrek uzun ekseninden ve pelvisten geçecek şekilde örnekler alındı. Doku örnekleri % 10'luk formaldehit ile fikse edildi. Rutin doku takip işleminden sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler elde edildi. Bu kesitlere deparafinizasyon işlemi uygulandıktan sonra hematoksilin eozin (H-E), masson trikrom (MAS) ve periyodik asit şift (PAS) boyaları uygulandı.

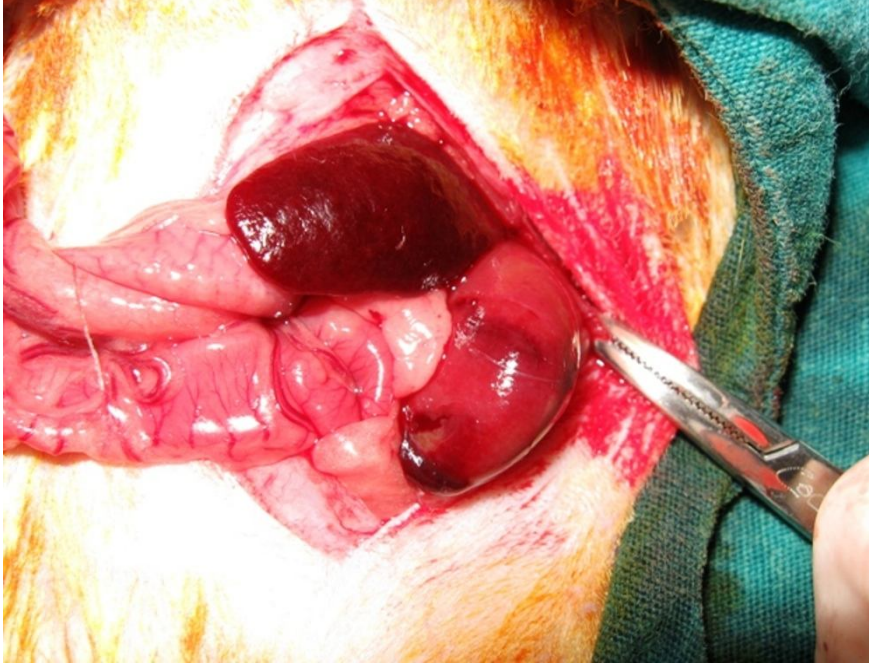
Kesitler kapsül rüptürü, subkapsüler hematoma, intertisyel hematoma, kortikal laserasyon, meduller laserasyon, glomeruler hasar (hematoma), tübüler rüptür, arkuat arter rüptürü ve infarktüs açısından değerlendirildi. Değişiklikler; tübüler rüptür, subkapsüler hematoma, intertisyel hematoma için 0'dan 3'e kadar skorlandı. Buna göre 0: patoloji yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli patolojik değişiklikler olarak, diğer parametreler ise 0: patoloji yok, 1: patolojik değişiklik var olarak ifade edildi.

2.5. İstatistiksel Analiz

Gruplardan elde edilen veriler ortalama değeri $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) olarak ifade edildi. Grupların dönemlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, her grubun kendi dönemleri arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda da Mann Whitney-U testi kullanıldı. En düşük istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma boyunca tüm ratlar yaşadı, kaybedilen rat olmadı. Travma grubu ratların hepsinde Grade II ve III (Şekil 10) renal yaralanma oluştu. İşlem sonrası metabolik kafeslerine alınan ratlardan travma grubundakilerin hepsinde makroskopik hematüri de gözlemlendi (Şekil 11).



Şekil 10. Travma grubunda Grade 3 renal yaralanma.



Şekil 11. Travma sonrası metabolik kafeslerde toplanan idrar örneklerinde görülen makroskopik hematüri.

3.1. Strip ile İdrar İncelemeleri

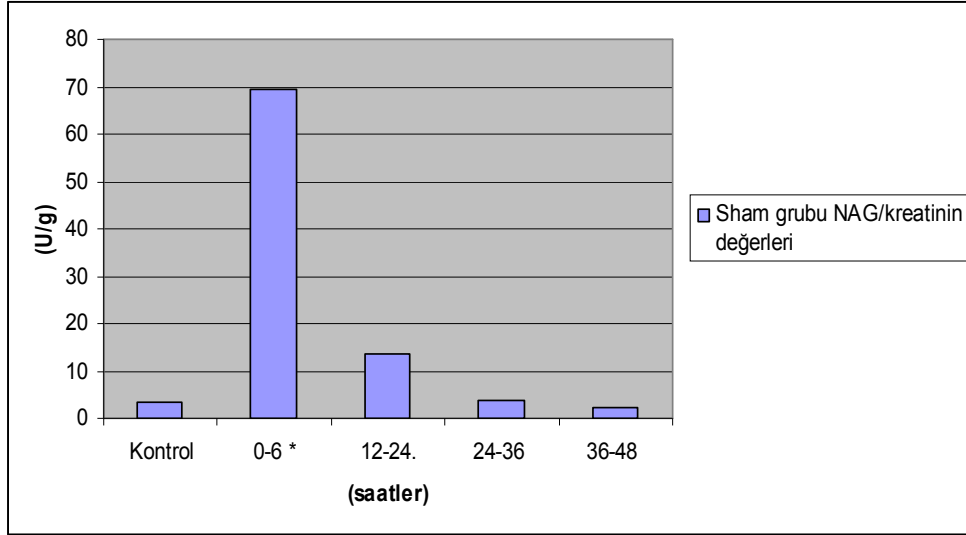
İşlem öncesi her iki gruptaki ratların strip ile yapılan idrar tetkiklerinde patolojik bulgu elde edilmedi. Sham grubunda operasyondan sonra 0-6, 12-24, 24-36, 36-48 saatler arası alınan idrar örneklerinde de patolojik bulgu görülmedi. Travma grubundaki ratların hepsinde işlem sonrası 0-6 saatler arasında alınan idrar örneklerinde makroskopik hematüri, strip ile incelemede 2+ (80 eritrosit/ μ l) ve 3+ eritrosit (200 eritrosit/ μ l) olarak izlendi. 12-24 saatler arasında ratlardan 3'ünde makroskopik hematüri, hepsinde strip ile incelemede 1+ (25 eritrosit/ μ l) ya da eser (10 eritrosit/ μ l) düzeyde hematüri devam ediyordu. 24-36 saatler arasında ratların hiçbirinde makroskopik hematüri izlenmedi. Yalnızca 6 ratta strip ile yapılan incelemede eser (10 eritrosit/ μ l) düzeyde kan izlendi. 36-48 saatleri arasında yine makroskopik hematüri görülmezken yalnızca 4 ratta strip ile incelemede eser (10 eritrosit/ μ l) düzeyde hematüri belirlendi.

3.2. NAG\Kreatinin Oranları

Sham grubunda işlem öncesi kontrol NAG/kreatinin değerleri ortalama $3,213 \pm 1,392$ olarak bulundu. İşlemden sonra 0-6 saatler arasında ölçülen NAG\Kreatinin düzeylerinin ($69,366 \pm 51,618$), işlem öncesi kontrol NAG\Kreatinin düzeylerine göre yükseldiği, 12-24 saatler arasında ölçülen NAG\Kreatinin düzeylerinin de ($13,413 \pm 13,179$), işlem öncesi kontrol NAG\Kreatinin düzeylerine göre yükseldiği tespit edildi. 0-6 saatler arası NAG\Kreatinin düzeylerindeki artışın kontrol değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme gösterdiği ($p < 0.05$), buna karşılık 12-24 saatlerdeki yükselmenin anlamlı olmadığı, 24-36, 36-48 saatler arasındaki NAG\Kreatinin düzeylerinde ($3,805 \pm 2,590$; $2,439 \pm 1,313$) de kontrol değerlere göre anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0.05$) görüldü (Şekil 12 ve Tablo 3).

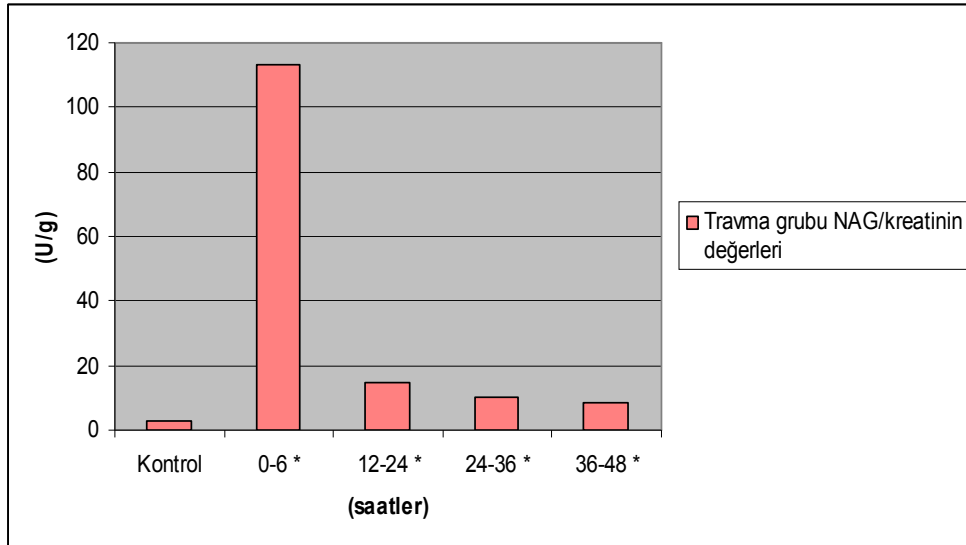
Travma grubunda işlem öncesi kontrol NAG\Kreatinin değerleri ortalama $2,659 \pm 0,840$ olarak bulundu. Bu grupta 0-6 saatler arasında NAG/kreatinin oranı $113,00 \pm 45,109$ ile bütün gruplardan yüksek bulundu. 12-24, 24-36 ve 36-48 saatler arasında bu değerler sırası ile ($14,703 \pm 13,962$; $10,027 \pm 10,362$; $8,253 \pm 7,294$) olarak ölçüldü. 0-6, 12-24, 24-36, 36-48 saatler arasında ölçülen NAG\Kreatinin düzeylerinin hepsinin, işlem öncesi kontrol NAG\Kreatinin düzeylerine göre, anlamlı olarak yükseldiği ($p < 0.05$) belirlendi (Şekil 13 ve Tablo 3).

Sham grubu ile travma grubu karşılaştırıldığında kontrol NAG\Kreatinin düzeyleri ve 12-24 saatler arasındaki NAG\Kreatinin düzeylerinde anlamlı fark izlenmezken ($p>0.05$), 0-6, 24-36 ve 36-48 saatler arası NAG\Kreatinin düzeylerindeki artışın travma grubunda sham grubuna göre daha anlamlı yükseldiği görüldü ($p<0.05$) (Şekil 14).



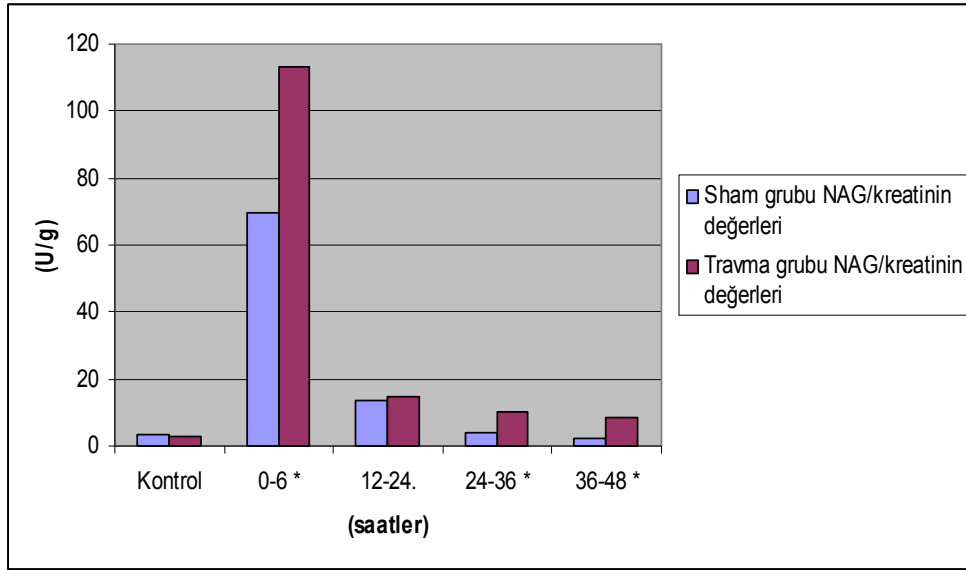
* $p<0,05$: İşlem sonrası değerler ile kontrol değerleri karşılaştırıldığında

Şekil 12. Sham grubunda NAG/Kreatinin düzeyleri.



* $p<0,05$: İşlem sonrası değerler ile kontrol değerleri karşılaştırıldığında.

Şekil 13. Travma grubunda NAG/Kreatinin düzeyleri.



* p<0,05: Sham grubu ile travma grubunun aynı dönemleri karşılaştırıldığında.

Şekil 14. Sham grubu ile Travma grubunun NAG/Kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Sham grubu ile travma grubunun ortalama NAG/Kreatinin düzeyleri

Gruplar	NAG/kreatinin (U/g) Kontrol	NAG/kreatinin (U/g) 0-6 saat	NAG/kreatinin (U/g) 12-24 saat	NAG/kreatinin (U/g) 24-36 saat	NAG/kreatinin (U/g) 36-48 saat
Sham grubu	3,213±1,392	69,366±51,618*	13,413±13,179	3,805±2,590	2,439±1,313
Travma grubu	2,659±0,840	113,00±45,109 ^a	14,703±13,962*	10,027±10,362 ^a	8,253±7,294 ^a

*: p<0,05 her grubun kontrol değerleri ile kendi dönemleri arasında

^a: p<0,05 iki grubun karşılıklı değerleri arasında.

3.3. Histopatolojik Değişiklikler

Sham grubundaki ratların böbreklerinin makroskopik incelemesinde patolojik bulgu izlenmedi. Travma grubunda ise travmaya maruz bırakılan böbreklerin makroskopik incelenmesinde, kapsül yaranması, parankimde laserasyon, kanama, perirenal kanama olduğu görüldü (Şekil 15 ve 16). Travma grubunda makroskopik değerlendirmeye göre 6 ratta Grade III, 4 ratta Grade II şiddetinde bir yaranma olduğu görüldü. Standart bir travma modeli uygulandığı ve oluşan yaranmaların benzer düzeylerde olması nedeniyle yaranma derecesi ile idrar NAG/kreatinin düzeyleri arasında bir karşılaştırma yapılmadı.



Şekil 15. Travmadan 48 saat sonra eksplorasyonla alınan bir böbreğin makroskopik görünümü.



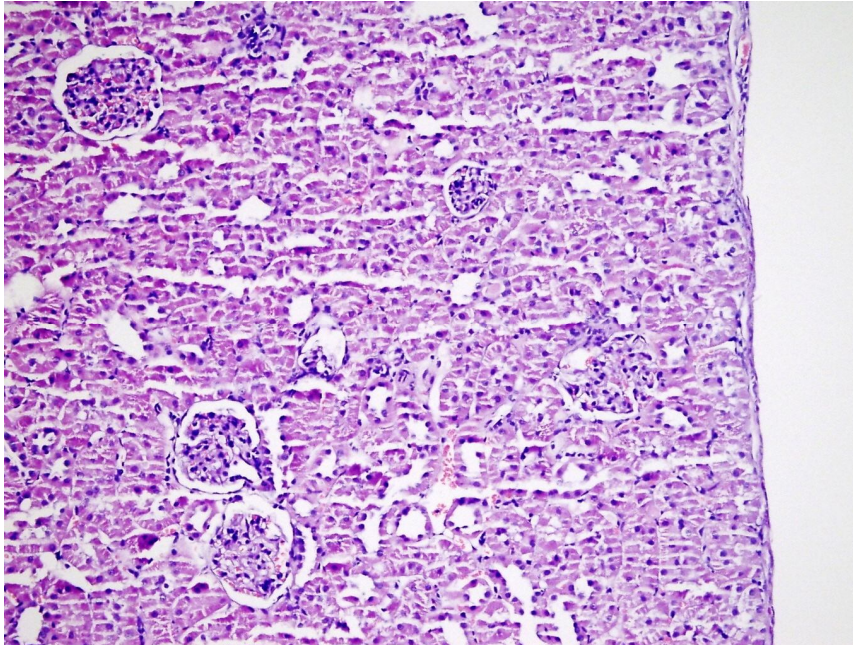
Şekil 16. Travma oluşturulmuş böbreğin uzun ekseninden ve pelvisten geçecek şekilde alınan makroskopik kesiti.

Histopatolojik incelemelerinde sham grubunda patolojik bulgu izlenmedi (Şekil 17). Travma grubunda ise hepsinde travmaya bağlı patolojik değişiklikler izlendi (Şekil 18, 19). Bu değişiklikler Tablo 4’de verildi.

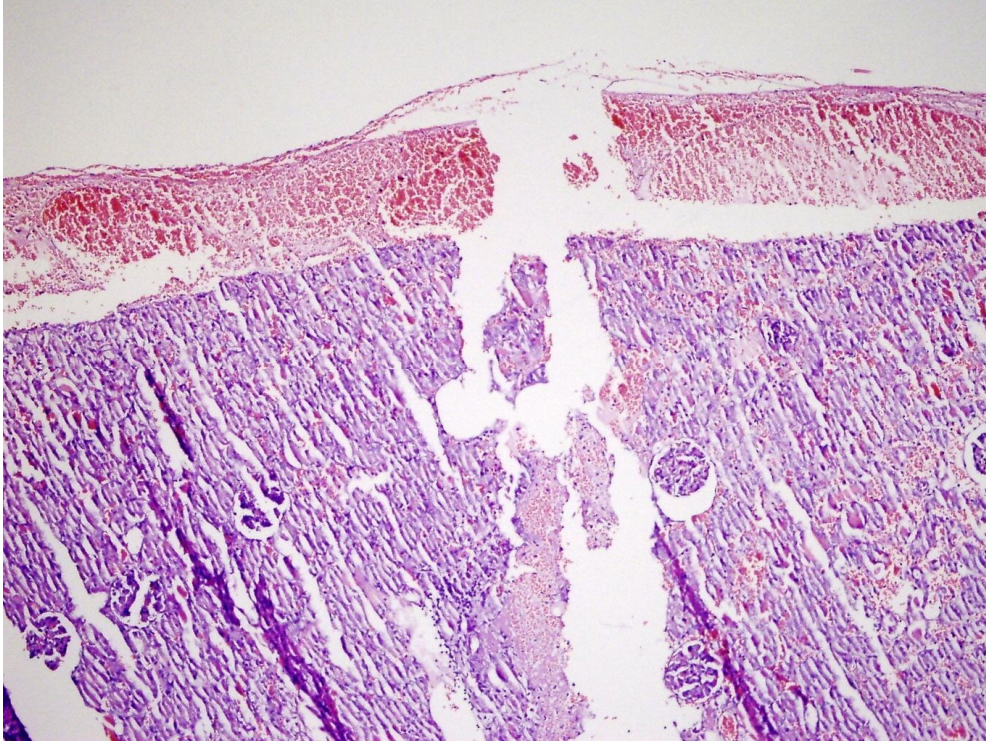
Tablo 4. Travma grubundaki ratların böbreklerinin histopatolojik incelemeleri

	Tübül rüptür	Subkapsüler hematom	İntertisyel hematom	Kapsül rüptürü	Kortikal laserasyon	Meduller laserasyon	Glomerüler hasar hematom	Arkuat arter rüptürü	infarktüs
T1	2	0	2	0	1	1	0	1	0
T2	2	2	2	1	1	1	0	0	0
T3	1	1	3	1	1	0	0	1	0
T4	3	2	1	1	1	1	0	0	0
T5	3	2	3	1	1	1	0	1	1
T6	3	0	1	1	1	1	0	0	0
T7	2	0	2	1	1	0	0	1	1
T8	3	3	3	0	1	1	1	0	1
T9	2	1	3	1	1	1	0	0	0
T10	2	0	1	1	1	0	0	0	0

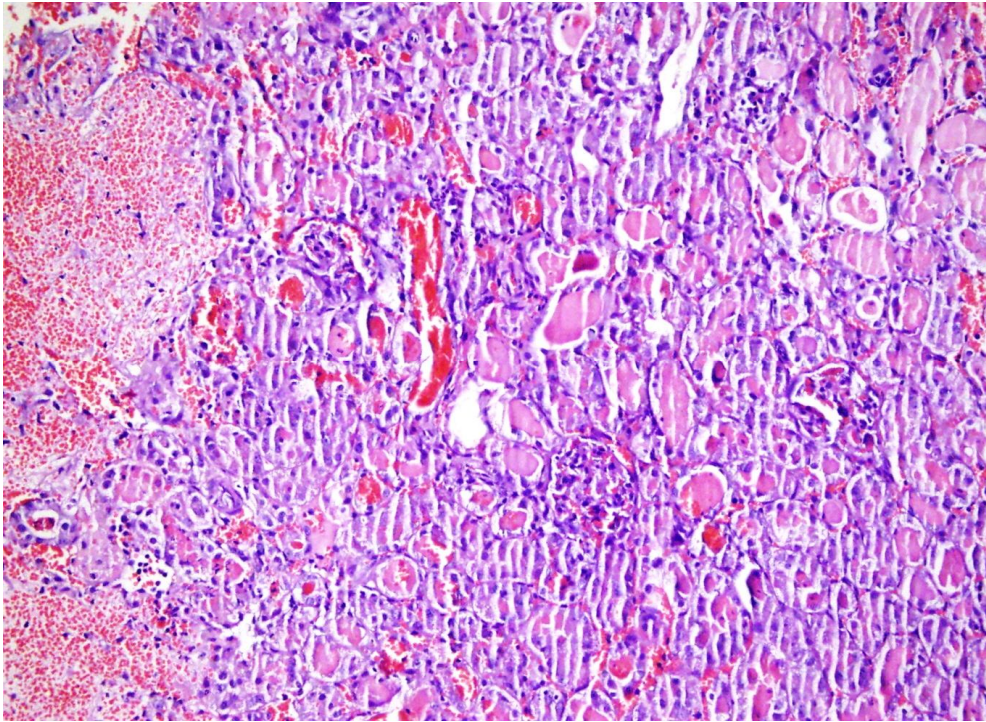
(Tubuler rüptür, subkapsüler hematom, intertisyel hematom 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli, diğer parametreler 0: yok, 1: var olarak değerlendirilmiştir).



Şekil 17. Sham grubunda böbrek korteksine ait kesitte normal glomerül ve tübül yapıları (HE, x100).



Şekil 18. Travma grubunda subkapsüler hematom ve laserasyon alanı (HE, x100).



Şekil 19. Laserasyon kenarından alınan kesitte tübül içlerinde yaygın kanama, tübüler rüptür ve glomerüllerde belirgin konjesyon (HE, x200).

4. TARTIŞMA

Çocuklardaki intraabdominal organ yaralanmalarının çoğu künt travmalar sonucu oluşur (8, 9). Künt böbrek yaralanması, çocuk popülasyondaki böbrek yaralanmaların % 90'dan fazlasından sorumludur (10). Çocuklarda böbrek yaralanmalarının en sık nedenleri trafik kazaları, yüksekten düşme veya oyun kazaları sonucu oluşan künt yaralanmalardır. Deselerasyon travmaları sırasında ise böbrek pedikül yaralanmaları gelişebilir. Kesici delici aletlerle olan yaralanmalar erişkinlere göre son derece nadirdir (11, 12).

Böbreklerde doğrudan ve dolaylı diye iki şekilde yaralanma görülebilir. Doğrudan yaralanma darbenin etkisiyle böbreğin göğüs kafesinin baskısıyla lumbar vertebra ve paravertebral kaslar üzerinde ezilmesiyle olur. Böbrekler, perirenal yağ içinde yer aldığından ve vertebra ile göğüs kafesi tarafından korunduğundan, ancak çok şiddetli travmalarda doğrudan yaralanma görülebilir. Dolaylı yaralanma ise ani hız kaybetme (deselerasyon) yaralanmasıdır (16).

Künt böbrek yaralanmaları konusunda literatürde yapılmış birçok çalışma modeli mevcuttur. İn vitro ortamda bir sarkaca bağlanan silindirik ağırlığın yana doğru açılarak bırakılması ve böbreğe çarpması ile oluşturulan travma modelleri sıklıkla kullanılmıştır. Bu çalışmalarda sıklıkla postmortem domuz böbrekleri kullanılmış ve daha çok travmanın biomekaniği ve oluşturduğu lezyonlar üzerinde durulmuştur (147-152). Yapılan literatür taramasında ratlarda yapılmış izole künt renal travma modeline rastlanılmadı. Çalışmanın temeli künt renal travma modelinde NAG çalışmak olduğundan, standart travma modeli oluşturmak için bir aparat geliştirildi. Araştırmacıların dizayn ettiği, özel olarak hazırlanmış, alt ucunda böbreğin altına girebilecek kaşık mekanizması olan çelik bir boru (böbrek izolasyonu için) ve çapı 1 cm olan silindirik ağırlık (travma için) kullanıldı.

Amerika Travma Cerrahisi Derneği tarafından renal yaralanmalar beş dereceye ayrılmıştır (46). Kontüzyon, subkapsüler hematoma, yüzeysel yırtıklar gibi sadece parankimi ilgilendiren kapsülün veya pelvikalisijel sistemin sağlam kalmış olduğu yaralanmalar 1. derece veya minör olarak sınıflandırılır. Medulla ve toplayıcı sisteme ulaşmayan küçük yüzeysel kortikal yırtıkların ve perirenal hematomun olduğu, buna karşılık toplayıcı sistemin sağlam kaldığı ve idrar kaçağının olmadığı

grup, bu tip yaralanmalar 2. ve 3. derece yaralanmalar olarak sınıflandırılır. Böbreğin parçalanmış olduğu, vasküler pedikülün ve/veya pelviüreterik birleşim yerinin kopmuş olduğu yaralanmalar 4. ve 5. derece veya majör yaralanma olarak sınıflandırılır (16). Bu çalışmada ratların böbreklerindeki makroskopik bulgular 2. ve 3. derece yaralanma ile uyumlu bulundu.

Travma sonrası resusitasyona ve cerrahi müdahaleye gerek duyulmaması, standart kabul edilebilir bir böbrek yaralanması oluşturulması açısından bir ön çalışma yapıldı. Ön çalışmada 30 cm yükseklikten bırakılan 20 gr ağırlığın böbrekte ortalama grade 2-3 düzeyinde bir yaralanma oluşturduğu gözlemlendi. Travma grubundaki ratlarda bu şekilde bir travma modeli uygulandı ve makroskopik incelemelerde 4'ünde grade II, 6'sında da grade III düzeyinde renal yaralanmanın olduğu görüldü. Çalışma sonunda çıkarılan böbreklerin histopatolojik incelemelerinde de kapsül rüptürü, subkapsüler hematoma, interstisyel hematoma, kortikal laserasyon, meduller laserasyon, glomerüller hasar/hematoma, tubuler rüptür, arkuat arter rüptürü, infarktüs gibi travmaya bağlı patolojik değişiklikler izlendi.

Genel vücut travmalı olgularda genitoüriner sistemin etkilenip etkilenmediğini belirlemenin en kolay yolu hastanın idrar örneğinin incelenmesi ve hematüri olup olmadığının belirlenmesidir (50). Şiddetli böbrek yaralanmalarının % 65'inde başlangıçta makroskopik, % 32,7'sinde mikroskopik hematüri görülür ve sadece % 1,7'sinde hematüri görülmeyebilir. Bu olgularda hematüri görülmemesi sebebi ya renal pedikül yaralanmaları ya da üreteropelvik kopma gibi çok sık görülmeyen yaralanmalardır (19). Hematürini derecesi ile böbrek yaralanmasının şiddeti arasında korelasyon bulunmamaktadır. Minör böbrek yaralanmalarının % 31'inde makroskopik hematüri, % 65,5'inde mikroskopik hematüri görülürken, % 3,4'ünde hematüri görülmeyebilir (10, 17-19). Makroskopik hematüri renal yaralanma için daha anlamlı bir bulgudur, fakat makroskopik hematürisi olan hastaların sadece % 32'sinde majör renal yaralanma görülebilmektedir (36). Bu çalışmada grade II-III düzeyinde renal yaralanma oluşturulan travma grubundaki ratların hepsinde erken dönemde makroskopik hematüri görüldü. Sham grubundaki ratlarda ise postop dönemde makroskopik veya strip ile yapılan incelemelerde hematüri izlenmedi.

Travma merkezlerine getirilen çocukların % 41 ile % 68'inde hematüri olduğu bildirilmiştir (10, 38, 51, 52). İlginç olarak multipl yaralanmaları olan çocuklarda hematüri üriner sistem ile ilgili olmayabilir. Bir çalışmada karaciğer ve dalak yaralanmalarının renal yaralanmalardan daha fazla hematüriye neden olduğu gösterilmiştir (11).

Böbrek hastalıklarının teşhisi ve böbrek hasarının ortaya çıkarılması amacıyla idrar enzimlerinin ölçümü klinikte geniş kullanım alanına sahiptir (20, 88, 90-97). Ancak doğrudan travmanın oluşturduğu böbrek zedelenmesine bağlı idrar enzimlerindeki değişiklikler konusunda literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Böbrek farklı hücre tipleri içermektedir. Bu hücrelerin öncelikli görevi glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon, sekresyon ve metabolitlerin konsantre edilmesidir. Böbrek kompleks bir yapıya sahip olmasına rağmen, toksik hasar ve hastalıklara karşı sınırlı sayıdaki yollarla cevap vermektedir. Noninvaziv testler morfolojik, fonksiyonel ve biyokimyasal düzeydeki değişimleri yansıtmaktadır. Bununla birlikte, böbrekte oluşan hücre yaralanmasına cevap olarak oluşacak erken dönemdeki enzim salınımı hakkında çok az şey bilinmektedir. İdrar enzimleri hücre hasarı ya da özellikle etkilenen bölgenin yeri hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olurken, hastalığın tipi hakkında bize bilgi vermezler. Toksinlere ya da hastalıklara bağlı olarak oluşan böbrek hasarının erken dönemde taranması ve hastalığın ilerlemesinin takibinde noninvaziv bir test olan NAG'ın önemli bir rolü vardır (20). NAG renal fonksiyonlarda gerileme oluşmadan önceki dönemde böbrek hasarının şiddetini ölçmek için kullanılan duyarlı bir test yöntemidir. Proksimal tübüllere lokalizedir ve bu bölgenin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (22).

Böbreklerde meydana gelen glomerüler hasarın değerlendirilmesinde çeşitli göstergeler (serum kreatinin ve üre, kreatinin klirensi vb.) rutin laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılırken, tübüler hasarın değerlendirilmesinde biyokimyasal göstergeler sınırlıdır. Bu amaçla, idrarda alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), lösin aminopeptidaz (LAP), alanin aminopeptidaz (AAP), beta-galaktozidaz (GAL), nötral endopeptidaz (NEP), alfa glukozidaz ve N-Asetil-β-D glukozaminidaz (NAG) ölçümü kullanılmaktadır. Ne var ki, değerlendirilecek molekülün dayanıklılığı ve 24 saat idrar toplamanın zorluğu bu göstergelerin

çoğunun kullanılmasını kısıtlamaktadır. Bu göstergelerin arasından NAG böbrek hasarının belirlenmesinde öne çıkmaktadır (20, 22, 104, 111, 112, 153-161).

Böbrekler tarafından idrara salınan birçok enzim olmasına rağmen, bu enzimlerin bir çoğu stabil değildir ve bu nedenle sınırlı kullanım alanına sahiptir. Stabil enzimler arasında yer alan NAG, böbrek hastalıklarının ve hasarının ortaya çıkarılması amacıyla geniş bir kullanım alanına sahiptir. NAG yaklaşık olarak 130.000 dalton molekül ağırlığına sahip olup, idrara çıkan stabil bir glikolitik enzimdir. Özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur (21).

Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle glomerülden filtre edilmez ve bu nedenle idrar konsantrasyonlarının artması proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir. Proksimal tübüllerde bulunan endositoz/ekzositoz transport sistemi, normal bireylerde lizozomal enzimlerin çok düşük miktarlarının atılımına neden olur. Endositoz/ekzositoz transport sistemi birbirine eşit ve zıt yönde gerçekleşen enerji bağımlı bir mekanizma aracılığıyla gerçekleşmektedir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak bu sistem kolaylıkla tahrip olabilir ve sonuç olarak lizozomal enzim olan NAG fazla miktarda idrarla dışarı atılır (21, 22).

Tübüler hasarın değerlendirilmesinde en çok kullanılan enzim NAG'dır. Literatürde idrarla atılan NAG enziminin stabilitesinin yüksek olduğu ve dondurularak aktivitesini uzun süre koruduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, idrar NAG aktivitesinin kreatinine oranlanması ile spot idrarla çalışmak suretiyle bu enzimin rutin klinik laboratuvarlarda kullanılabileceği bildirilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, idrarla atılan NAG aktivitesinin ölçümünün böbrekteki tübüler hasarının değerlendirilmesinde en uygun test olduğu belirtilmektedir (20, 22, 154, 161).

Biz de bu doğrultuda, böbrek tübül hasarının değerlendirilmesine olanak sağlayan idrar NAG düzeylerinin, rutinde kullanılabilecek bir parametre olması nedeniyle, künt böbrek yaralanmalarına bağlı erken dönemdeki idrar NAG düzeylerindeki değişiklikleri inceledik.

İdrar NAG düzeyleri çeşitli nefrotoksik ilaçların kullanımı sırasında artış göstermektedir. Antibiyotik tedavileri sırasında örneğin aminoglikozid kullanımında idrar NAG düzeylerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (112-117).

Aminoglikozidlerin kullanımı geçici tübüler disfonksiyona yol açarak idrar NAG düzeyini arttırmaktadır. İdrar NAG düzeyleri sıklıkla gentamisin (112, 115), tobramisin (114) ve bunların çeşitli doz rejimlerinin nefrotoksik etkilerinin takibinde kullanılmaktadır (114, 115). Yapılan çalışmada da nefrotoksik etkilerle karşılaşılması açısından işlem öncesi veya sonrası profilaktik antibiyotik kullanılmamıştır.

Vigano ve ark. (104) yaptıkları çalışmada idrar NAG düzeylerinin çocuklarda üst üriner sistem enfeksiyonlarında arttığını, alt üriner sistem enfeksiyonlarında ise değişmediğini NAG düzeylerindeki artışın, enfeksiyondan kaynaklanan renal tubuler hasarın göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Yine yapılan bir çalışmada yaşları 1 ile 8 arasında değişen üst üriner sistem enfeksiyonu olan 96 çocuk hastanın üriner NAG düzeyleri kontrol grubundaki 72 sağlıklı çocuğun idrar NAG düzeylerine göre yüksek bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda her iki gruptaki ratların işlem öncesi ve sonrası strip ile yapılan idrar tetkiklerinde idrar yolu enfeksiyonuna ait bulgu izlenmemiştir.

Skalova ve ark. (103) renal tübüler zedelenmenin gösterilmesinde NAG/kreatinin düzeylerinin kullanışlı bir parametre olduğunu, yaptıkları çalışmada grade I-IV hidronefrozu olan çocuklarda idrar NAG/kreatinin düzeylerinin arttığını ancak idrar NAG/kreatinin düzeyleri ile hidronefrozun derecesi arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Kösebalan ve ark. 'nın (102) vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda yaptıkları çalışmada, erken tübüler hasarın bulgusu olarak idrar NAG düzeylerini incelemişler ve artan idrar NAG düzeylerinin büyük oranda böbrek skarı ile ilişkili olduğunu, vezikoüreteral reflünün varlığı ya da derecesinin böbrek skarı olmadığı durumlarda enzim atılımını etkilemediğini bildirmişlerdir.

Carr ve ark. (101) tek taraflı üreteropelvik bileşke darlığı (n=30) ya da primer obstruktif megaüreteri (n=10) olan yaşları 3 hafta ve 16 arasında değişen 40 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre idrar NAG düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulduklarını bildirilmişlerdir (101).

Balla ve ark. (106) üriner sistem taş hastalığı olan çocuklarda tübüler zedelenmenin takibi için idrar NAG düzeylerini izlemenin oldukça kullanışlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Üriner sistem taş hastalığındaki artmış enzimatik

aktivitenin primer tübüler defekt veya taşın mekanik etkisine baēlı oluşabilecek   ne sürülmektedir (107, 108).

Yapılan klinik çalışmalarda ve ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada NAG düzeylerinin (Extra-Corporeal Shock Wave Lithotripsy) ESWL'den hemen sonra y kseldiēi ve bir hafta içerisinde idrar NAG düzeylerinin tekrar normale d nd ēi, ESWL'nin hızla düzelen renal zedelenmeye neden olabileceēi bildirilmiştir (142-144).

Fortes ve ark.'nın (162) köpekler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada ise ESWL'den 12 saat sonra  drar NAG düzeylerinin y kseldiēi, 24 saat sonra NAG deēerlerinin d řt ēi ve 24 saat sonra tekrar uygulanan 2. ESWL'nin tekrar NAG düzeylerini arttırmadıēı rapor edilmiştir.

G r ld ēi gibi tübüler zedelenmeye ya da disfonksiyona baēlı  riner NAG düzeylerindeki yükselmeler literatürde birçok klinik ve deneysel çalışma ile gösterilmiştir. Yaptıēımız literatür taramalarında gerek deneysel olarak gerçekleştirilen, gerekse klinik olarak, künt böbrek yaralanmalarında idrar NAG aktivitesini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çeşitli klinik durumların, ilaçların, nefrotoksik maddelerin, litotripsiye baēlı şok dalgalarının oluřturduēu tübüler hasara baēlı idrar NAG artışının, travmanın mekanik etkisine baēlı doērudan oluřturduēu doku zedelenmesi, parankimal kontüzyon, hematom, laserasyon, tübüler rüptür gibi patolojik deēiřikliklere baēlı da oluşabilecek  düşüncesiyle bu çalışmada künt böbrek yaralanmalarında idrar NAG düzeylerindeki deēiřiklikler araştırıldı.

Yapılan çalışmada izole künt renal yaralanma oluşturulan ratlarda travmadan sonra 6, 12, 24, 36, 48. saatlerde bakılan idrar NAG düzeyleri travma öncesi idrar NAG düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Özellikle 6. saatte idrar NAG düzeyinde aşırı bir yükselme olmakla beraber bu yüksek düzeylerin 12, 24, 36 ve 48. saatlerde de azalarak devam ettiēi görüldü. Anestezi altında sadece laparotomi ve böbrek eksplorasyonu yapılan sham grubunda ise 6. ve 12. saatte bakılan idrar NAG düzeylerinde yükselme izlenmesine raēmen 12. saatte bakılan idrar NAG düzeyindeki artış istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı. Bu grupta 24, 36, 48. saatlerdeki idrar NAG düzeylerinde kontrol deēerleri ile karřılařtırıldıēında anlamlı bir fark izlenmedi. Fortes ve ark (162)  alışmasında köpeklere ESWL  ncesi

intravenöz thionembotal ve pentrane inhalasyonu ile anestezi uygulanmış, işlem esnasında da İV kontrast madde verilmiş ve 24. saatte aynı şekilde ikinci bir ESWL daha uygulanmış. Çalışmada ESWL öncesi idrar NAG düzeyleri ile ESWL sonrası 12, 24, 36, 48. saatlerdeki NAG düzeyleri karşılaştırılmış ancak anestezinin veya kontrast maddenin etkisini değerlendirmek için ayrı bir kontrol grubu oluşturulmamıştır. Sunulan çalışmada ise travma uygulanan grubun dışında ketamin ve rompun ile anestezi uygulanan ve sadece laparotomi uygulanan bir sham grubu oluşturulmuştur. Sham grubunda ilk 6. saatte görülen idrar NAG düzeylerinde belirgin artış dikkat çekicidir. Bu artışın anestezi veya cerrahi operasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Fortes ve ark.'nın (162) çalışmasında 24. saatte ikinci kez anestezi ve kontrast uygulaması eşliğinde ESWL yapılması ve NAG düzeylerinde tekrar artışın görülmemesi bizim çalışmamızda görülen sham grubundaki idrar NAG düzeylerindeki artışın cerrahi eksplorasyona bağlı olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte travma grubu ile sham grubunun 6. saatte bakılan idrar NAG düzeyleri karşılaştırıldığında travma grubundaki idrar NAG düzeylerindeki artışın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuçlar:

1. Çalışmada renal travma sonrası özellikle erken dönemde idrar NAG düzeylerinde yükselme olduğu görülmüştür.
2. Bu artış ilk 6 saatte daha belirgin olmak üzere azalarak 48. saatte de devam etmektedir.
3. Cerrahi operasyondan sonra da erken dönemde kısa süreli ve daha düşük düzeyli idrar NAG artışları görülebilir.
4. Bu çalışma, künt renal travma konusunda literatürdeki ilk çalışmadır.
5. Klinik uygulamaları açısından NAG'ın çeşitli yaş gruplarındaki normal değerlerinin belirlenmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Haller JA. Life-threatening injuries in children: what have we learned and what are the challenges? *Bull Am Coll Surg* 1995; 80: 1-18.
2. Anderson RN, Kochanek KD, Murphy SL. Report of final mortality statistics. *Mon Vital Stat Rep* 1997; 45:1 -80.
3. Gotschall CS. Epidemiology of childhood injury. Eichelberger MR (editor). *Pediatric Trauma: Prevention, Acute Care, Rehabilitation*. Chicago: Mosby Year Book, 1993, 16-19.
4. Ameh EA, Chirdan LB, Nmadu PT. Blunt abdominal trauma in children: epidemiology, management, and management problems in a developing country. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 505-509.
5. Kivioja AH, Myllynen PJ, Rokkanen PU. Is the treatment of the most severe multiply injured patients worth the effort? A follow-up examination 5 to 20 years after severe multiple injury. *J Trauma* 1990; 30: 480-483.
6. Baverstock R, Simons R, McLoughlin M. Severe blunt renal trauma: a 7 year retrospective review from a provincial trauma centre. *Can J Urol* 2001; 8: 1372-1376.
7. Kristjansson A, Pedersen J. Management of blunt renal trauma. *Br J Urol* 1993; 72: 692-696.
8. Cooper A, Barlow B, DiScala C, String D. Mortality and truncal injury: the pediatric perspective. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 33-38.
9. Snyder CL, Jain VN, Saltzman DA, Strate RG, Perry JF Jr, Leonard AS. Blunt trauma in adults and children: a comparative analysis. *J Trauma* 1990; 30: 1239-1245.
10. McAleer IM, Kaplan GW, Scherz HC, Packer MG, Lynch FP. Genitourinary trauma in the pediatric patient. *Urology* 1993; 42: 563-568.

11. McAleer IM, Kaplan GW. Pediatric genitourinary trauma. Urol Clin North Am 1995; 22: 177- 188.
12. Synder HM, Caldamone AA. Genitourinary injuries. Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, et al (editors). Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers 1986; 174 - 185.
13. Brown SL, Elder JS, Spirnak JP. Are pediatric patients more susceptible to major renal injury from blunt trauma? A comparative study. J Urol 1998;160: 138-140.
14. Brown RL, Garcia FV. Genitourinary tract trauma. Grosfeld JL, O'Neill JA, Coran GA, et al (editors). Pediatric Surgery. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 317-336.
15. Nguyen MM, Das S. Pediatric renal trauma. Urology 2002; 59: 762-766.
16. Başaklar AC. Genitoüriner travma. Başaklar AC (editor). Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 1787-1810.
17. Smith EM, Elder JS, Spirnak JP. Major blunt renal trauma in the pediatric population: is a nonoperative approach indicated? J Urol 1993; 149:546-548.
18. Baumann L, Greenfield SP, Aker J, Brody A, Karp M, Allen J, Cooney D. Nonoperative management of major blunt renal trauma in children: in-hospital morbidity and long-term follow-up. J Urol 1992; 148:691-693.
19. Casale AJ. Urinary tract trauma. Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE (editors). Pediatric Urology, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001; 923-943.
20. Noyan T, Şekeroğlu MR, Dülger H. N-Asetil- β -D Glukozaminidaz ve böbrek hastalıklarında kullanımı. Van Tıp Dergisi 2000; 7: 80-83.
21. Furuhashi N, Shiba K, Naro N. N-acetyl β -D- glucosaminidase. Nippon Rinsho 1995; 53: 1267-1276.

22. Price RG. Measurement of N acetyl β -D- glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications. Eur J Clin Biochem 1992; 30: 693-705.
23. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (Çeviren) s.260-297, 7.baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1996.
24. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Badalament RA, Parrott TS, Galloway NTM, et al. Cerrahi Anatomi. Başaklar AC (Çeviren) s.1289-1345, Ankara: Palme Yayıncılık, 2008.
25. Başaklar AC. Böbrek ve üreterin konjenital malformasyonları. Başaklar AC (editor). Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 1199-1257.
26. Snell RS. Klinik Anatomi. Yıldırım M (Çeviren) s.183-274, 5. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997.
27. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (Çeviren) s.315-348, İstanbul: Yüce Yayın&Nobel Tıp Kitabevleri, 1996.
28. Staubesand J. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. Arıncı K (Çeviren) s.209, 3. Baskı, İstanbul: Beta Basın Yayın Dağıtım, 1990.
29. İçten N. Üriner sistem. Gövsa Gökmen F (editor). Sistemik Anatomi. İzmir: Güven Kitabevi 2003: 531-537.
30. Kuran O. Sistemik Anatomi.1.Baskı, İstanbul: Filiz kitabevi 1976: 489-511.
31. Welsch U. Sobotta/Hammersen Histoloji Renkli Mikroskopik Anatomi Atlası. Tekelioğlu M (Çeviren) s.168, 4. Baskı, İstanbul: Beta Basın Yayın Dağıtım, 1994.
32. Shoham N, Sweed Y. Abdominal trauma in childhood the conservative approach in 95 cases. Harefuah 1999; 136: 672-677.

33. Sagalowsky AI, McConnell JD, Peters PC. Renal trauma requiring surgery: an analysis of 185 cases. *J Trauma* 1983; 23: 128-131.
34. Bass DH, Semple PL, Cywes S. Investigation and management of blunt injuries in children: a review of 11 years experience. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 196-200.
35. Ceylan H, Gunsar C, Etensel B, Sencan A, Karaca I, Mir E. Blunt renal injuries in Turkish children: a review of 205 cases. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 710-714.
36. Morley AF, Brunch JE, McAninch JW. Efficacy of radiographic imaging in pediatric blunt renal trauma. *J Urol* 1996; 156: 2014-2018.
37. Karp MP, Jewett TC Jr, Kuhn JP, Allen JE, Dokler ML, Cooney DR. The impact of computed tomography scanning on the child with renal trauma. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 617-623.
38. Stalker HP, Kaufman RA, Stedje K. The significance of hematuria in children after blunt abdominal trauma. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 569-571.
39. Cass AS, Luxenberg M, Gleich P, Smith CS. Clinical indications for radiographic evaluation of blunt renal trauma. *J Urol* 1986; 136: 370-371.
40. Smith MJV, Seidel RF, Bonacart AF. Accidental trauma to the kidneys in children. *J Urol* 1966; 96: 845-847.
41. Murphy JP: Genitourinary trauma. Ashcraft KW (editor). *Pediatric Urology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 437-447.
42. Levy JB, Baskin LS, Ewalt DH, Zderic SA, Bellah R, Snyder HM, et al. Nonoperative management of blunt pediatric major renal trauma. *Urology* 1993; 42: 418-424.
43. Livine PM, Gonzales ET. Genitourinary trauma in children. *Urol Clin North Am* 1985; 12: 53-65.
44. Okur H, Küçükaydın M, Durak AC, Bekerecioğlu A, Kazez A, İçer M, Turan C. Çocuklarda künt renal travma. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 1993; 7: 24-28.

45. Stein JR Kaji DM, Eastham J, Freeman JA, Esrig D, Hardy BE. Blunt renal trauma in the pediatric population: indications for radiographic evaluation. *Urology* 1994; 44: 406-410.
46. Moore EE, Shackford SR, Pachter HL, McAninch JW, Browner BD, Champion HR, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma* 1989; 29: 1664-1666.
47. Santucci RA, McAninch JW, Safir M, Mario LA, Service S, Segal MR, et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for kidney. *J Trauma* 2001; 50:195-200.
48. Miller KS, McAninch JW. Radiographic assessment of renal trauma: our 15-year experience. *J Urol* 1995; 154: 352-355.
49. Garcia VF, Sheldon CA. Genitourinary tract trauma. O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, et al (editors). *Pediatric Surgery*. St. Louis: CV Mosby, 1998; 285-302.
50. Mee SL, McAninch JW. Indications for radiographic assessment in suspected renal trauma. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 187-192.
51. Cass AS. Renal trauma in multiple-injurid child. *Urology* 1983; 21: 487-492.
52. Taylor GA, Eichelberger MR, Potter BM. Hematuria: a marker of abdominal injury in children after blunt trauma. *Ann Surg* 1988, 208: 688-693.
53. Avanoğlu A. Deneysel Böbrek Yaralanmalarında Amniyotik Membranla Kaplamanın Yara İyileşmesine Etkisi. Uzmanlık tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü, 1990.
54. Glenn JF, Harvard BM. The injured kidney. *JAMA* 1960; 173: 1189-1195.
55. Ergenekon E, Arisan A. Böbrek ve üreter travmaları. *Klinik Gelişim Dergisi* 2008, 21: 191-200.

56. McGahan JP, Richards JR, Jones CD. Use of ultrasonography in the patient with acute renal trauma. J Ultrasound Med 1999; 18: 207-213.
57. Bretan PN, McAninch JW, Federle MP, Jeffrey RB. Computerized tomographic staging of renal trauma: 85 consecutive cases. J Urol 1986; 136: 561-565.
58. Boyunağa Konuş Ö, Başaklar AC. Çocuk ürolojisinde görüntüleme yöntemleri. Başaklar AC (editor). Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006; 1087-1113.
59. Koltuksuz U, Gürsoy MH. Çocuklarda genitoüriner travmalar. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1998; 5: 97-104.
60. Wessel LM, Scholz S, Jester I, Arnold R, Lorenz C, Hosie S, et al. Management of kidney injuries in children with blunt abdominal trauma. J Pediatr Surg 2000; 35: 1326-1330.
61. Margenthaler JA, Weber TR, Keller MS. Blunt renal trauma in children: experience with conservative management at a pediatric trauma center. J Trauma 2002; 52: 928-932.
62. Buckley JC, McAninch JW. Pediatric renal injuries: management guidelines from a 25-year experience. J Urol 2004; 172: 687-690.
63. Nance ML, Lutz K, Carr MC, Canning DA, Stafford PW. Blunt renal injuries in children can be managed nonoperatively: outcome in a consecutive series of patients. J Trauma 2004; 57: 474- 478.
64. Henderson CG, Sedberry-Ross S, Pickard R, Bulas DI, Duffy BJ, Tsung D, et al. Management of high grade renal trauma: 20-year experience at a pediatric level I trauma center. J Urol 2006; 178: 246- 250.
65. McAninch JW, Carroll PR. Renal exploration after trauma. Urol Clin North Am 1989; 16: 203-212.

66. Matthews LA, Smith EM, Spirnak JP. Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. *J Urol* 1997; 157: 2056-2058.
67. Russell TS, Gomelsky A, McMahon DR, Andrews D, Nasrallah PF. Management of grade IV renal injury in children. *J Urol* 2001; 166: 1049-1050.
68. Carroll PR, Klosterman R, McAninch JW. Early vascular control for renal trauma: a critical review. *J Urol* 1989; 141: 826-829.
69. McAninch JW, Carroll PR. Renal trauma: kidney preservation to improved vascular control-a refined approach. *J Trauma* 1984; 22: 285-290.
70. Cass AS. Preliminary vascular control before renal exploration for trauma. *Br J Urol* 1993; 71: 493-494.
71. Husmann DA, Gilling TJ, Terry ML. Major renal lacerations with a devitalized fragment following blunt abdominal trauma: a comparison between nonoperative (expectant) versus management. *J Urol* 1993; 150:1774-1777.
72. Peterson NE. Fate of functionless post-traumatic renal segments. *Urology* 1986; 27: 237.
73. Carroll PR, McAninch JW, and Klosterman P, Greenblatt M. Renovascular trauma: risk assessment, surgical management and outcome. *J Trauma* 1990; 30: 547-552.
74. Armenakas NA, Duckett CP, McAninch JW. Indications for nonoperative management of renal stab wounds. *J Urol* 1999; 161: 768-771.
75. Goff DG, Collin GR. Management of renal trauma at a rural, level I trauma center. *Am Surg* 1998, 64: 226-230.
76. Heyns CF, Vaan Vollenhoven P. Selective surgical management of renal stab wounds. *Br J Urol* 1992; 69: 351-357.

77. Thall EH, Stone NN, Cheng DL, Cohen EL, Fine EM, Leventhal I. Conservative management of penetrating and blunt type III renal injuries. *Br J Urol* 1996; 77: 512-517.
78. Vehmahos GC, Demetriades D, Cornwell EE 3rd, Belzberg H, Murray J, Asensio J. Selective management of renal gunshot wounds. *Br J Surg* 1998, 85: 1121-1124.
79. Wessels H, McAninch JW, Meyer A, Bruce J. Criteria for nonoperative treatment of significant penetrating renal lacerations. *J Urol* 1997; 157: 24-27.
80. McAninch JW, Carroll PR, Armenakas NA, Lee P. Renal gunshot wounds: methods of salvage and reconstruction. *J Trauma* 1993; 35: 279-283.
81. Carroll PR, McAninch JW. Staging renal trauma. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 193-201.
82. Monstrey SJ, Beerthuizen GI, vander Werken C, Debruyne FM, Goris RJ. Renal trauma and hypertension. *J Trauma* 1989; 29: 65-70.
83. Abdalati H, Bulas DI, Sivit CJ, Majd M, Rushton HG, Eichelberger MR. Blunt renal trauma in children: healing of renal injuries and recommendation for imaging follow-up. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 573-576.
84. Teigen CL, Venbrux AC, Quinlan DM, Jeffs RD. Late massive hematuria as a complication of conservative management of blunt renal trauma in children. *J Urol* 1992; 147: 1333-1336.
85. Surana R, Khan A, Fitzgerald RJ. Scarring following renal trauma in children. *Br J Urol* 1995; 75: 663-665.
86. Lupattelli T, Garaci FG, Manenti G, Belli AM, Simonetti G. Giant high-flow renal arteriovenous fistula treated by percutaneous embolization. *Urology* 2003; 61: 837.

87. Miller DC, Forauer A, Faerber GJ. Successful angioembolization of renal artery pseudoaneurysms after blunt abdominal trauma. *Urology* 2002; 59: 444.
88. Turecky L, Uhlikova E. Diagnostic significance of urinary enzymes in nephrology. *Bratisl Lek Listy* 2003; 104: 27-31.
89. Rosalki SB, Wilkinson JH. Urinary lactic dehydrogenase in renal disease. *Lancet* 1959; 2: 327-328.
90. Raab WP. Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clin Chem* 1972; 18: 5-25.
91. D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 639-643.
92. Weeden RP, Udasin I, Fiedler N, D'Haese P, Debroe ME, Gelpi E. Patterns of tubular proteinuria from metals and solvents. *Biomarkers: Medical and Workplace Applications*. Washington, D.C. Joseph Henry Press, 1998; 311-321.
93. Flynn FV. Assessment of renal function: selected developments. *Clin Biochem* 1990; 23: 49-54.
94. Plummer DT, Noorazar S, Obatomi DK, Haslam JD. Assessment of renal injury by urinary enzymes. *Uremia Invest* 1986; 9: 97-102.
95. Uslu S. Enzimüri ve mikroproteinürinin klinik önemi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2005; 3: 125-141.
96. Taşman S, Bilaloğlu E. İdrar enzimlerinin klinik değerlendirilmesi. *Doktor* 1994; 2/3: 185-192.
97. Jung K. Enzyme activities in urine. How should be we express their excretion? A critical literature review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29:725-729.
98. Jung K. Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular dysfunction. *Kidney Int Suppl* 1994; 47: 29-33.

99. Brien JFO. The lysosomal enzymes. Burtis CA, Ashwood ER (editors). Tietz Textbook of Clinical Chemistry. London: WB Saunders, 1994; 2149-2159.
100. Price RG, Dance N, Richards B, Cattell WR. The excretion of N acetyl β -D-glucosaminidase and β -D- galactosidase following surgery to the kidney. Clin Chim Acta 1970; 27: 65-72.
101. Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J. Urinary levels of the renal tubular enzyme N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. J Urol 1994; 151: 442-445.
102. Kösebalan Ş, Ayyıldız A, Ayyıldız SN, Huri E. Vezikoüreteral reflüde (VUR) böbrek parankimal hasar göstergesi olarak idrarda N-asetil β -D-glukozaminidaz (NAG) seviyeleri. Türk Üroloji Dergisi 2004; 30: 187-193.
103. Skalova S, Rejtar P, Kutilek S. Increased urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in children with hydronephrosis. Int Braz J Urol 2007; 33: 80-86.
104. Vigano A, Assael BM, Villa AD, Gagliardi L, Principi N, Ghezzi P, Salmona M. N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG) and NAG isoenzymes in children with upper and lower urinary tract infections. Clin Chim Acta 1983; 130: 297-304.
105. Belli A, Scarlecio F, Martino F, Guido F, Apriqliano D, Lorusso G, et al. Evaluation of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in upper and lower urinary tract infections in childhood. Clinical study of 168 children. Minerva Pediatr 1996; 48: 503-507.
106. Balla AA, Salah AM, Abdalmotaal E, Hoppe B, Bongartz D, Kessler T, Hesse A. N-acetyl - β -D-glucosaminidase excretion in healthy children and in pediatric patients with urolithiasis. World J Urol 1998; 16: 413-416.

107. Sikora P, Glatz S, Beck BB, Stapenhorst L, Zajackowska M, Hesse A, Hoppe B. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis, or risk of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 996-999.
108. Baggio B, Gambaro G, Ossi E, Favaro S, Borsani A. Increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1983; 129:1161-1162.
109. Orikasa K, Konda R, Sakai K, Ota S, Orikasa S. Eighteen cases of multicystic kidney: natural history and renal function of the contralateral kidney. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1996; 87: 780-788.
110. Tekin N, Kural N, Uslu S. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretion in patients with unilateral renal agenesis or nephrectomy in childhood. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 485-490.
111. Krishna KS, Kirubakaran MG, Pandey AP, Kanagasabapathy AS. Urinary N-Acetyl- β -D-glucosaminidase and aminopeptidase N in the diagnosis of graft rejection after live donor renal transplantation. *Clinica Chimica Acta* 1985; 150: 69-85.
112. Nix DE, Thomas JK, Symonds WT, Spivey JM, Wilton J H, Gagliardi NC, Schentag JJ. Assessment of the enzymuria resulting from gentamisin alone and combinations of gentamisin with various beta-lactam antibiotics. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 696-703.
113. Kos M, Jazwinska-Tarnawska E, Hurkacz M, Qrzechowska-Juzwenko K, Pilecki W, Klempous J. The influence of locally implanted high doses of gentamicin on hearing and renal function of newborns treated for acute hematogenous osteomyelitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 231-236.
114. Olsen KM, Rudis MI, Rebuck JA, Hara J, Gelmont D, Mehdian R, et al. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med* 2004; 32: 1678-1682.

115. Ring E, Eber E, Erwa W, Zach MS. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in patients with cystic fibrosis on long-term gentamicin inhalation. *Arch Dis Child* 1993; 78: 540-543.
116. Watanabe A, Nagai J, Adachi Y, Katsube T, Kitahara Y, Murakami T, Takano M. Targeted prevention of renal accumulation and toxicity of gentamicin by aminoglycoside binding receptor antagonists. *J Control Release* 2004; 95: 423-433.
117. Wiland P, Szechcinski J. Proximal tubule damage in patients treated with gentamicin or amikacin. *Pol J Pharmacol* 2003; 55: 631-637.
118. Altunbasak S, Yildizas D, Anarat A, Burgut HR. Renal tubular dysfunction in epileptic children on valproic acid therapy. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 256-259.
119. Csathy L, Olah AV, Clemens B, Gyorgy I, Varga J. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in epileptic children treated with antiepileptic drugs. *Arch Dis Child* 2000; 83: 420-422.
120. Verrotti A, Greco R, Pascarella R, Matera V, Morgese G, Chiarelli F. Renal tubular function in patients receiving anticonvulsant therapy: a long-term study. *Epilepsia* 2000; 41: 1432-1435.
121. Mandic L, Radmila M, Jelena A, Dubravka D. Change in the iso-enzyme profiles of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in workers exposed to mercury. *Toxicol Ind Health* 2002; 13: 207-214.
122. Tassi C, Mancuso F, Lomurno G, Lotito M, Feligioni L, De Bellis F, et al. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in urine of dental personnel. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 211-213.
123. Chia KS, Jeyaratnam J, Lee J Tan C, Ong HY, Ong CN, Lee E. Lead-induced nephropathy: relationship between various biological exposure indices and early markers of nephrotoxicity. *Am J Ind Med* 1995; 27: 883-895.

- 124.** El-Safty IA, Afifi AM, Sriournan AE, El-Sady AK. Effects of smoking and lead exposure on proximal tubular integrity among Egyptian industrial workers. *Arch Med Res* 2004; 35: 59-65.
- 125.** Satarug S, Nishijo M, Ujjin P, Vanavanitkun Y, Baker JR, Moore MR. Effects of chronic exposure to low-level cadmium on renal tubular function and CYP2A6-mediated coumarin metabolism in healthy human subjects. *Toxicol Lett* 2004; 148: 187-197.
- 126.** Trzicinka-Ochocka M, Jakubowski M, Razniewska G, Halatek T, Gaziewski A. The effects of environmental cadmium exposure on kidney function: the possible influence of age. *Environ Res* 2004; 95: 143-150.
- 127.** Bardi E, Olah AV, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, Kiss C. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 663-673.
- 128.** Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, Kentouche K, Leder C, Appenroth D. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 343-354.
- 129.** Ikarashi Y, Kakihara T, Imai C, Tanaka A, Watanabe A, Uchiyama M. Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatr Int* 2004; 46: 570-575.
- 130.** Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan R. Neutrophil gelatinase associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-315.
- 131.** Ollah VA, Bekesi A, Toth A, Kovacs I, Balla G. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in leukaemic children during high-dose methotrexate therapy. *Haematologia* 1995; 26: 151-157.

- 132.** Tomaszewska B, Zoch-Zwierz WM. Nephrotoxicity evaluation of cytostatic agents in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Pol* 1995; 70: 915-920.
- 133.** Zajackowska M, Stefaniak J, Sikora P, Choma-Smaga M, Filiks-Litwin B, Szajner-Milart I, Borzecka H. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and alpha1-microglobulin in children with proliferative blood diseases. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2003; 58: 348-353.
- 134.** Kordonouri O, Kahl A, Jorres A, Hopfenmuller W, Muller C, Danne T. The prevalence of incipient tubular dysfunction, but not of glomerular dysfunction, is increased in patients with diabetes onset in childhood. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 320-324.
- 135.** Hsiao PH, Tsai WS, Tsai WY, Lee JS, Tsau YK, Chen CH. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1996; 16: 300-303.
- 136.** Agirbasli M, Radhakrishnamurthy B, Jiang X, Bao W, Berenson GS. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase changes in relation to age, sex, race, and diastolic and systolic blood pressure in a young adult biracial population. The Bogalusa heart study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 157-161.
- 137.** Semczuk-Sikora A, Sikora P, Biadun U, Semczuk M. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) excretion in women with pregnancy complicated with hypertension. *Ginekol Pol* 2003; 74: 1269-1275.
- 138.** Tylicki L, Manitius J, Lysiak-Szydlowska W, Rutkowski B. Tubular injury: the first symptom of hypertensive kidney involvement? *Med Sci Monit* 2003; 9: 135-141.
- 139.** Micali S, Silver RI, Kaufman HS, Douglas VD, Marley GM, Partin AV, et al. Measurement of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase to assess renal ischemia during laparoscopic operations. *Surg Endosc* 1999; 13: 503-506.

140. Alio PS, Niemi T, Lindgren L, Lepantalo M. Endovascular vs open AAA repair similar effects on renal proximal tubular function. *Scand J Surg* 2004; 93: 52-56.
141. Loef BG, Henning RH, Epema AH, van Oeveren W, Navis GJ, Ebels T. Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2004; 93: 793-798.
142. Erkizan O, Ayder AR, Minareci S, Lekili M, Dincel C. NAG, GGT, creatinine, urea and creatinine clearance before and after ESWL. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: 259-262.
143. Uozumi J, Ueda T, Naito S, Ogata N, Yasumatsu T, Koikawa Y, et al. Clinical significance of urinary enzymes and α 2-microglobulin following ESWL. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: 605-609.
144. Weichert-Jacobsen K, Scheidt M, Kulkens C, Loch T. Morphological correlates of urinary enzyme loss after extracorporeal lithotripsy. *Urol Res* 1997; 25: 257-262.
145. Price RG. The role of NAG (N-acetyl- β -D- glucosaminidase) in the diagnosis of the kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38: 14-19.
146. Bower ID. Kinetic serum creatinine assay: the role of various factors in determining specificity. *Clin Chem* 1980; 26: 551-554.
147. Schmitt KU, Snedeker JG. Analysis of the biomechanical response of kidneys under blunt impact. *Traffic Injury Prev* 2006; 7: 171-181.
148. Snedeker JG, Barnstuble BB, Iaizzo PA, Farshad M, Niederer P, Schmidlin, FR. A comprehensive renal injury concept based on a validated finite element model of the human abdomen. *J Trauma* 2007; 62: 1240-1249.

149. Schmitt KU, Snedeker JG. Kidney injury: an experimental investigation of blunt renal trauma. *J Trauma* 2006; 60: 880-884.
150. Bschiepfer T, Kallieris D, Hauck EW, Weidner W, Pust RA. Blunt renal trauma: biomechanics and origination of renal lesions. *Eur Urol* 2002; 42: 614-621.
151. Tonar Z, Janáček J, Nedorost L, Grill R, Báca V, Zátura F. Analysis of microcracks caused by drop shatter testing of porcine kidneys. *Ann Anat* 2009; 191: 294-308.
152. Snedeker JG, Barbezat M, Niederer P, Schmidlin FR, Farshad M. Strain energy density as a rupture criterion for the kidney: impact tests on porcine organs, finite element simulation, and a baseline comparison between human and porcine tissues. *J Biomech* 2005; 38: 993-1001.
153. Neimark A, Fidirkin A, Celovalnikova I. Enzymuria as early marker of nephritis. *Int Urol Nephrol* 1997; 29: 137-140.
154. Kavukçu S, Soylu A, Turkmen M. The clinical value of urinary N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Med Okayama* 2002; 56: 7-11.
155. Huang HS, Chen CF, Chien CT, Chen J. Possible biphasic changes of free radicals in ethylene glycol-induced nephrolithiasis in rats. *BJU Int* 2000; 85: 1143-1149.
156. Awad H, el-Safty I, el-Barbary M, Imam S. Evaluation of renal glomerular and tubular functional and structural integrity in neonates. *Am J Med Sci* 2002; 324: 261-266.
157. Houser MT. The effect of hydropenia and oral water loading on renal lysozyme handling and N-Acetyl- β -D-glucosaminidase excretion in man. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 453-457.

158. Alderman MH, Melcher L, Drayer DE, Reidenberg MM. Increased excretion of urinary N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1983; 309: 1213-1217.
159. Tataranni G, Farinelli R, Zavagli G, Logallo G, Farinelli A. Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: the value of enzymuria and microproteinuria. *J Urol* 1987; 138: 24-27.
160. Tataranni G, Zavagli G, Farinelli R, Malacarne F, Fiocchi O, Nunzi L, et al. Usefulness of the assessment of urinary enzymes and microproteins in monitoring ciclosporin nephrotoxicity. *Nephron* 1992; 60: 314-318.
161. Noyan T, Şekeroğlu MR, Dülger H. Böbrek hasarı markerlerinin değerlendirilmesinde 24 saatlik ve spot idrar kullanımı arasında fark var mıdır? *Klinik Laboratuar Araştırma Dergisi* 2001; 5: 53-57.
162. Fortes MA, Andriolo A, Ortiz V, Srougi M. Effect of shock wave reapplication on urinary N-acetyl-beta glucosaminidase in canine kidney. *Int Braz J Urol* 2004; 30: 148-154.

6. ÖZGEÇMİŞ

02 Şubat 1976 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Edirne, Kıbrıs, İskenderun, Erzincan, Elazığ ve Gelibolu'da tamamladıktan sonra 1993 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 1999 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası Elazığ'ın Maden ilçesine bağlı Gezin Sağlık Ocağı, Maden Sağlık Ocağı, Maden Devlet Hastanesi'nde görev yaptım. 2001-2002 yılları arasında Diyarbakır asker hastanesinde yedek subay olarak askerlik hizmetimi tamamladım. Askerlik görevimi tamamladıktan sonra 1 yıl süreyle Maden Devlet Hastanesi'nde başhekim olarak görev yaptım. Daha sonra kendi isteğimle Elazığ merkeze bağlı Vali Muhtarrem Göktayoğlu Sağlık Ocağı sorumlu tabibliğine atandım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2004 yılında ihtisasıma başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.