

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİGARA DUMANI İLE GELİŞEN BÖBREK FONKSİYON
BOZUKLUĞU SİGARANIN SONLANMASI İLE DÜZELİR Mİ?**

Biyolog Ahmet DÖNDER
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMANLAR

1. Danışman

Prof. Dr. Haluk DÜLGER

2. Danışman

Yrd. Doç. Dr. Ragıp BALAHOROĞLU

VAN – 2013

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİGARA DUMANI İLE GELİŞEN BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU
SİGARANIN SONLANMASI İLE DÜZELİR Mİ?**

Biyolog Ahmet DÖNDER
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMANLAR

1. Danışman

Prof. Dr. Haluk DÜLGER

2. Danışman

Yrd. Doç. Dr. Ragıp BALAHOROĞLU

Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2012-SBE-D005 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN – 2013

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİGARA DUMANI İLE GELİŞEN BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU
SİGARANIN SONLANMASI İLE DÜZELİR Mİ?**

Biyolog Ahmet DÖNDER
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

Jüri Başkanı
Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU

Üye
Prof. Dr. Haluk DÜLGER

Üye
Prof. Dr. Mehmet KARA

Üye
Yrd. Doç. Dr. Ragıp BALAHOROĞLU

Üye
Yrd. Doç. Dr. Hamit Hakan ALP

TEZ KABUL TARİHİ
07/05/2013

TEŞEKKÜR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında aldığım Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktaran, yakın ilgi ve samimiyetle bana her konuda yol gösteren destek ve yardımcı olan saygı değer hocalarım, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU'na tezimin hazırlanmasında tüm deneyim ve bilgilerinden faydalandığım ve her zaman yanımda olan Danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Haluk DÜLGER'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ragıp BALAHOROĞLU'na tezimin histopatoloji analizleri sırasındaki yardımlarından dolayı Tıbbi Histoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ, öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Nureddin CENGİZ ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mikail KARA'ya Biyolog Veysel AKYOL ve Kimyager Süleyman TAŞKIN'a tezimin istatistik analizleri yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Sıddık KESKİN ve Arş. Gör. Sadi ELASAN'a Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarından Biyolog Saadet YILDIZ'a deney hayvanları laboratuvar çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı Öğretim Görevlisi Zübeyir HUYUT ve Bedia BATI'ya, tezimin biyokimya analizleri sırasındaki yardımlarından dolayı Dr. Erdem ÇOKLUK, Dr. Tahsin KARAKOYUN, Dr. Gönül TEKİN'e ve tüm laboratuvar personeline, tezimin hazırlanmasına maddi destek veren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Daire Başkanlığı'na Doktora eğitimim ve tezimin hazırlanması döneminde maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili Anne ve Babam'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VIII
Tablolar	IX
Şekiller.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sigara.....	3
2.1.1. Sigaranın tarihçesi ve epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Sigaranın içerdiği kimyasal maddeler.....	4
2.1.3. Sigara dumanı.....	4
2.1.4. Pasif sigara içiciliği.....	5
2.1.5. Ana akım dumanı.....	6
2.1.6. Yan akım dumanı.....	7
2.2. Nikotin.....	10
2.2.1. Karbonmonoksit.....	13
2.2.2. Kotinin.....	13
2.3. Böbrek.....	14
2.3.1. Böbreğin anatomisi.....	14
2.3.2. Böbreğin histolojisi.....	15
2.3.3. Böbreğin fizyolojisi.....	19

2.4. Böbrek Fonksiyon Bozuklukları.....	20
2.5. Sigaranın Oluşturduğu Böbrek Hasarının Patogenezi.....	22
2.5.1. Hemodinamik mekanizma.....	23
2.5.2. Hemodinamik olmayan mekanizmalar.....	23
2.6. Sigaranın Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi.....	26
2.6.1. Genel popülasyonda sigaranın böbrek fonksiyonlarına etkisi.....	26
2.6.2. Hipertansiyonlu hastalarda sigaranın böbrek fonksiyonlarına etkisi.....	27
2.6.3. Böbrek hastalığı olanlarda sigaranın böbrek fonksiyonlarına etkisi.....	28
2.7. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan biyomarkerlar.....	29
2.7.1. Serum proteinleri.....	30
2.7.1.1. Total protein.....	30
2.7.1.2. Globulin.....	30
2.7.1.3. Albumin.....	31
2.7.2. Glomerüler fonksiyon.....	32
2.7.2.1. Renal klirens.....	32
2.7.2.2. Glomerüler filtrasyon hızı.....	33
2.7.2.3. Üre.....	35
2.7.2.4. Kreatinin.....	36
2.7.2.5. Mikroalbumin.....	36
2.7.3. Renal tübüller fonksiyon.....	37
2.7.3.1. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin.....	37
2.7.3.2. Kidney injury molecule-1.....	38
2.7.3.3. Beta-2 mikroglobulin.....	40
2.7.3.4. İnterleukin-18.....	41

2.8. Sigaranın Bırakılmasının Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Deney Hazırlığı ve Gereçlerin Sağlanması.....	43
3.1.1. Hayvanların hazırlığı.....	43
3.1.2. Gruplandırma.....	43
3.1.3. Sigara dumanına maruziyetin sağlanması.....	43
3.1.4. Örneklerin alınması ve saklanması.....	46
3.1.5. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler.....	49
3.1.6. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve reaktifler	49
3.2. Yöntem.....	50
3.2.1. Serum KIM-1, NGAL, IL-18, kotinin, idrar mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin analizleri.....	50
3.2.2. İdrar kreatinini ile serum glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin ve globulin analizleri.....	51
3.3. Histopatolojik inceleme.....	51
3.4. İstatistik Analizler	53
4. BULGULAR	54
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	54
4.2. Histopatolojik İnceleme.....	66
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	74
ÖZET	85
SUMMARY	86
KAYNAKLAR	87
ÖZGEÇMİŞ.....	102

EKLER.....	103
------------	-----

SİMGELER VE KISALTMALAR

GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
β-2 M	: Beta-2 mikroglobulin
HLA	: Histokompatibiliti kompleks antijenin
BUN	: Blood urea nitrogen
Ig	: İmmünoglobulin
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Cd	: Kadmiyum
WHO	: World health organization
UAER	: Uriner albumin atılım hızı
ÇSD	: Çevresel sigara dumanı
KIM-1	: Kidney injury molecule-1
IL-18	: İnterleukin-18
NGAL	: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
MMP-9	: Matrix metalloproteinaz-9
HbCO	: Karbonmonoksihemoglobin
GAG	: Glikozaminoglikan
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
g/m³	: Gram/metre küp

TABLolar

Tablo 1. Sigara dumanında bulunan bazı gaz ve partiküler faz komponentleri.....	6
Tablo 2. Çevresel sigara dumanı etkileniminin neden olduğu sağlık sorunları.....	10
Tablo 3. Gruplara göre serum parametrelerinin tanımlayıcı istatistik değerleri ve karşılaştırma sonuçları.....	56
Tablo 4. Gruplara göre idrar parametrelerinin tanımlayıcı istatistik değerleri ve karşılaştırma sonuçları.....	58
Tablo 5. Aktif içici grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	60
Tablo 6. Bir ay süreyle sigarayı bırakan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	61
Tablo 7. Üç ay süreyle sigarayı bırakan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	63
Tablo 8. Beş ay süreyle sigarayı bırakan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	64
Tablo 9. Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	65
Tablo 10. Glomerül çapı için gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	67

ŞEKİLLER

Şekil 1. Nikotinin kinetiği ve metabolizması.....	12
Şekil 2. Böbreğin anatomisi.....	15
Şekil 3. Böbreğin kısımları ve nefronun bölümleri.....	17
Şekil 4. Sigara ve böbrek hasar patogenezi.....	24
Şekil 5. Kidney injury molecule-1'in yapısı.....	40
Şekil 6. İnterleukin-18'in mekanizması.....	41
Şekil 7. Ratların standart kafeslere konulup cam akvaryuma yerleştirilmesi.....	44
Şekil 8. Duman oluşturulan bölüm.....	44
Şekil 9. Sigara dumanına maruz bıraktığımız deney grubu ratlar.....	46
Şekil 10. Metabolik kafeslere bıraktığımız ratların görünümü.....	47
Şekil 11. Ratlardan 24 saatlik idrarın toplanması.....	47
Şekil 12. Kalpten kan aldığımız bir ratın görüntüsü.....	48
Şekil 13. Böbrek ektomi yaptığımız bir ratın görüntüsü.....	48
Şekil 14. Kontrol grubunun normal histolojik görüntüsü, PAS (Obj.x40).....	67
Şekil 15. Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun tübül epitelinde yoğun vakuolizasyon görüntüsü (ok işareti), PAS (Obj.x40).....	68
Şekil 16. Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun tübüler bazal membran kalınlaşması (ok işareti), PAS (Obj.x100).....	68
Şekil 17. Bir ay süreyle sigarayı bırakan grubun tübül epitelinde vakuolizasyon görüntüsü, PAS (Obj.x40).....	69
Şekil 18. Üç ay süreyle sigarayı bırakan grubun tübül epitelinde vakuolizasyonun azalmaya başlaması, PAS (Obj.x40).....	69
Şekil 19. Beş ay süreyle sigarayı bırakan grubun tübül epitelinde vakuolizasyon azalması, PAS (Obj.x40).....	70
Şekil 20. Kontrol grubunun normal histolojik görüntüsü, Masson Trikrom	

(Obj.x40).....	70
Şekil 21. Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun tübüller arasında kollajen birikmesi (ok işareti), Masson Trikrom (Obj.x40).....	71
Şekil 22. Bir ay süreyle sigarayı bırakan grubun glomerüllerinde kollajen birikmesi (ok işareti), Masson Trikrom (Obj.x40).....	71
Şekil 23. Üç ay süreyle sigarayı bırakan grubun glomerüllerinde ve tübüller arasında kollajen birikmesinin azalmaya başlaması, Masson Trikrom (Obj.x40)..	72
Şekil 24. Beş ay süreyle sigarayı bırakan grubun glomerüllerinde ve tübüller arasında kollajen birikmesinin kontrol grubuna benzerlik göstermesi, Masson Trikrom (Obj.x40).....	72
Şekil 25. Kontrol grubunun normal histolojik görüntüsü, Hemotoksilen-Eozin (Obj.x40).....	73
Şekil 26. Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun glomerül çapı görünümü, Hemotoksilen-Eozin (Obj.x40).....	73

1. GİRİŞ

Sigaranın zararlarının anlaşılması ve toplumların önlem almaya başlaması ile özellikle 1970 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) genel kurulu tarafından “sigara sağlığa zararlıdır” kararının alınmasından sonra, sigaranın yayılma hızı kısmen yavaşlamış ancak sigara kullanımı dünyanın en önemli sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir (Bilir, 2009).

Sigara çok yaygın olarak kullanılan ve içermiş olduğu çok sayıdaki oksidan ajanlar aracılığıyla organizmadaki tüm sistemleri olumsuz yönde etkileyen bir maddedir (Üzüm ve ark., 1999). Sigaranın yanması sonucunda yaklaşık olarak 4000 tane kimyasal bileşik oluşmaktadır. Bunların içinde en az 40 tanesinin karsinojenik olduğu bilinmektedir. Sigaranın, santral ve periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve endokrin sistem üzerine toksik etkileri bilinmektedir (Pekmez ve ark., 2004). Sigara içenler nikotin, kadmiyum, kurşun ve civa gibi birçok kimyasal bileşiğe maruz kalırlar (Mortada ve ark., 2004; Ostergaard, 1977).

Bu maddelerden birisi olan nikotin, aktif ve pasif sigara içimi ile vücuda alınabilir. Vücuda alınan nikotinin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkileri önemli olup, son zamanlardaki çalışmalarda nefrotoksisite ve nefropati ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (Cooper, 2006). Yapılan çalışmalar, sigaranın akciğer, larinks, meme, mesane, testis ve böbrek kanseri gibi kanserlere neden olduğu bildirilmiştir (Doll ve ark., 1996; Yamamoto ve ark., 1998; Baptista ve ark., 2006).

Kronik böbrek hastalığı ve vasküler hastalıklara sahip bireylerde böbrek fonksiyon bozukluğu ve sigara arasındaki korelasyon birkaç klinik çalışmada gösterilmiştir (Chapman ve ark., 1994; Ward ve Studenski, 1992). 1980’lerin başında Black ve ark. (1983) tarafından yapılan çalışmada, sigaranın böbrekleri etkilediği belirtilmiştir. Sigara kronik böbrek hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Goetz ve ark. (1997) 455 kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada; sigarayı bırakanlarda ve sigara içenlerde kreatinin klirensinin sigara içmeyenlere göre azaldığını tespit etmişlerdir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, sigara ile glomerulonefrit ve glomerulosklerozis arasında pozitif bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir (Ejerblad ve ark., 2004). Sigara sadece böbrek hastalıklarına sahip hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunu ilerletmekle kalmaz, aynı zamanda sağlıklı insanlarda da böbrek fonksiyon bozukluğu oluşturabilir (Orth, 2000). Yapılan çalışmalar, sigaranın böbrek kanseri riskini arttırdığı ve bunun günlük içilen sigara sayısı ile korele olduğu ileri sürülmüştür (Yuan ve ark., 1998).

Sigara dumanına dört hafta süreyle pasif olarak maruz bırakılan ratların histopatolojik olarak değerlendirilmesinde renal vasküler hasarın tespit edilmediği, ancak daha uzun süre ve daha fazla maruziyetin primer renal hastalıklara neden olabileceği bildirilmiştir (Çulhacı ve ark., 2005). Kuruş ve ark. (2009) altı hafta süreyle sigara dumanına maruz bıraktıkları ratların böbrek dokularının histopatolojik incelemelerinde, dejeneratif hasarın olduğu tespit edilmiştir.

Aktif sigara içiminin çeşitli kanserlere, kronik obstrüktif akciğer hastalığına ve birçok patolojiye yol açtığı bilinmesine rağmen, renal patolojiler çoğu zaman göz ardı edilmektedir. Bu çalışmaya konu olan sağlıklı deneklerde sigara dumanına maruziyet ile böbrek patolojileri arasındaki ilişki hakkında literatürde sınırlı sayıda araştırma mevcuttur (Hogan ve ark., 2007). Sigara dumanına maruziyetin sonlanmasını takiben böbrek fonksiyonlarının durumu hakkında yaptığımız literatür taramalarında hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamızın literatürdeki ilk çalışma olacağı ve bundan sonraki çalışmalara öncülük edebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, deneysel olarak sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda, sigaranın bırakılması ile böbrek fonksiyonlarında, bir farklılığın oluşup oluşmadığının tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sigara

2.1.1. Sigaranın tarihçesi ve epidemiyolojisi

Günümüzde dünyada meydana gelen her on erişkin ölümden birinin nedeni sigaradır. M.Ö. 6000 yılları civarında Amerika kıtasında tütün tarımı yapıldığına dair kanıtlar olmasına rağmen, tütünün anavatanının neresi olduğu tam olarak bilinmemektedir (Thomson ve ark., 2002). Tütün eski zamanlarda Amerika yerlileri tarafından dini törenlerde kullanılırken, daha sonraları tütün yapraklarını sarıp yakmak suretiyle dumanının solunması şeklinde kullanımı başlamıştır. Tütün Amerikan yerlileri tarafından uzun zamandan beri biliniyor ve kullanılıyor olmasına karşın, tütünün Avrupa'ya gelmesi ve kullanımının yaygınlaşması Kristof Kolomb'un 1492 yılında Amerika kıtasını keşfetmesinden sonra olmuştur. O dönemlerde Avrupa'da kıymetli bir madde olan tütün saraylarda ve varlıklı kesimde kullanılmıştır. Baş ağrısına iyi geldiği ve insanı rahatlattığı düşüncesi ile beğenilen bir ürün haline gelmiştir (Bilir, 2007; Şahinli, 2008).

Tütünün sigara şeklinde kullanımının yayılması 1856 yılında Kırım Savaşı sırasında olmuştur. John Bonsack'ın 1881 yılında ABD'de ilk sigara yapan makinenin patentini alması ile Amerika'da günde yaklaşık 120.000 sigara üreten bir sistem kuruldu. Sigara tüketiminin en yoğun olduğu dönem I. ve II. Dünya savaşları sırasında olmuştur (Sürmeli, 2008).

1943'de dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık % 60-80'i sigara içerken, 1944'de Amerikan Kanseri Derneği tarafından sigaranın sağlığa zararlı ve akciğer kanseri ile ilişkili olabileceği bildirilince, ABD'de sigara içimi % 6.4 azalmıştır. Ancak 1934'te mentollü sigara üretimini, filtreli ve aromalı sigara yapımı izlemiştir (Thom ve ark., 2006; Çakır, 2011). Dünya çapında pek çok tütün türü kullanılmakta olup, en sık tüketilen şekli sigaradır. Sigara tüketimi günümüzde salgın haline gelmiştir. Dünya çapında sigara içenlerin sayısının, 2030 yılında 2 milyara ulaşacağı beklenmektedir (Mackay ve Eriksen, 2002).

Günümüzde yaklaşık 1.2 milyar kişi sigara içmektedir ve bu insanların 800 milyonu gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Ülkemizde ise sigara kullanım düzeyi üzerine yapılan çalışmalar yeterli değildir. Ülke çapında temsil niteliği bulunan tek çalışma, 1988 yılında yapılan ‘Sigara Alışkanlıkları ve Sigarayla Mücadele Kampanyası Kamuoyu Araştırması’dır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde sigara içme oranı tüm nüfusun % 43.6’sını oluşturmaktadır (Söylemez, 2009).

2.1.2. Sigaranın içerdiği kimyasal maddeler

Sigara ve sigara dumanında çok sayıda zararlı kimyasal madde bulunmaktadır. Kurutulmuş tütün büyük oranda karbonhidratlar ve proteinlerden oluşur. Alkaloidler % 0.5-5, bunların da % 95’i nikotindir; terpenler % 0.1-3; polifenoller % 0.1-2.5, karboksilik asitler: % 0.1-0.7; alkanlar: % 0.1-0.4; alkali nitratlar: % 0.01-5; aromatik hidrokarbonlar; Aldehitler; Ketonlar; Aminler; nitriller; N- ve O- heterosiklik bileşikler; pestisitler; 30’dan fazla metalik bileşik içerir. Sigara dumanı içinde bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4000’den fazla madde içerir (Cooper, 2006).

2.1.3. Sigara dumanı

2500 kimyasal madde yanmamış tütünde tespit edilmiştir. Yanmamış, işlenmiş tütündeki maddeler, “Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu” tarafından açıklanmıştır. Bu maddeler arasında karsinojen olanlar ve bu maddelerin kanserojenlik dereceleri tanımlanmıştır. Sekonder aminler; işlenmiş tütündeki kanserle ilişkili maddelerdir. Bu maddeler tütünün işlenmesi sırasında N-nitrozaminlere dönüşebilirler. Söz konusu olan maddeler daha çok dumansız sigara (tütün çiğneme) ile alınmaktadır (Aşut, 1993).

Sigara dumanının bileşimi tütünün bileşiminden oldukça farklıdır. Bu farkın nedeni tütünün yanması sonucu tütün içindeki kimyasal bileşiklerin kısmen veya tamamen yeni bileşiklere dönüşmesidir. Sigara dumanı bir aerosoldür. Çapları genellikle 0.1 ile 1 µm arasında değişen katı ve sıvı partiküllerle gazlardan oluşur. Dumanın bileşimi tütünün türüne, sigaranın gevşek veya sıkı yapılmasına, nem

derecesine, kalınlığına, kâğıdına göre ve sigaranın filtreli olup olmamasına göre değişir (Kayaalp, 2002).

Sigara dumanından nem, nikotin ve karbonmonoksit çıktıktan sonra geriye kalan maddelerin tümü dumanın katran fazı olarak adlandırılmaktadır. Katran fazı içerisinde çeşitli aromatik aminler, aromatik nitrozaminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi karsinojenik etkinliği yüksek olan maddeler bulunur. Sigara dumanının katran fazında ayrıca hidrosiyanik asit, furfural, akrolein, nitrik oksit, nitrojen dioksit ve çeşitli fenol bileşikleri gibi tahriş edici ve toksik organik bileşikler de mevcuttur (Kayaalp, 2002).

Sigara dumanındaki siyanür nedeniyle sigara içenlerin kanında siyanürün metaboliti olan tiyosiyanat mevcuttur. Duman içerisinde nikel, radyoaktif polonyum gibi metaller ve arsenik oksit de bulunur. Bu maddeler de karsinojeniktir. Tütün tarımında kullanılan insektisid gibi maddeler ve bu maddelerin yanma ürünleri de dumanın içinde bulunabilir (Kayaalp, 2002).

Sigara dumanı gaz ve partiküler faz olmak üzere iki fazda incelenir. Bu fazların içerdiği kimyasal maddelerden bazıları Tablo 1’de gösterilmiştir (Golding ve ark., 2003). Gaz fazı içeriğinde bulunan nitrik oksit ve serbest radikaller yüksek konsantrasyonda bulunur. Gaz fazındaki serbest radikaller kısa ömürlüdür. Bu fazdaki nitrik oksit oksidasyonla nitrojendiokside dönüşür. Nitrojendioksit organik yapılara karşı daha reaktiftir. Partiküler fazda bulunan radikaller suda eriyebilir ve oldukça bol miktarda nikotin ve nitrozamin içerirler. Partiküler fazda bulunan bazı radikaller DNA’yı etkileyebilmektedir. Bu radikaller aracılığı ile dioksijenin redüksiyonu ile süperoksit (O⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşur. Bu her iki molekül de DNA’nın harabiyetine sebep olur (Hastürk ve Yüksel, 2000; Kalfaoğlu, 2009).

2.1.4. Pasif sigara içiciliği

Yanan bir sigaradan iki şekilde duman oluşmaktadır. Birincisi; sigara içen kişinin üflediği sigara dumanı ki buna ana akım dumanı denir. İkincisi ise sigaranın yanması sonucu oluşan dumandır buna ise yan akım dumanı denir. Çevresel sigara

dumanı; ana akım dumanı ve yan akım dumanı karışımı ile oluşmaktadır. Ana akım dumanı ve yan akım dumanının nikotin bileşikleri birbirinden farklıdır. Nikotin ana akım dumanında partikül fazında bulunurken, çevresel sigara dumanında nikotin sıvı faza geçmiştir. Sigara içilen her kapalı ortamda maruziyet oluşmaktadır. Sigara dumanına maruziyetin derecesi tüketilen sigara sayısı, sigara içen kişi sayısı, odanın büyüklüğü ve havalandırılması ile sigaraya maruz kalınan süreyle ilişkilidir (WHO, 2000; Babalık, 2007).

Tablo 1. Sigara dumanında bulunan bazı gaz ve partiküler faz komponentleri (Golding ve ark., 2003).

Gaz faz	Partiküler faz
Karbonmonoksit	Nikotin
Karbondioksit	Fenol
Formaldehit	Katekol
Akrolein	Aniline
Aseton	2-toluidine
Piridin	2-naftilamin
3-vinilpiridin	Benz(a)anthracene
Hidrojen siyanid	Benzo(a)pyrene
Nitrojen oksit	Quoline
Ammonia	N-nitrosornicotine
N-nitrosodimethylamine	N-nitrosodiethanolamine
N-nitrosopyrolidine	Nikel
	Polonyum-210

2.1.5. Ana akım dumanı

Sigara tiryakisinin içine çektiği sigaranın ağıza alınan ucundan çıkan dumandır. Çok yüksek ısıda (yaklaşık 800 °C) bol oksijenli tam bir yanma sonucu oluşmaktadır. Sigara içen kişi için duman maruziyetinin temel kaynağını oluşturur. Sigara dumanı, gaz ve parçacık olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Doğal bir

çalışma odasında 20 gram/metreküp (g/m³) olan parçacık düzeyi, odada sigara içildiğinde 200 g/m³'e, yoğun sigara içilmesi durumunda ise 500–1000 g/m³'e ulaşmaktadır. Ana akım dumanının % 92-95'i gaz fazındadır ve 1 mililitre'de 0.3-3.3 milyar partikül bulundurmaktadır. Partiküllerin ortalama çapı 0.2-0.5 milimetre'dir, yani bu duman solunabilir düzeydedir (Sezer, 2002; Karlıkaya ve ark., 2006).

2.1.6. Yan akım dumanı

Sigaranın yanması sonucunda 4000 tane kimyasal bileşik oluşmaktadır. İnsanlar için bu bileşiklerden en az 40 tanesinin karsinojen olduğu bilinmektedir. Sigara dumanı içerisinde amonyak, nitrojen oksitleri, kükürt dioksit ve çeşitli aldehitler gibi iritan maddeler ve karbonmonoksit, nikotin ve polisiklik aromatik hidrokarbon gibi kardiyovasküler toksik ajanlar da bulunur (WHO, 2000).

Sigara içen bir kişinin dumanı ciğerlerine çektikten sonra nefes verdiği hava içerisinde de çok sayıda zararlı kimyasal madde bulunmaktadır. Bunun yanı sıra sigara yanarken çıkan dumanın içerisinde de çeşitli maddeler bulunur. Sigara dumanı iç ortam hava kalitesini bozan başlıca bir faktördür. Çevrede bulunan kişiler nefes aldıklarında bu maddeleri vücutlarına solumak suretiyle almış olurlar. Bu şekilde sigara dumanından pasif olarak etkilenen bireylerde gözlerde ve mukozalarda irritasyon, boğazda yanma, baş ağrısı, öksürük, astım ataklarının başlaması gibi akut belirtilerin yanı sıra, solunum fonksiyonlarının bozulması, koroner kan akımının azalması ve vücudun pek çok organında uzun süreli etkilenmenin sonucunda önemli sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır (Bilir ve Aslan, 2006).

Özellikle son 20 yılda pasif sigara içiciler üzerinde epidemiyolojik araştırmalar yapılmaktadır. Pasif sigara içicilerde kardiyovasküler hastalık riski % 30 oranında artmaktadır. Aktif sigara içen bir kişi, pasif içiciye göre sigara toksinlerine 100 kattan daha fazla maruz kalmasına rağmen, koroner kalp hastalıkları açısından rölatif risk aktif sigara içenlerde 1.78, pasif sigara içicilerde ise 1.31'dir. Pasif sigara içicinin soluduğu sigara dumanının % 85'ini sigaranın yanan ucundan çıkan dumandan, % 15'ini ise aktif sigara içenlerin dışarıya soluduğu dumandan oluşmaktadır (Raupach ve ark., 2006).

Çevresel sigara dumanı maruziyeti ile koroner arter hastalık riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Aktif sigara içicilerle aynı evde yaşayan sigara içmeyenlerin koroner arter hastalık riskinin % 20-50 daha fazla olduğu belirtilmiştir. Yapılan birçok çalışmada maruziyet doz-yanıt ilişkisi de gösterilmiştir. Amerikan Kalp Birliği 1.2 kat daha az bir risk bile olsa çevresel sigara dumanı maruziyetine bağlı olarak yılda 30.000-40.000 fazladan kalp hastasının ortaya çıktığını bildirmiştir (Karlıkaya ve ark., 2006).

Çevresel sigara dumanı partikül ve gaz fazındaki binlerce bileşenden oluştuğu için bir bütün olarak ölçülemez. Bunun yerine çeşitli biyolojik markerlere bakılarak maruziyet miktarı ölçülebilir. Çevresel sigara dumanının birçok bileşeni kapalı ortamda ölçülebilir (örneğin CO ve Polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi). Fakat ölçüm için bu maddeler yeterli değildir. Çünkü bu maddeler birçok farklı kaynaktan elde edilebilir. Kapalı ortamdaki çevresel sigara dumanı seviyesini ölçmek için sıvı fazdaki nikotin düzeyi ve havada asılı olan ve solunabilen partikül yoğunluğu genellikle kullanılan iki biyomarkerdir. Nikotin iç yüzeylerce emilebildiği ve tekrar salınabildiği için çevresel sigara dumanı maruziyetini ölçmede dezavantaj oluşturmaktadır (WHO, 2000; Babalık, 2007).

Yapılan çeşitli çalışmalar, çevresel sigara dumanının deney hayvanları üzerine karsinogenik, mutajenik ve kardiyovasküler etkileri olduğu belirtilmiştir. Üreme ile ilgili olarak deney hayvanı yavrularında düşük doğum ağırlığına neden olduğu gösterilmiştir. Çevresel sigara dumanının bağışıklık sisteminde makrofajların sayısında azalma ve fagositik aktivitelerinde azalma yaptığı ileri sürülmüştür (WHO, 2000).

Çevresel sigara dumanının insanlarda öncelikli olarak solunum sistemi olmak üzere birçok sisteme zararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Başta akciğer olmak üzere larenks, sinonazal, mesane gibi birçok kanserde riski arttırdığı belirtilmiştir. Akciğerlerdeki fonksiyonları azaltarak astım gibi kronik obstrüktif akciğer hastalığına ve respiratuvar semptomlara neden olduğu gösterilmiştir. Çevresel sigara dumanı etkilenim sonucunda çocuklarda bronşit, pnömoni, bronşiyolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonu, üst solunum yolu irritasyonu,

azalmış akciğer fonksiyonu ve astımlı çocuklarda artmış astım atak sayısı gibi hastalıklar görülmektedir. Çevresel sigara dumanından etkilenen hamile kadınların bebeklerinin yaklaşık 10-110 gr arasında ortalama 35 gr daha düşük ağırlıkta doğduğunu yapılan çalışmalar göstermektedir. Annenin gebelik döneminde aktif sigara içmesi, anne sütü verilmesi ve diğer tüm karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde annenin doğumdan sonra sigara içmesi durumunda ani bebek ölümü sendromu riski 2.3 kat, babanın sigara içmesi durumunda 3.5 kat arttığı tespit edilmiştir. Kardiyovasküler sistem üzerine ise azalmış oksijen bağlama kapasitesi sonucunda trombosit agregasyonu, endotel hasarı, ateroskleroz, iskemi ve miyokard enfarktüsüne neden olduğu tespit edilmiştir (Babalık, 2007).

Aktif sigara içenlerde olduğu gibi pasif içicilerde de sigaraya bağlı olarak gelişen kardiyovasküler etkiler görülmektedir. Bu bireylerde ateroskleroz, insülin direnci, oksidatif stres, karasız plak gelişimi, artmış okside LDL düzeyleri, düşük HDL düzeyleri, trombosit aktivasyonunda artış, inflamasyon, endotel fonksiyon bozukluğu, kalp hızı değişkenliğinde azalma, arteriyel sertlikte artış ve koroner hastalıklar açısından risk artışı görülen etkilerdir (Barnoya ve Glantz, 2005).

Bir bina içindeki sigara dumanı, sigara içilen alanların kapısı kapalı olsa dahi bir odadan diğerine yayılabilir. Sigara dumanı kaynaklı kontaminasyonlardaki toksik materyaller aktif sigara içimi süresinden daha fazla süre kalabilir ve yiyecekler, perdeler, mobilyalar, kilim, elbiseler ve ortamda bulunan diğer materyaller üzerine yayılır. Bu toksinler odada sigara içildikten sonra haftalar ve aylarca kalabilirler. Hava filtreleri depolanmış kimyasallar için kaynak olabilir ki böylece oda havasına dışarı atılmadan ziyade tekrar toksinler geri döner (Singer ve ark., 2002; Daisey ve ark., 1998).

Çevresel sigara dumanının neden olduğu başlıca sağlık sorunları hemen ortaya çıkabileceği gibi, daha uzun sürede de görülebilir. Bu sağlık sorunları Tablo 2'de gösterilmiştir (Bilir ve ark., 2005).

Tablo 2. Çevresel sigara dumanı etkileniminin neden olduğu sağlık sorunları (Bilir ve ark., 2005).

Kısa dönem sağlık sorunları	Uzun dönem sağlık sorunları
Fibrinojen düzeylerinde artma	Akciğer kanseri
Karboksihemoglobinemisi	Nazal sinüs kanseri
Trombosit agregasyonunda artma	Servikal kanser
Akut koroner kalp hastalığı	Kalp-damar hastalıkları mortalitesinde artma
Kardiyak aritmiler	Kronik koroner kalp hastalığı
Göğüs ağrısı	HDL kolesterolde azalma
Nefes darlığı	Akciğer fonksiyonlarında azalma
Yorgunluk	Kistik fibrozis alevlenmesi
Baş ağrısı	Spontan abortus
Baş dönmesi	Düşük doğum ağırlığı
Öksürük	Yaşına göre küçük bebek
Bulantı	Ani bebek ölümü sendromu
Özellikle alerjik kişilerde göz iritasyonu	Çocuklarda orta kulak enfeksiyonu
Çocuklarda akut alt solunum sistemi enfeksiyonları (bronşit pnömoni)	Çocuklarda kronik solunum sistemi semptomları
Çocuklarda göz ve burun iritasyonu	Çocuklarda algı ve davranış bozuklukları
Çocuklarda astım indüksiyonu ve alevlenmesi	

2.2. Nikotin

Primer olarak ticari bir kaynak olan nikotin *Nicotinia tabacum* ve *Nicotinia rustica* adı verilen bitkinin kurutulmuş yapraklarından ekstrakte edilir. Organik kimyada 3-(1-metil-2-pirolidinil) piridindir (Cooper, 2006). Nikotin sigara dumanının majör toksik bir bileşeni olup, reaktif oksijen metabolitlerinin oluşmasına ve bunun sonucunda da oksidatif strese yol açar (Sütçü ve ark., 2006; Kılıç, 2011). Kimyasal formülü $C_{10}H_{14}N_2$ dir ve molekül ağırlığı 162.23'dür.

Nikotin, birkaç doğal sıvı alkaloidten biridir. Alkaloidler, yapılarında azot atomu içerirler ve alkaliler gibi bazik olan doğal bileşiklerdir. Papaver, rauneulus, solanum ve lupin gibi bitki grupları alkaloidlerin en fazla bulunduğu gruplardır. Tütün alkaloidlerinin % 90'ı nikotinden oluşmaktadır. Tütünde bulunan nikotin miktarı tütünün tipine, yetiştirilme şekline ve ıslah işlemine bağlıdır. Bir sigara standart makine tarafından içildiğinde ortalama 1.1 mg nikotin ve 17 mg katran oluşmaktadır. Tütünün gerçek nikotin içeriği ortalama % 0.2-5'dir. Fakat sigara tütününü genelde % 1-2 nikotin içerir (Gilman ve ark., 1980; Aysel, 2006).

Nikotin uçucu ve renksiz bir bazdır. Nikotin hava ile temas ettiğinde kahve rengine döner ve tütün kokusunu verir. Nikotin suda kolayca çözünür ve suda çözünen tuzları oluşturur (Gilman ve ark., 1980). Nikotin vücuda alındıktan sonra hızla absorbe edilir. İçilen her bir sigara sonrası arteriyel kan düzeyleri 40-100 ng/ml'ye ulaşır. Düzenli olarak sigara içen bir birey için sabit düzeylere günün 6-8. saatlerinde ulaşılsa da her bir sigaradan sonra plazma nikotin düzeylerinde keskin tepe değerler görülmektedir. Nikotinin atılım yarılanma ömrü 2 saattir (Henningfield ve ark., 1993; Aktürk, 2008). Nikotinin etkin düzeyleri sabah plazmada saptanmaktadır. Bu da düzenli sigara içen bir kişinin 24 saat boyunca nikotine maruz kaldığını ortaya koymaktadır (Benowitz ve ark., 1991).

Nikotin üç mekanizmayla fonksiyonunu gösterir;

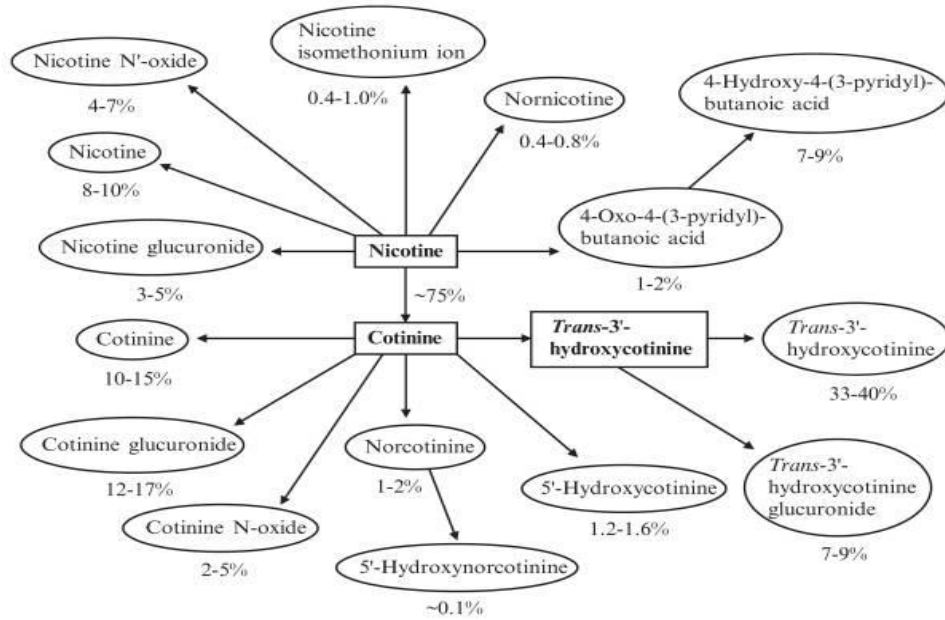
1. Nikotin gangliyonik geçişte önce uyarıcı olarak, daha sonra da otonomik gangliyonlarda depresyon şeklinde çift yönlü etki yapar.

2. Kromaffin hücrelerdeki nikotinic reseptörlerin aktivasyonu ile adrenal medulladan ve nöronlardaki nikotinic reseptörlerin aktivasyonu ile postgangliyonik sempatik nöronlardan katekolamin salgılanmasını sağlar.

3. Merkezi sinir sistemini uyarır (Yıldız ve Kılıç, 2000).

Sigarada bağımlılık yapan madde nikotindir. Sigaranın temel bileşeni olan nikotin merkezi sinir sistemi üzerindeki psikolojik etkisi ile ilk kullanımdan sonra bireyi önce alışkanlığa, daha sonra da tiryakiliğe sürükler. Sigara bırakıldığında

nikotinin yoksunluk belirtileri gelişir (Kurku, 2009). Nikotin primer olarak karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır (Özmen Demirkaya, 2004). Nikotin esas olarak pirolidin halkasının C ve N atomlarının oksitlenmesi ile % 70-80 oranında kotinine ve yaklaşık % 4 oranında nikotin N-okside dönüştürülür (Şekil 1). Bu maddelerin farmakolojik etkinliği nikotine oranla çok düşüktür. Nikotin sinir uçlarını aktive ederek depolarize etmek suretiyle, bu uçlarda voltaja bağımlı Ca ve Na kanallarını açar ve böylece dopamin, serotonin, noradrenalin (norepinefrin), asetil kolin, γ -aminobütirik asit, glutamat ve β endorfini içeren çeşitli nörotransmitterlerin salınımını artırır. Bunların nikotinin psikoaktif etkilerine aracılık ettiği tahmin edilmektedir (Marakoğlu ve Sezer, 2003; Kayaalp, 1998). Nikotin doku ve serumda kolesterol, fosfolipit, trigliserit ve trigliseritten zengin lipoprotein metabolizmasını etkilemektedir. Ayrıca C ve E vitamini gibi antioksidanların plazma konsantrasyonlarını değiştirebilmekte, hem eser elementler ve antioksidanlar ile dokular arası ilişkiyi hem de serbest radikal savunma sistemlerinin elemanlarını etkilemektedir (Shakumary ve Vijagummal, 1997).



Şekil 1. Nikotinin kinetiği ve metabolizması (Hukkanen ve ark., 2005).

2.2.1. Karbonmonoksit

Sigara dumanında yaklaşık olarak % 3-5 oranında karbonmonoksitin olduğu tespit edilmiştir. Karbonmonoksit sigarada bulunan organik bileşiklerin kısmi oksidasyonu ile oluşur. Karbonmonoksit kandaki hemoglobinin demirine bağlanır ve karbonmonoksihemoglobin (HbCO) bileşimini oluşturur. Hem bölgesine karbonmonoksit bağlanınca, hemoglobinin diğer hem bölgeleri oksijene yüksek ilgiyle bağlanır. Böylece saturasyon eğrisi sola doğru yönelir. Normalde sigmoidal olan eğri şekli hiperbole dönüşerek etkilenen hemoglobinin dokulara oksijen bırakma kapasitesini kısıtlar. Hemoglobinin karbonmonoksit ile olan ilgisi oksijene olan ilgisinden 220 kat daha fazladır. Ortamda az miktarda bulunan karbonmonoksit bile kanda toksik derişimde, HbCO oluşturur. Sigara içmeyen 10 kişinin kanlarında HbCO oranı % 1.64 olarak saptanırken, sigara içen 5 kişinin kanlarında ise HbCO oranı % 3.80 olarak tespit edilmiştir (Larson ve Silvette, 1975; Aysel, 2006).

2.2.2. Kotinin

Böbrek yetmezliğinde kullanılan ilaçlar, östrojen içeren hormonlar, oral kontraseptif kullanımı, cinsiyet, genetik çeşitlilik ve ırk gibi etkenler nikotin metabolizmasını etkileyen faktörler arasında dahil edilebilir. Nikotin primer olarak karaciğerde sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize edilir (Hukkanen ve ark., 2005).

Nikotin metabolizmasının ana şekli kotinine C-oksidasyonudur. Nikotinin yaklaşık % 80'i bu şekilde kotinine dönüşür. Nikotinin sigara dumanı maruziyetini ölçmede biyomarker olarak kullanımı sınırlıdır (Yıldırım, 2010). Testin pahalı olması ve vücut sıvılarında var olan miktarın küçük olması nedeniyle çok sensitif olmak zorundadır. Nikotinin yarılanma ömrünün kısa olması uzun dönemli maruziyetin ölçülebilmesinde bir biyomarker olarak kullanılmasında elverişli değildir. Nikotinin majör metaboliti olan kotinin hem sigara dumanına maruziyet hem de sigara içme durumunda seçilecek biyomarkerdir. Kotinin; genellikle kan, tükürük, idrar, saç ve semende ölçülebilir. Biyolojik sıvılardaki kotinin değerleri son derece uyumlu olduğundan kan kotinini, tükürük ve idrardaki kotinin ölçülerek de doğru bir şekilde

tahmin edilebilir (Benowitz, 1996). Kotininin plazma konsantrasyonu gün boyunca stabildir. Kotininin yarılanma ömrü nikotinden daha uzundur. Kan ve tükürük kotinin konsantrasyonları genellikle korelidir. İdrardaki kotinin konsantrasyonu ise kan ve tükürük kotinin konsantrasyonundan 4-6 kat daha yüksektir ve dolayısıyla düşük doz sigara maruziyetinde bile idrar kotinin seviyesini ölçmek daha hassastır (Benowitz ve ark., 2009).

Kotininin kanda yarılanma ömrü yaklaşık 19-40 saattir ve bu nedenle birkaç gün önceki (2-3 gün) sigara dumanı maruziyetini gösterebilir. Kotininin yarılanma ömrü bebek ve çocuklarda tipik olarak uzundur. ABD Çevre Koruma Ajansı 18 aydan küçüklerde yarı ömrün 60 saate kadar, 18 aydan büyüklerde ise yarı ömrün 40 saate kadar uzadığını bildirmiştir (USA, 1992; Kılıç 2011). Yapılan çalışmalarda saçtaki nikotin ve vücut sıvılarında kotinin miktarının çocuklarda ve bebeklerde yüksek olduğu, yetişkinlerde ise çocuklara göre düşük olduğu belirtilmiştir. Bu durumun muhtemelen dumana maruziyet ve kotinin metabolizması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Matt ve ark., 2006). Bazı araştırmacılar serbest kotinin veya total kotinin ölçülüp ölçülemeyeceğini araştırmışlar. Yaptıkları çalışmada, serbest kotinin plazma kotinin ile daha korele olduğu için, serbest kotinin çalışmanın tercih edilebilir olduğunu belirtmişlerdir (Benowitz ve ark., 2009). Böbreğin kotinini yoğunlaştırarak plazma ve tükürük konsantrasyonunkinden 5-6 kat daha yüksek idrar kotinin seviyelerine çıktığına inanılmaktadır (Yıldırım, 2010). İdrardaki kotinin, tamamen sigaraya özel ve yalnızca iç metabolizma ürünü olduğundan, örneklerin toplanması sırasında dış ortam şartları ile kotinin düzeylerinde değişim olma olasılığı da düşüktür (Matt ve ark., 1999; Kılıç, 2011).

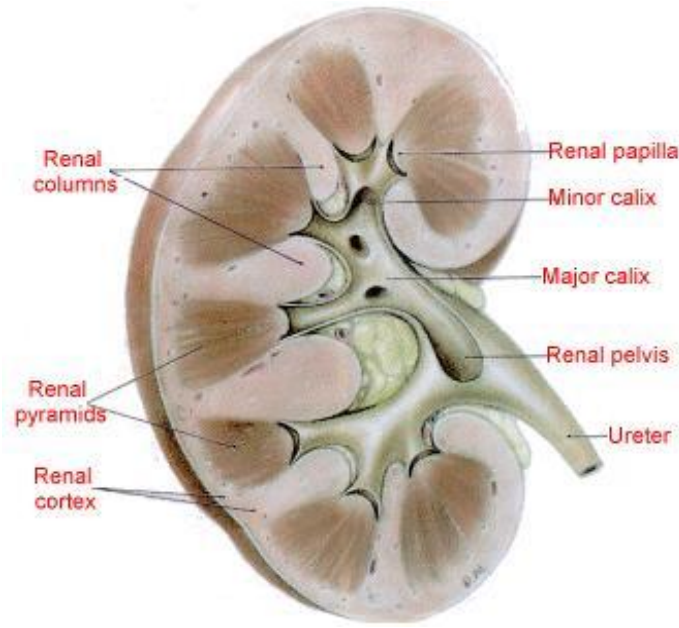
2.3. Böbrek

2.3.1. Böbreğin anatomisi

Böbrekler, spinal kolonun her iki tarafında, retroperitonda bulunan organlardır. Yetişkin erkeklerde normal böbrek ağırlığı yaklaşık 150 gr'dır. Kadınlarda biraz daha düşük olup yaklaşık 135 gr'dır. Böbreklerin; uzunluğu 10-12 cm, eni 5-7 cm ve kalınlığı 3 cm'dir. Böbreğin medial kenarında renal hilum

bulunmaktadır. Renal hilum, renal sinüse açılır, burası böbreğin orta kısmı olup parankimle çevrili durumdadır. Toplayıcı sistemler ve renal damarlar sinüste yerleşmiş olup böbreği hilumdan terk ederler. Renal parankim; korteks ve medulla olmak üzere iki bölüme ayrılır (Kabalin, 2005) (Şekil 2).

Medulla, renal piramid adı verilen multipl konik yapıda segmentler içermektedir. Her piramidin yuvarlak tepesi papilla adını almakta olup, minör kalikslere açılmaktadır. Karaciğerin kitlesi nedeniyle genellikle sol böbrek sağa göre 1-2 cm daha yukarı pozisyonundadır. Böbrek veni daha önde, arter ise venin arka tarafında kalmaktadır. Böbrek arterleri ve venleri lomber vertebra korpusu hizasında, süperior mezenterik arterin altında, aort ve vena kava inferiordan dallanmaktadır (Kabalin, 2005).



Şekil 2. Böbreğin anatomisi (Anonim, 2012).

2.3.2. Böbreğin histolojisi

Her bir böbreğin iç bükey bir medial kenarı bulunmaktadır ve burası hilus adını almaktadır. Hilus sinirlerin, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı ve üreterin çıktığı yerdir. Böbreğin lateral kenarı ise dış bükeydir. Üreterin genişlemiş üst kısmı olan renal pelvis iki ya da üç majör kalikse bölünmüştür. Her majör kaliksten minör kaliksler dallanır. İnsanda renal medulla 10-18 adet konik ya da piramidal şekilli

yapılardan meydana gelmiştir. Bunlara medüller piramitler adı verilmektedir. Her bir medüller piramidin tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri, medüller ışınlar çıkar. Her medüller ışın böbreğin fonksiyon gören birimleri olan birkaç nefron grubunun düz kısımları ile birlikte bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşmaktadır (Junquera ve ark., 1998).

Nefronlar

Nefron; mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesidir. Her iki böbrekte yaklaşık 2.4 milyon kadar nefron bulunur ve bir nefron yaklaşık 50 µm uzunluğundadır. Her bir nefron kendi başına idrar yapma özelliğine sahiptir. Nefronlar iki çeşittir:

Jukstamedüller nefronlar

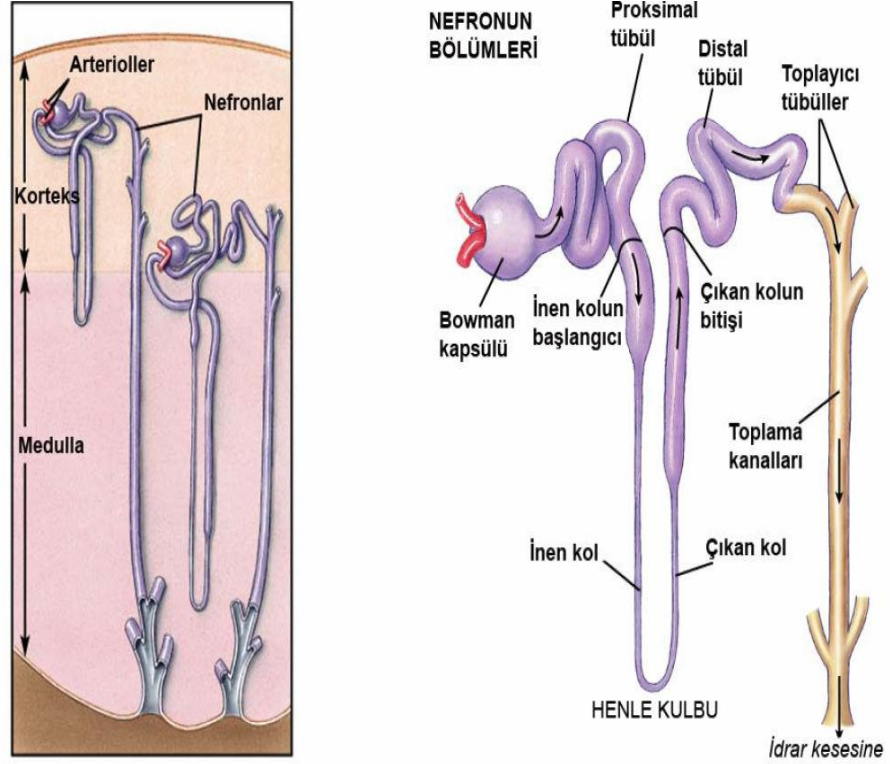
Uzun henle kulplarıyla birlikte korteks-medulla kavşağında bulunup % 15'ini oluşturur. Nefron; genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kanalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülden oluşmaktadır (Şekil 3). Her renal cisimciğin çapı yaklaşık olarak 200 µm'dir ve kapiller bir yumak olan glomerülden meydana gelmiştir. Bu yumak bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmış haldedir. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve viseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu vardır. Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur. İdrar kutbunda epitel, proksimal tübül için karakteristik olan tek katlı prizmatik epitele dönüşür. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri ince bir sitoplazmaya sahiptir. Organellerin çoğu sitoplazmanın çekirdek çevresinde kalınlaştığı kısımda yoğunlaşmıştır (Hasbay, 2010).

Kortikal nefronlar

Kortikal nefronlar; henle kulplarıyla beraber kortekste bulunup % 85'ini oluşturur.

Proksimal kıvrımlı tübüller

Renal cisimciğin idrar kutbunda, bowman kapsülünün pariyetal yaprağının tek katlı yassı epiteli, proksimal kıvrımlı tübüllerde prizmatik epitelyum şeklinde devam eder. Bu kısım distal kıvrımlı tübüllerden daha uzundur. Proksimal kıvrımlı tübüller tek katlı kübik ya da prizmatik epitelle döşelidir. Hücre apeksinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1 μm uzunluğunda çok sayıda mikrovilluslar bulunmaktadır. Mikrovillusların tabanları arasında çok sayıda kanalikül vardır, bu kanaliküller proksimal tübül hücrelerinin makromolekülleri emme kapasitesinde önemli rol alırlar (Junquera ve ark., 1998; Hasbay, 2010).



Şekil 3. Böbreğin kısımları ve nefronun bölümleri (Hasbay, 2010).

Henle kulpu

Henle kanalı proksimal kıvrımlı tübüllere yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol, bir ince kol, bir çıkan kol ve yapıca distal kıvrımlı tübüllerle aynı olan bir çıkan

koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır. Bütün nefronların yaklaşık 1/7'si kortikomedüller sınırının yakınında bulunur, bundan dolayı Jukstamedüller nefronlar adını alırlar. Jukstamedüller nefronların henle kanalı çok uzundur ve bunlar medullanın derinliklerine kadar inerler (Junquera ve ark., 1998).

Distal kıvrımlı tübül

Henle kanalının çıkan kalın kolu kortekse girdiğinde histolojik olarak kanalın yapısı değişmez ancak bükülerek nefronun son kısmı olan distal kıvrımlı tübüller meydana getirir. Bu tübül tek katlı kübik epitelle döşelidir. Proksimal tübüldeki hücreler distal tübülde bulunan hücrelerden daha büyük ve fırçamsı kenarlıdır. Distal tübül hücrelerinde fırçamsı kenarlar bulunmaz. Proksimal tübüllerde bulunanlar asidofilik bir yapıya sahiptir. Distal tübüllerin lümenleri daha geniştir ve buradaki hücreler proksimal tübüllerde bulunan hücrelerden daha yassı ve küçük olduğu için aynı kesitte distal tübül duvarlarında daha çok sayıda nükleus ve hücre bulunur. Distal tübüllerde apikal kanalikül ve veziküller bulunmaz. Distal kıvrımlı tübül hücrelerinin bazal membranlarındaki yoğun invajinasyonlar ve bunlarla ilişkili mitokondriler, bu hücrelerin iyon taşınmasında önemli olduklarını belirtmektedir (Junquera ve ark., 1998).

Toplayıcı tübüller ve kanallar

İdrar distal kıvrımlı tübüllerden geçerken birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallara bellini papiller kanalları adı verilmektedir. Bu kanallar piramidlerin uçlarına doğru giderek genişler. Küçük toplayıcı tübüller, kübik epitelle döşelidir. Küçük toplayıcı tübüllerin ortalama çapı 40 µm'dir. Bu tübüller medullanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu uzamakta ve prizmatik olmaktadır. Bitişik hücreler arasında lateral kenetlenmeler olmadığından dolayı, toplayıcı tübül ve kanal hücrelerine ışık mikroskobu ile bakıldığında hücreler arası sınırlar net olarak seçilebilir. Medullada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde toplayıcı kanallar en önemli rolü oynar (Hasbay, 2010).

Jukstaglomerüler aparat

Renal cisimciğin hemen bitişğinde afferent arteriyolün tunika mediasında modifiye düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu hücelere jukstaglomerüler hücreler adı verilmektedir. Bu hücrelerin çekirdekleri elips biçimindedir ve sitoplazmaları PAS tekniği ile boyanan granüllerle doludur (Junquera ve ark., 1998).

Kan basıncının sağlanmasında jukstaglomerüler hücrelerin salgısının önemli rolü vardır. Jukstaglomerüler hücreler anjiotensinojen deneni plazma proteinini anjiotensin-I olarak adlandırılan inaktif dipeptide dönüştürecek olan renin hormonu üretirler (Junquera ve ark., 1998).

2.3.3. Böbreğin fizyolojisi

Böbrekler düzenleyici ve salgılayıcı organlardır. Böbrekler vücuttaki fazla suyu ve atık ürünleri idrar şeklinde vücuttan atarlar. Böbrekler; endokrin, kardiyovasküler ve sinir sistemi ile koordineli çalışarak vücut sıvılarının içeriklerini, vücuda fazla miktarda su ve gıda maddeleri alınsa bile, çok dar bir aralıkta tutmayı başarırlar. Böbreklerin homeostatik rolü sayesinde vücuttaki dokular ve hücreler nispeten sabit bir hemodinamik ortamda işlevlerini sürdürürler (Dostbil, 2006).

Dinlenme halindeki bir insanda böbrekler, kardiyak çıkışın yaklaşık % 20-25'ini almaktadır. Kanın plazma kısmı glomerülerde süzülerek ultrafiltratı oluşturur. Bu ultrafiltratın içerisinde kanın hücresel bileşenleri ve proteinler bulunmaz. Glomerüler ultrafiltrat nefronun tübül sisteminde ilerlerken suyun % 99'dan fazlası ve bazı ihtiyaç duyulan moleküller çeşitli miktarlarda geri emilime uğrarken bazı molekülleri ise salgırlar. Sonuçta ultrafiltratta geri emilmeyen maddeler ve su, idrarı meydana getirir ve vücuttan uzaklaştırılır (Berne ve Levy, 2000).

Vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi

Vücut sıvısındaki elektrolitlerin kontrolü, dokulardaki normal hücre volumünün korunması için gereklidir. Vücuttaki sıvı miktarının kontrolü ise kardiyovasküler sistemin normal fonksiyon görmesi için gereklidir. Böbrekler ayrıca sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, hidrojen, kalsiyum ve fosfat gibi bazı inorganik

iyonların miktarlarının düzenlenmesi rolünü de üstlenirler. Bu maddelerin vücutta birikmemeleri için idrarla atılmaları gereklidir (Dostbil, 2006).

Asit-baz dengesi

Vücuttaki metabolik olayların pek çoğu pH'ya oldukça duyarlıdır. Bu nedenle pH değerinin çok dar bir aralıkta kalması gerekir. pH; böbrek, karaciğer ve akciğerin koordineli çalışması ve vücut sıvılarındaki tamponlarla dengede tutulmaya çalışılır (Berne ve Levy, 2000; Dostbil, 2006).

Metabolik atık ürünlerin ve yabancı maddelerin atılması

Üre, kreatinin, ürik asit, hemoglobin metabolizmasının son ürünleri ve hormonların metabolitleri böbrekler vasıtasıyla vücuttan uzaklaştırılır. Böbrekler aynı zamanda, ilaçlar, pestisitler ve diğer kimyasal maddeleri de vücuttan atarlar (Berne ve Levy, 2000).

Endokrin fonksiyon

Böbrekler; kalsitriol, renin, eritropoetin üreten önemli endokrin fonksiyonu gösteren organlardır. Kalsitriol [1,25(OH)₂D₃], kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilmesini sağlar. Kalsiyumun kemiklere yerleşmesi için gereklidir. Renin, reninanjiotensin-aldosteron sistemini aktive ederek, Na⁺-K⁺ dengesini ve kan basıncını düzenlemeye yardımcı olur. Eritropoietin, kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarır (Berne ve Levy, 2000; Dostbil, 2006).

2.4. Böbrek Fonksiyon Bozuklukları

Akut glomerulonefrit

Akut glomerüler inflamasyonda oligüri, hematüri, artmış kan üre azotu ve serum kreatinin düzeyi, azalmış GFH, proteinüri, ödem, anemi ve hipertansiyon görülmektedir. İdrarda yalnız eritrosit görülmesi akut glomerulonefriti kanıtlamamakta, eritrosit kümelerinin bulunması ise glomerüler inflamasyonu göstermektedir (Onat ve ark., 2006).

Nefrotik sendrom

Masif proteinüri ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve lipidüri ile sonuçlanan artmış glomerüler membran geçirgenliği ile karakterize bir klinik durumdur. Günde 2-3 gr protein atılabilmekte hematüri veya oligüri görülebilmektedir. Albumin başta olmak üzere proteinlerin idrarla atılması sonucu plazma protein konsantrasyonu ve onkotik basıncı azalmaktadır. Vasküler alandan hücreler arası boşluğa sıvı hareketi klinikte ödem ile ortaya çıkmaktadır (Onat ve ark., 2006).

Tübüller hastalık

Tübüller fonksiyon bozuklukları özgül biyokimyasal maddelerin salgılanması ve geri emilimlerinde azalma ile sonuçlanmakta, idrar konsantrasyon ve dilüsyon mekanizmaları bozulabilmektedir. En önemli klinik tübüller fonksiyon bozukluğu olan renal tübüller asidozun iki temel tipi vardır (Onat ve ark., 2006).

Proksimal renal tübüller asidoz

Azalmış proksimal tübüller bikarbonat geri emilimine bağlı görülen proksimal renal tübüller asidoz, hiperkloremik asidoza yol açmaktadır.

Distal renal tübüller asidoz

Tübüller hücrelerin tübüller sıvı ile kan arasındaki fizyolojik pH farkı oluşturma ve sürdürme yetenekleri bozulmuştur. Proksimal veya distal tübül salgılama bozuklukları birçok hastalıkta görülebilmektedir. Potasyum ve ürik asit salgılama bozuklukları, serum potasyum ve ürik asit düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Proksimal tübüllerde reabsorptif bozukluklar hiperürisemi, hipofosfatemi, amino asidiüri ve renal glukozüri ile sonuçlanmaktadır. Fanconi sendromu glukozüri, amin asidiüri, hipofosfatemi ve renal tübüller asidozun görüldüğü bir böbrek bozukluğudur (Onat ve ark., 2006).

Akut renal yetmezlik

Prerenal; Böbreğe yeterli kan gelmemesi sonucu oluşmakta ve hipovolemi veya kardiyovasküler yetmezlik nedeniyle zayıf perfüzyon sonucu ortaya çıkmaktadır.

Renal; Böbrekte oluşan bu yetmezliğin en sık rastlanan nedeni akut tübüller nekrozudur. Arteriyel ve venöz tıkanma gibi renal fonksiyonu hızla bozan diğer hastalıklar nedeniyle de çıkabilmektedir.

Post renal; İdrarın böbreği terk etmesinden sonra görülen bozukluktur. Akut renal yetmezlikte farklı düzeylerde proteinüri, hematüri ve idrarda eritrosit kümeleri veya diğer tipte kümeler görülmektedir. Kan üre azotu ve kreatinin düzeyi hızla artmakta ve metabolik asidoz belirgin hale gelmektedir (Onat ve ark., 2006).

Kronik renal yetmezlik

Renal fonksiyonun ilerleyici kaybından kaynaklanan dört aşamalı bir klinik sendromdur. Kronik renal yetmezlik bulguları böbreğin atılımı, düzenleme, biyosentez fonksiyonlarının bozulması veya belirli maddelerin aşırı üretimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Renal fonksiyonun bozulduğu ilk aşamada plazma üre ve kreatinin düzeyleri normaldir. Bu maddelerin kan düzeyinin artması için normal fonksiyonun % 50 kadarının kaybı gereklidir. İkinci aşama, hafif renal yetmezlik ile karakterizedir. Üçüncü aşamada, ilerleyen anemi, asidoz diğer klinik ve biyokimyasal belirtiler ile belirgin renal yetmezlik ortaya çıkmaktadır. Son aşama olan üremide renal yetmezliğin tüm bulguları belirginleşmiştir (Onat ve ark., 2006).

2.5. Sigaranın Oluşturduğu Böbrek Hasarının Patogenezi

Sigaranın böbrek hasarını oluşturması ile ilgili olarak bilinen bazı mekanizmalar vardır. Fakat sigaranın nefrotoksik etkiyi nasıl yaptığı tam olarak bilinmemektedir (Orth, 2000). Sigaranın böbrek hasarını oluşturması ile ilgili mekanizmalar hemodinamik mekanizma ve hemodinamik olmayan mekanizma olmak üzere iki alt grupta incelenmiştir (Orth ve Hallan, 2008).

2.5.1. Hemodinamik mekanizma

Sempatik aktivite ve kan basıncında artış

Yirminci yüzyılda yapılan çalışmalarda sigaranın içerisinde bulunan nikotinin kısa zamanlı olarak kan basıncını ve kalp hızını arttırdığı ileri sürülmüştür. Nikotinsiz sigara içen kişilerde ise kan basıncında ve kalp hızında herhangi bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir (Aronov, 1971). Sigaranın akut hemodinamik etkileri başlıca sempatik aktivasyon yoluyla ve vazopressin salınımıyla olmaktadır. Sigara içen primer hipertansiyonlu hastalarda ACTH ve kortizol salınımı artar (Orth, 2000).

Sempatik aktivitenin artmasıyla böbrek yetmezliğinin ilerlemesi hızlanır. Böbrek hastalığı olan hastalarda sigara içimi periferik sempatik sinir uçlarını indükler ve katekolaminlerin salınımı artar ve böbreğe zarar verir. Böbreklere verilen bu zarar iki mekanizma ile olur. İndirek olarak kan basıncının artması ve direk olarak sempatik sinir sistemin aktivasyonu ile oluşmaktadır (Amann ve ark., 2000; Orth ve ark., 2001).

Grassi ve ark. (1994) yaptıkları bir çalışmada, nikotin postganglionik sempatik sinir uçlarını direkt aktive ederek sempatik aktiviteyi artırır. Sigara içenlerde tek bir sigara postganglionik sinir ağının fonksiyonunu anlamlı derecede azaltırken, epinefrin ve nörepinefrin konsantrasyonunu artırır. Bu yüzden nikotinin aktivasyonu adrenal medulla ve periferik sempatik sinir uçlarından katekolaminler salınır (Haass ve Kübler, 1997). Sigara ayrıca kan basıncı ritmini değiştirir. Hansen ve ark. (1994) yaptıkları çalışmada, sigara içen sağlıklı kişilerde gece/gündüz sistolik/diastolik kan basıncı oranının sigara içmeyenlere göre düşük olduğunu ortaya koymuşlardır.

2.5.2. Hemodinamik olmayan mekanizmalar

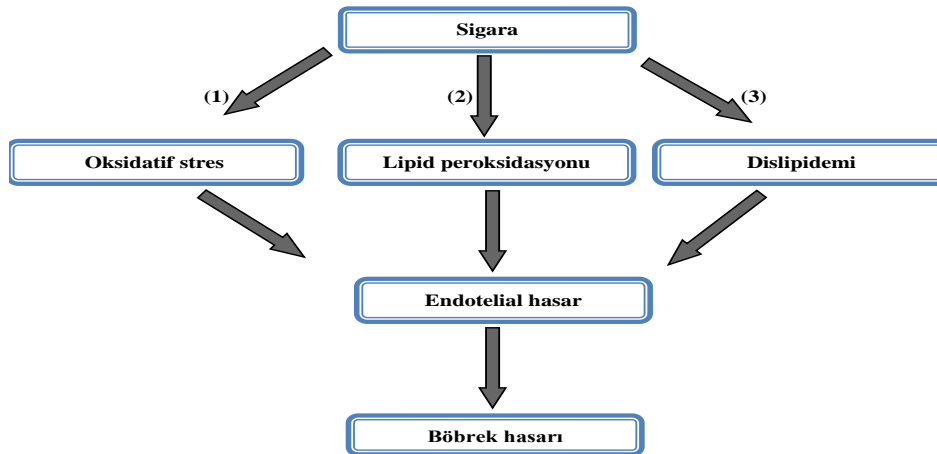
Oksidatif stres

Sigaranın indüklediği oksidatif stres böbrek hasarının oluşturduğu mekanizmalar arasında önemli rol oynamaktadır. Sigara dumanında bulunan serbest radikaller tarafından etkilenebilen heksos monofosfat şantının aktive olması ve

endotelial hücrelerden glutasyon çıkması oksidatif stres varlığına işaret etmektedir (Noronha-Dutra ve ark., 1993). Böbrek yetmezliğinde katalaz, süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin konsantrasyonları azalırken, oksidatif stres markerleri artmaktadır (Mimic-Oka ve ark., 1999) (Şekil 4). Sigara içen ve böbrek yetmezliği olan hastalarda sigara bu şekilde oksidatif stresi arttırmaktadır.

Lipoprotein metabolizması

Böbrek hasarını indükleyici diğer bir mekanizma ise lipoprotein metabolizmasıdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara dumanının plazma lipoprotein ve yağ asiti değişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Sigara lipoprotein metabolizmasını etkilediğinden dolayı ateroskleroz oluşmaktadır (Brischetto ve ark., 1983). Sigara plazma HDL (yüksek yoğunluğa sahip lipoproteinler) konsantrasyonunu azaltırken, trigliserid ve LDL (düşük yoğunluğa sahip lipoproteinler) konsantrasyonunu arttırmaktadır. Sigara insanlardaki LDL dahil biyolojik komponentlerde oksidatif değişime neden olur. LDL'nin oksidatif değişimi ise ateroskleroz oluşumunda anahtar bir rol aldığı düşünülmektedir (Parthasarathy ve ark., 1992).



Şekil 4. Sigara ve böbrek hasar patogenezi (Nasr ve ark., 2011).

Nitrik oksit

Sigara dumanının nitrik oksit oluşumunda inhibitör etkisi böbrek damar tonusunun artmasında hayati bir öneme sahiptir. Matsumoto ve ark. (1999)'ı yaptıkları çalışmada, tip-2 diyabetli hastalarda böbrek içerisinde arteriyel bir sıkışma olduğunda nitrik oksitin yanıtının önemli anlamda bozulduğunu belirtmişlerdir. Sigara içenlerde nitrik oksit tükenir ve mesangial hücre ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu artar.

Endotelin sistemin aktivasyonu

Sigara farklı mekanizmalarla endotelin-1 sistemini aktive edebilir. Endotelin-1, anjiyotensin-II ve vasopressin tarafından direk olarak aktive edilebilir (Emori ve ark., 1989). Endotelin-1 sisteminin aktivasyonu nefrosklerozis ve glomerulosklerozis için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Endotelin-1'in konsantrasyonu sigara içenlerde artmaktadır (Orth, 2000).

Glikozaminoglikanlar ve böbrek hasarı

Arteriyel duvarın esas bileşeni olan GAG'ların (glikozaminoglikan) üzerinde sigaranın potansiyel etkileri vardır. GAG'lar endotelial ve düz kas hücrelerinden sentezlenir (Schmidt ve ark., 1987). Bu maddeler bir dizi biyolojik işlemde rol oynarlar. GAG'lar lipoproteinler ile etkileşime girerler ve ateroskleroz patogenezinde önemli rol alırlar (Camejo ve ark., 1980). GAG'lar aterosklerozun gelişiminde ve arteriyel duvarın içinde LDL'nin birikmesine neden olur. GAG'lar ateroskleroz patogenezindeki bütün mekanizmada önemli rol aldıklarından endotel ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve adhezyonu etkileyebilir (Massy ve Keane, 1996). GAG ve lipoprotein metabolizmasındaki iç etkileşiminden dolayı sigara özellikle anyon yük yoğunluğunu etkileyerek GAG metabolizmasını etkiler (Humphries ve ark., 1986).

GAG'ların bazı enzim aktiviteleri üzerinde önemli etkileri vardır. GAG'lar tirozinkinaz, protein kinaz C, fosfolipaz A2'yi inhibe eder (Gambaro ve Baggio, 1996). İnsan ve hayvan üzerinde yapılan çalışmalar, ateroskleroz ve

glomeruloskleroz oluşmasında benzer mekanizmaların işlediği gösterilmiştir (Diamond, 1991). Ateroskleroz patogeneğinde bilinen faktörlerin çoğu glomerulosklerozis ve glomerüler hasarın ilerlemesinde önemli rol alır (Baylis ve Schmidt, 1996).

2.6. Sigaranın Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Sigara akut semptomimetik aktivasyona yol açarak kan basıncını ve kalp hızını yükseltir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile oksidatif stresin oluşumunu başlatarak endotel hücre hasarına neden olur. Karbonmonoksit aracılığıyla hipoksi oluşturur. Nitrik oksit aracılığıyla vazodilatasyonu azaltırken, endotelin-1 konsantrasyonunu yükseltir, prostasiklin/tromboksan oranını değiştirir. Glomerüler filtrasyon hızını ve böbrek kan akımını azaltarak böbrek damar direncini anlamlı derecede artırır. Böbrek damarları dahil arteriyel damarlarda yapısal lezyonlar oluşturur. Sigara böbreğin yapı ve fonksiyonunu etkileyerek böbrek harabiyetine yol açar (Fels, 1999).

Sigaranın içinde bulunan nikotin dışındaki toksik maddeler de kronik tübüller hasara yol açabilir. Bu toksik maddelerden biri olan kadmiyumun (Cd) nefrotoksik etkileri iyi bilinmektedir. Cd birikimi tübülo interstisyel nefrit gelişimine veya ilerlemesine neden olabilir. Fels (1999) yaptığı çalışmada, sigara içenlerde yüksek serum Cd seviyeleri tespit edilmiş ve bu kişilerin proksimal tübüller fonksiyonlarındaki değişiklik sonucu Cd nefrotoksitesine neden olduğu bildirilmiştir.

2.6.1 Genel popülasyonda sigaranın böbrek fonksiyonlarına etkisi

İdrar albumin konsantrasyonu sigara içenlerde önemli oranda artar. Janssen ve ark. (2000) 40619 kişide yaptıkları bir çalışmada, yaşları 28-75 arası olan diyabetik ve hipertansiyonlu olmayan kişilerde sigara içiciliğinin mikroalbumin oranıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Halimi ve ark. (2000) 28409 kişide yaptıkları çalışmada, sigara içenlerde oluşan proteinüri riskinin sigarayı bırakmakla düzeleneyeceğini bulmuşlardır.

Sigara sadece proteinüri/albuminüri konsantrasyonunu artırmakla kalmaz aynı zamanda böbrek fonksiyon bozukluğunu da oluşturabilir. Klag ve ark. (1996) 332544 bireyi içeren epidemiyolojik multiple faktör risk intervention trial (MFRIT) olan çalışmalarında, sigara içen erkeklerde son dönem böbrek yetersizliği riskinin sigara içiciliği ile arttığını bulmuşlardır.

2.6.2. Hipertansiyonlu hastalarda sigaranın böbrek fonksiyonlarına etkisi

Hipertansiyona bağlı böbrek yetmezliği sonucu gelişen mikroalbuminüri prevelansındaki artışı nikotinin hızlandırdığı bilinmektedir. Sigara içilmesi hipertansif hastalarda hedef organ hasar riskini artırır. Esansiyel hipertansif hastalarda sigaranın içilmesi kan basıncının kontrol altına alınmasını zorlaştırır. Ayrıca hipertansiyonu olan ve sigara içen hastalarda, sigara içmeyen hipertansiflere göre mikroalbuminüri görülme sıklığı yaklaşık olarak iki kat daha fazladır (Hansen ve ark., 1996).

Wachtell ve ark. (2002) sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda yaptıkları bir çalışmada, günde 20 taneden daha fazla sigara içenlerde, makroalbuminüri prevelansının 3.7 kat daha fazla olduğu, mikroalbuminüri görülme sıklığının ise hiç içmeyenlere göre 1.6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Mimran ve ark. (1999) sigara içmeyen kilolu primer hipertansiyonlu hastaları sigara içen hastalarla böbrek fonksiyonlarını değerlendirmişler. Sigara içen primer hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri görülme sıklığının sigara içmeyenlere göre iki kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Hogan ve ark. (2007) Amerikan toplumundaki hipertansiyonlu sigara içenlerde yaptıkları bir çalışmada, albuminüri ile sigara içimi arasında güçlü bir korelasyonun olduğu ve bununla hipertansiyonlu bireylerde erken dönem böbrek hasarının bir habercisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Regalado ve ark. (2000) hipertansiyonlu 51 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, kan basıncının kontrol altına alınması durumunda bile sigara içilmesinin, böbrek hasarının gelişmesinde en güçlü bir etken olduğu vurgulanmıştır. Sigara içiciliği ve böbrek

fonksiyon bozukluğunun oluşmasında etnik köken bağımsız bir faktördür. Amerika da etnik kökene dayalı olarak yapılan prospektif bir çalışmada, 5730 siyah ve 6182 siyah olmayan primer hipertansiyonlu erkek bireylerde yaptıkları çalışmada sigara içiciliği ile son dönem böbrek yetmezliği arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Perry ve ark., 1995).

2.6.3. Böbrek hastalığı olanlarda sigaranın böbrek fonksiyonlarına etkisi

Diyabetik nefropati ve sigara

Sigaranın böbrek hastalarındaki olumsuz etkilerini gösteren ilk çalışmalar tip-1 diyabete sahip olan hastalarda yapılmıştır. Yapılan retrospektif çalışmalarda tip-1 diyabete sahip olan hastalarda sigara içiciliğinin böbrek fonksiyonları üzerinde negatif etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

Bu konudaki ilk çalışma Christiansen (1978) yaptığı çalışmadır. Christiansen sigara içenlerde diyabetik nefropati gelişmesinin sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Yapılan bu çalışmayı desteklemek için Telmer ve ark. (1984) tarafından tip-1 diyabete sahip olan 668 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, önceki çalışmanın doğruluğu kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda nefropati gelişme riskinin sigara içen tip-1 diyabetli hastalarda sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Orth ve Ritz (2002) yaptıkları bir çalışmada, sigara içen tip-1 ve tip-2 diyabetli hastaların kreatinin klirensindeki azalmanın sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Diyabetli hastalarda sigaranın böbrek hastalıkları üzerindeki negatif etkileri hastaların yaşları ve sigarayı bırakmalarından bağımsız olduğu ileri sürülmüştür. Bu anlamda yapılan çalışmada yaşları 30-40 arasında değişen tip-1 diyabeti olan orta yaşlı ve yaşı 25 olan tip-1 diyabetli gençler arasında yapılan çalışmada, her iki grup arasında albuminüri/proteinüri oranı ile sigara içiciliği arasında bir korelasyon bulunmuştur (Borch-Johnsen ve ark., 1987).

Diyabetik olmayan böbrek hastalıkları ve sigara

Sigaranın böbrek fonksiyonları üzerindeki negatif etkileri diyabetik nefropati dışındaki diğer böbrek hastalıklarında da olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Stengel ve ark. (2000) kronik böbrek yetmezliğinin gelişimini değerlendirmek ve glomerulonefriti biyopsiyle kanıtlamak için 295 hastada yaptıkları çalışmada, sigara ve kronik böbrek yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmayı destekleyen özellikle kırk yaşın üstündeki hipertansif erkek hastalarda sigara içenlerde glomerulonefriti daha yüksek bulmuşlardır. Samuelsson ve Atman (2000) prospektif olarak primer böbrek hastalığı olan 73 hastada yaptıkları bir gözlem çalışmasında, 3.2 yılda aşırı sigara içen kişilerin hiç sigara içmeyenlere göre GFH oranında bir azalmanın olduğunu bulmuşlardır.

Benck ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada, sigara içenlerde böbrek damarlarının büzülmesi sonucu olarak böbrek içi hemodinamiğin değişimiyle birlikte böbrek plazma akıntısında azalmaya neden olduğunu belirtmişler. Sigara içilmesinin böbrek transplantlı hastalarda da olumsuz etkileri vardır. Böbrek transplantlı hastalarda sigara içiciliği morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların riskini arttırdığı bilinmektedir. Sung ve ark. (2001) böbrek transplantlı 645 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, sigara içilmesinin greft prognozunu olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir.

2.7. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan biyomarkerlar

Böbrek fonksiyonları; proteinüri, glomerüler fonksiyon ve renal tübüller fonksiyon ile değerlendirilir. Klinik düzenlemelerde çalışılan ve geçerli olan birçok yeni biyomarker vardır. Cystatin C, NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (Kidney injury molecule-1), IL-18 (İnterleukin-18) ya da L-FABP (Liver type fatty acid binding protein) en umut verici olanlarıdır. Bunların serum ya da idrarda artışı böbrek hasarı ile özellikle ilişkilidir. Keza hastalığı tahmin etme ve diyalize olan ihtiyacı belirlemede de faydalıdır. Bu biyomarkerlerin yakın gelecekte, akut böbrek yetmezlikli hastaların tedavisini de etkileyebileceği düşünülmektedir (Ariarajah ve ark., 2011).

2.7.1. Serum proteinleri

2.7.1.1. Total protein

Proteinler; kan plazmasındaki çözülmüş katı maddelerin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Total plazma proteininin 3.5-5.3 gr/dl kadarını serum albumin, 2.5-3.2 gr/dl kadarını da globulinler oluşturur. Kan plazmasında çeşitli yöntemler kullanılarak 300 farklı proteinin varlığı gösterilmiştir. Bu proteinlerden bazıları sadece fizyolojik veya patolojik durumlarda plazmada bulunurlar. İntrasellüler sıvılarda normalde bulunan bazı çözünen proteinler, hücre hasarı meydana geldiğinde hücre dışı ve damar içi sıvılara geçebilirler.

Plazma proteinlerinin birçok fonksiyonu bilinmektedir:

- Kanın ozmotik ve onkotik basıncını sağlamaya katkı,
- Plazmada bulunan birçok maddeyi ilgili yerlere taşıma,
- Plazma suyunu damar yatağı içinde tutma,
- Kan viskozitesine etki,
- Asit-baz dengesini sürdürmeye katkı,
- Kanın süspansiyon stabilitesinin sürdürülmesi,
- Dokuların protein ihtiyacını karşılama,
- Organizmayı enfeksiyon ve zararlı maddelere karşı koruma (Altınışik, 2008).

2.7.1.2. Globulin

Plazmada α -1 ve α -2 olarak iki sınıf α -globulin vardır. En önemli α -1 globulinler, HDL'dir. En önemli α -2 globulinler, haptoglobulin (Plazmaya kaçan serbest hemoglobin için taşıyıcı protein), seruloplazmin (bakır taşıyan protein), protrombin (kan pıhtılaşmasında görevli bir proenzim) ve glikoproteinlerdir (Pamuk, 2000).

2.7.1.3. Albumin

Molekül ağırlığı 66 kDa olan serum albuminin miktarı erişkinlerde 3.5-5.3 gr/dL arasında değişmektedir. Yüksek serum konsantrasyonu nedeni ile albumin sentezinin bozulması (malnütrisyon, malabsorbsiyon, hepatik fonksiyon bozukluğu) veya kayıplara (asit oluşumu, protein kaybeden nefropati veya enteropati) bağlı olarak azalması, damar içi onkotik basıncında önemli olan değişikliklere yol açarak olgularda periferik ödem oluşumuna neden olmaktadır. Albumin ayrıca bir amino asit deposu gibi davranarak karaciğerin protein sentezi aktivitesini desteklemektedir. Ayrıca albumin, birçok organik ve inorganik molekül için (tiroksin, bilirubin, penisilin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin, kalsiyum, magnezyum, hem) taşıyıcı görevi yapmaktadır (Onat ve ark., 2006). Analbuminemi şeklindeki genetik bozuklukların yanı sıra albuminin pek çok kalıtsal varyantı görülmektedir. En sık rastlanan allotip olan albumin A ile karşılaştırıldığında bu albuminler, elektroforezde daha hızlı veya daha yavaş göç ederek çift albumin tepesi bisalbuminemi oluşumuna neden olmaktadır. Dolaşımda bulunan albuminin % 8 kadarı enzimatik olmayan yolla, % 25 kadarı ise hiperglisemide glikolize olmaktadır. Bu nedenle yarı ömrü 17-20 gün olan albumin, diyabetin izlenmesinde önem arz etmektedir (Onat ve ark., 2006).

Klinikte serum total protein ve albumin sıklıkla kullanılmaktadır. Hiperalbuminemi, vücut su konsantrasyonunun azaldığı dehidratasyonda görülmektedir. Örnek alımı sırasında turnike uygulamasının süre olarak uzun tutulması hidrostatik basınç artışı ile damar içindeki sıvı kısmın damar dışına çıkışına ve albumin ile birlikte bazı serum bileşenlerinin artmasına neden olmaktadır. Oldukça sık rastlanan serum albumin düzeyinin azalması (hipoalbuminemi), vücut su konsantrasyonunun arttığı durumlarda (intravenöz sıvı tedavi uygulamaları sırasında oluşabilecek aşırı hidrasyon gibi) görülmektedir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarına veya protein alımındaki eksikliklere bağlı olarak sentezinin azalması veya karaciğerin protein sentezi kapasitesinin başka bir proteine yönelmesi, hipoalbuminemi nedenleri arasındadır. Doku hasarı veya inflamasyon nedeni ile katabolizmasının artmasında hipoalbuminemi görülmektedir. Malabsorbsiyon

sendromları veya malnütrisyona bağılı olarak sentez için gereken amino asitlerin azalması hipoalbuminemiye yol açmaktadır. Nefrotik sendrom, kronik glomerulonefrit, diyabet, sistemik lupus eritomatozis olgularında idrarla, inflamasyon veya neoplastik hastalıklar sonucu görülen protein kaybının olduğu enteropatilerde gaitayla, yanıklarda ise deriden protein kayıpları, hipoalbuminemiye yol açmaktadır. Dağılımın değişerek ekstravasküler bölüklerde toplanması halinde (asit oluşumu gibi portal kan basıncının artması ve peritoneal sıvıya albumin geçişi) hipoalbuminemi görülmektedir. Kalsiyum ve magnezyum iyonlarının önemli bir bölümü albumine bağılı olarak dolaşımda bulunduğu için albumin konsantrasyonunun azalması, plazma kalsiyum ve magnezyum iyon düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. İdrarla albumin atılması belli bir düzeye kadar normal olarak kabul edilmekte, fakat konsantrasyonun artması nefropati lehine yorumlanmaktadır (Onat ve ark., 2006).

2.7.2. Glomerüler fonksiyon

2.7.2.1. Renal klirens

Klirens, böbrek fonksiyonlarının anlaşılması, ölçüm ve hesaplanmasında, kısaca böbrek hastalıklarının değerlendirilmesindeki temel kavramdır. Birim zamanda belirli bir maddeden temizlenen plazma miktarı o maddenin “Klirensi” olarak adlandırılır ve aşığıdaki formülle ifade edilir (Guyton ve Hall, 1996).

$$\text{Plazma Klirensi} = \frac{\text{İdrar miktarı (ml/dk)} \times \text{İdrar konsantrasyonu}}{\text{Plazma konsantrasyonu}}$$

Böbreklerden geçen plazmanın 100 ml’si, belirli bir maddeden 0.1 gr içeriyorsa ve dakikada 0.1 gr madde idrara geçiyorsa, dakikada 100 ml plazma bu maddeden temizlenmiş demektir. Bu maddenin plazma klirensi 100 ml/dk dır. Klirensi ölçülen madde, su kadar etkin bir şekilde glomerülerden filtre oluyor ve plazmada herhangi bir değişime uğramadan tübüller sistemden geçiyorsa, bu maddenin plazma klirensinin ölçülmesi glomerüler filtrasyon hızını yansıtacaktır (Guyton ve Hall, 1996; Cerit 2010).

2.7.2.2. Glomerüler filtrasyon hızı

Her iki böbrekte dakikada meydana gelen glomerüler filtrat miktarına glomerüler filtrasyon hızı (GFH) denir. Sağlıklı bir kişide bu 125 ml/dk kadardır. Filtratın % 99'u tübüllerden geri emilirken, geri kalan 1-2 litrelik kısım günlük idrar olarak dışarı atılır. İdrar oluşumundaki ilk basamak dışı doğru olan net basıncın etkisiyle kanın yarı geçirgen glomerüler kapiller duvardan filtre olmasıdır. Kapiller içindeki glomerül basınç ortalama 60 mmHg, bowman kapsülü içindeki basınç ise 18 mmHg'dır. Kapillerden sıvının geçişini sağlayan net filtrasyon basıncı; glomerül içindeki hidrostatik basınçtan, glomerül kolloid onkotik ve bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç farkına eşittir. Net basınç nefronun çeşitli bölümlerindeki kapillerde farklı değerlerde olabilmesine rağmen, ortalama 10 mmHg kadardır (Guyton ve Hall, 1996).

Plazma kapsül içine süzülürken glomerüler kapillerde protein yoğunluğu yaklaşık % 20 oranında artar. Kapillere ilk giren kanın kolloid osmotik basıncı 28 mmHg iken, venöz uca ulaştığında bu değer 36 mmHg'ya ulaşır. Benzer şekilde kapsül içindeki protein miktarının yükseldiği durumlarda oluşan kolloid onkotik basınç membrandan sıvının filtrasyonunu arttıran bir faktör haline gelebilir. İnülin klirensi: İnülin bir fruktoz polimeridir. GFH ölçümünde kullanılabilir. Vücut tarafından üretilmediğinden dolayı vücuda intravenöz verilmelidir. İnülin glomerülden bowman kapsülüne doğru serbestçe filtre olur, reabsorbe olmaz, sekrete edilmez veya nefron hücreleri tarafından metabolize edilmez. Dolayısıyla inülinin her bir dakikada idrara ekskrete edilen miktarı her bir dakikada glomerülden filtre edilen miktarına eşittir.

Filtre edilen miktar = Ekskrete edilen miktar

$$GFH \times P_{in} = U_{in} \times V$$

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

P_{in} ve U_{in} : Plazma ve idrarda inülin konsantrasyonu

V: İdrar volumü

Bu formüle göre;

$$GFH = \frac{U_{in} \times V}{P_{in}}$$

Bu formül, klirens formülüyle aynı şekildedir. Bu yüzden inülin klirensinin hesaplanması GFH'nın saptanması anlamına gelmektedir (Guyton ve Hall, 1996). GFH'nın ölçülmesinde sadece inülin kullanılmaz. Aşağıdaki kriterleri taşıyan herhangi bir madde GFH ölçümüne uygun marker olarak yardım edecektir:

- 1- Madde glomerülden bowman kapsülüne geçerken serbestçe filtre olmalıdır.
- 2- Madde reabsorbe edilmemeli ve nefronlar tarafından sekrete edilmemelidir.
- 3- Madde metabolize edilmemeli veya böbrek tarafından üretilmemelidir.

Renal arter plazması ile böbreğe giren inülinin hepsi glomerüle filtre olmaz. Filtre olan plazma oranına filtrasyon fraksiyonu denir. Normal şartlar altında filtrasyon fraksiyonu ortalama 0.15 ile 0.20 arasındadır. Bunun anlamı gerçekten plazmanın % 15 ile % 20'si glomerülden filtre olur. Kalan % 80 ile % 85'i devam ederek glomerülden efferent arteryole ve peritübüller kapillerlere geçerek sonunda renal venden sistemik dolaşıma döner. İnülin deneysel çalışmalarda kullanılırken intravenöz infüzyon gereksinimi, klinik kullanımını sınırlar. Sonuç olarak GFH hesaplanmasında klinik pratikte kreatinin kullanılır. Kreatinin, iskelet kaslarında kreatinin metabolizma ürünüdür. Rölatif olarak sabit bir hızda üretilir. Üretilen miktarı kas kitlesi ile orantılıdır. GFH ölçümüne gelince kreatininin inüline göre avantajları vardır. Çünkü endojen olarak üretilir ve bu yüzden inülinde gerekli olan intravenöz infüzyon ihtiyacı kreatinin için ortadan kalkmış olur. Buna rağmen GFH ölçümü için kullanılabilen maddelerin en ideali değildir. Çünkü bir miktarı da proksimal tübüldeki organik katyon sekretuar sisteminden sekrete edilir. Bu sekretuar komponenti yaklaşık olarak filtrasyon miktarının yaklaşık % 10'una tekabül eder. Bu yüzden kreatininin idrara ekskrete edilen miktarı filtre olan miktarını yalnızca % 10 aşar. Buna rağmen plazma kreatinin konsantrasyonunun ölçümü gerçek değeri % 10 daha fazla hesapladığından sonuçta iki hata birbirini

geçersiz kılar ve kreatinin klirensi GFH ölçümünde oldukça kesin bir sonuç sağlar (Guyton ve Hall, 1996; Cerit, 2010).

Glomerüler filtrasyon hızındaki düşme, böbrek hastalığının ilk ve tek işareti olabilir. Bu yüzden GFH ölçümü böbrek hastalığından şüphelenildiğinde önemlidir. Örneğin fonksiyonel nefronlardaki % 50 kayıp GFH'yı yaklaşık % 20 ile % 30 arasında düşürür. Bu kalan nefronların kompensasyonu nedeniyle beklenen GFH düşüşünden azdır. GFH ölçümü kullanışsız olduğundan bu klinik durumda böbrek fonksiyonu GFH ile zıt ilişki gösteren plazma kreatininin ölçümü ile de zıt ilişkilidir. Buna rağmen plazma kreatinindeki artıştan önce GFH oldukça düşmelidir. Örneğin GFH'nın 120 ml/dk'dan 100 ml/dk'ya düşmesi plazma kreatininin 1 mg/dl'den 1.2 mg/dl'ye çıkması ile birlikte. Bu plazma kreatinin için önemli bir değişiklik değilken GFH yaklaşık olarak % 20 düşmüştür (Guyton ve Hall, 1996).

2.7.2.3. Üre

Aminoasit deaminasyonu ile oluşan amonyağın kanda toksik düzeylere ulaşması karaciğerde üre sentezi ile engellenmektedir. Kandaki üre, kan üre azot (BUN) olarak tanımlanmaktadır. Karaciğerde fazla aminoasit metabolize edildiğinde üre oluşumu ve BUN düzeyleri artmaktadır. Bu durum yüksek proteinli diyet alımında doku yıkımında ve azalmış protein sentezinde ortaya çıkabilmektedir. Düşük proteinli diyet alımında ve şiddetli karaciğer hastalığında üre sentezi ve BUN düzeyinin azaldığı gözlenmektedir. Sağlıklı kişilerde üre sentezi, renal üre atılımını aştığı için kalan üreyi bağırsak bakterileri amonyağa parçalamaktadır. Kolayca filtre olan ürenin % 40-50 kadarı proksimal tübüllerde geri emilmektedir. GFH değişmediğinde birçok faktörden etkilenen BUN, renal fonksiyon için özgülüğü düşük bir göstergedir (Onat ve ark., 2006).

Klinik açıdan plazma/serum üre düzeylerinin belirlenmesinin temel yararı, plazma/serum kreatinini ile birlikte ölçülmesindedir. Normal kreatinin düzeyleri ile birlikte olan yüksek oranlar, hiperkatabolik durumlarda, prerenal üremi veya yüksek protein alımında görülür. Yükselmiş kreatinin düzeyleri ile ilişkili yüksek olanlar ise postrenal tıkanma veya renal hastalık üzerine yerleşmiş prerenal üremi göstergesi

olabilir (Özgünen ve Üstdal, 1997; Balahoroğlu, 2005).

2.7.2.4. Kreatinin

Kreatin, kasın önemli bir maddesi olup glisin ve arjininden sentezlenmektedir. Kaslar istirahat halinde iken kreatinin hemen tamamı, fosforlanmış durumdadır. Fosfokreatin, kendi kendine ve enzim kullanılmadan fosfat (Pi) kısmını kaybeder ve halkasal bir yapı kazanarak kreatinin haline dönüşmektedir. Kreatinin iskelet kasında kreatinden enzimatik olmayan dehidrasyon ile oluşmaktadır. Normal kişilerde serum kreatinin düzeyleri ve idrar ile kreatinin atılması kas kütlelerinin bir göstergesidir ve diyet değişikliklerine çok az yanıt verir. Kas kütlesi birimi başına kreatinin miktarı, dolayısıyla spontan kreatin yıkım hızında sabittir. Kas kütlelerinin direk bir göstergesi olduğu için serum kreatinin düzeyleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Glomerülerden serbestçe filtre olan kreatinin, tübüllerden bir miktar geri emilime uğramaktadır. Kreatinin bu özelliği nedeni ile GFH tahmininde kreatinin klirensi olarak kullanılmaktadır (Champe ve Harvey, 1997).

2.7.2.5. Mikroalbumin

İdrarla normal protein atılım hızı sağlıklı bireylerde 80 ± 24 mg/gündür. Normalin üst sınırı olarak günde 150 mg proteinin idrarla atıldığı kabul edilmektedir. Atılan proteinin 5-50 mg/gün kadarı albumindir. Bu miktar idrarla atılan tüm proteinlerin % 15-20 kadarını kapsamaktadır. Sağlıklı kişilerde üriner albumin atılım hızı (UAER) 5-20 $\mu\text{g}/\text{dk}$ olarak kabul edilir. Eğer bu miktar 20-200 $\mu\text{g}/\text{dk}$ sınırlarında kalıyorsa mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır (Perry ve ark., 1975). Genellikle mikroalbuminüri terimi kullanılmasına rağmen bu kullanım şeklinin hatalı olduğu ve kullanılmaması gerektiği önerilmektedir. Mikroalbuminüri terimi rutin tarama yöntemleriyle taranabilen düzeylerden daha az fakat normalden daha fazla idrarla albumin atılım oranının tanımlamasından ziyade albumin molekülünün küçük bir molekül yapısını ifade eder. Daha doğru ifade paucialbuminüria olacaktır (Silverman ve Christenson, 1994; Noyan, 2000).

2.7.3. Renal túbüller fonksiyon

Renal túbüller fonksiyonun değerlendirilmesi; idrar aminoasit atılımı, glukoz atılımı, idrar konsantrasyon ve dilüsyon testleri ve idrar asidleştirme testleri ile gerçekleştirilmektedir. Ancak son zamanlarda NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (Kidney injury molecule-1), Beta-2 mikroglobulin ve IL-18 (İnterleukin-18) gibi belirteçler túbüller fonksiyonu değerlendirmede kullanılmaktadır.

2.7.3.1. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, MMP-9 (matrix metalloproteinaz-9)'ın aktivitesinin katalizörüdür. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinde görevli olan önemli bir mediatördür (Pinon ve Kaski, 2006). Bir akut faz proteini olan NGAL, lipocalin ailesindedir. NGAL 25 kDa ağırlığında olup 178 aminoasit zinciri olan ve hayvanlarda deneysel iskemik akut böbrek hasarı sonrası tespit edilen bir markerdir (Güneş, 2012). NGAL, proksimal túbül hücrelerinde bulunan epitel ve nötrofil hücrelerinden salgılanır. Görevi túbül hücrelerinin normal proliferasyonunu artırıp, apoptozu azaltarak hasarlanmayı azaltmaktır. Bunu ise demir dağılımını artırarak hem oksijenaz-1 up reglasyonu ile yaptığı düşünölmektedir (Mori ve ark., 2005; Herget-Rosenthal, 2005; Güneş, 2012).

NGAL inflamatuvar olaylara ve iskemiyeye sebep olur ve bakteriyel enfeksiyona karşı doğal bağışıklığın önemli bir bileşenidir. Son zamanlarda NGAL'in, akut böbrek hasarı tahmini için gelişmekte olan bir marker olduğu kanıtlanmıştır. Keza çok sayıda çalışmada, NGAL'in kronik böbrek hastalığı, vasküler hastalık, kanser, preeklampsi ve alerji gibi akut böbrek hasarı olmayan hastalıkların tanısı, tahmini, önlenmesi ve prognozu için potansiyel bir biyomarker olabileceği gösterilmiştir (Giasson ve ark., 2011).

NGAL'in böbrek, kalın bağırsak, mide, trakea, akciğer, tükruk bezi, uterus gibi çeşitli insan dokularında gen ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (Cowland ve Borregaard, 1997). NGAL polikistik böbrek hastalığı, IgA nefropati, lupus nefrit gibi diğer böbrek hastalıklarını gözlemlemeye yardım edebilir (Bolignano ve ark.,

2007; Brunner ve ark., 2006; Manfredi ve ark., 2008; Smith ve ark., 2008). Akut böbrek hasarı olan hastalarda yapılan kesitsel çalışmada serum kreatinin seviyesi 2 katına çıkarken, serum ve idrar NGAL seviyesi anlamlı derecede artmıştır. Serum ve idrar da yapılan NGAL ölçümü serum kreatinin seviyesi ile koreledir. Akut böbrek hasarı olan hastalarda böbrek biyopsileri sonucunda kortikal tübüller de NGAL yoğun bir şekilde biriktiği belirtilmiştir. Dolayısıyla NGAL akut böbrek hasarı olan hastalarda hassas bir biyomarker olabileceği gösterilmektedir (Devarajan, 2008).

Yapılan başka bir çalışmada, akut böbrek hasarı tanısında serum kreatinin seviyesinin hassasiyeti % 77 özgüllüğü % 93, NGAL hassasiyeti % 90 özgüllüğü ise % 99,5 ve aralarındaki farkın istatistik olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (Nickolas ve ark., 2008; Yıldırım, 2011). Yapılan bir çalışmada, akut böbrek hasarı tanısında idrar NGAL değerlerinin serum NGAL değerlerinden daha erken yükseldiği ve bu yüzden tanıda daha duyarlı olduğu, ayrıca akut böbrek hasarında serum NGAL değerlerinin yükselmesinin ya azalmış GFH'ya bağlı olduğu ya da diğer epitelyum içeren organların hasarına bağlı olduğu ifade edilmektedir. Dayanak olarak tek taraflı renal iskemi yapılan hayvan modellerinde serum NGAL değeri yükselmemesine rağmen idrar NGAL seviyesi yükselmesi gösterilmektedir (Shemin ve Dworkin, 2011; Güneş, 2012).

Nishida ve ark. (2010) eGFH<90 ml/dk olan steroide duyarlı nefrotik sendromlu, tübüller disfonksiyonu olan, glomerulonefritli çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların serum ve idrar NGAL seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. GFH değerleri düştükçe serum ve idrar NGAL seviyelerinin arttığı ve hastaların proteinüri derecesi ile idrar NGAL düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmiştir. İdrar NGAL düzeyindeki artışın, serum NGAL düzeyindeki artıştan daha anlamlı olduğu belirtilmiştir. Üriner NGAL'in daha iyi bir akut böbrek hasarı belirteci olduğunu ileri sürmüşlerdir (Güneş, 2012).

2.7.3.2. Kidney injury molecule-1

Kidney injury molecule-1; bir tip-1 membran glikoproteini olup ilk defa Ichumura ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Proksimal tübüllerde % 90 kadarı

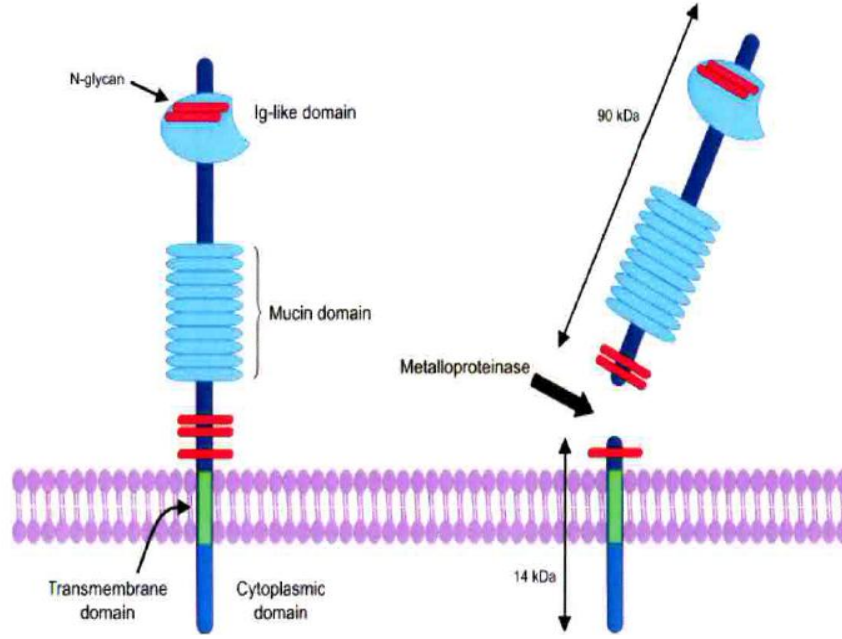
sentezlenmektedir. KIM-1 düşük düzeylerde lenfositlerde sentezlenmektedir. Hepatositlerde hepatit A virüs hücresele reseptör-1 ve T hücre immünoglobulin musin-1 (TIM-1) diye adlandırılmaktadır. KIM ailesi insanlarda 3, ratlarda 6 ve farelerde 8 üyeden oluşmaktadır. Akut ve kronik hasar sonrası proksimal tübüllerin apikal membranlarında sentezi artmaktadır. Tübüllerde KIM-1 sentezinin artması tübüller hasar ve inflamasyonla ilişkilidir. Tübül epitelyum hasarını başlatan faktörler tübül hücrelerinde KIM-1 gen ekspresyonunu arttırmaktadır (Waanders ve ark., 2010).

Sinyal peptid olarak görev yapan immünoglobulin benzeri olan ve müsin bölgesinden oluşan hücre dışı parçası transmembran protein tirozin fosforilaz sinyali içeren kısa bir intasellüler bölgeden oluşur (Şekil 5). KIM-1'in dış parçası proksimal tübül hasarı sonrası dökülür (Uçaktürk, 2011).

KIM-1 adhezyon moleküllerine benzer bir işleyişle hücre matriksi ve hücreler arası etkileşimde görev aldığı, lümene dökülen parçaların koruyucu bir tabaka oluşturabileceğine dair görüşler mevcuttur. KIM-1, epitel hücrelerinin ölü hücreleri tanınmasını ve fagositozunu düzenler (Waanders ve ark., 2010).

Fosfatidilserin reseptörü olan KIM-1 apoptotik hücreleri tanır ve onlarla etkileşime girer ve lizozomlara yönlendirir. İlaveten tübül lümeninde apoptotik artıkların temizlenmesine yardımcı olur. İdrarda ölçülen KIM-1 düzeyleri ile böbrek biyopsisindeki bulunan KIM-1 düzeyleri birbiriyle orantılıdır (Uçaktürk, 2011).

Yapılan çalışmalar, böbrek hasarının düzelmesiyle birlikte buna paralel olarak KIM-1 sentezinin azaldığı belirtilmiştir. Diyabetik olmayan proteinürik olan hastalarda anti proteinürik tedavi ile KIM-1 sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu bilgilerin ışığında; KIM-1, hemen hemen tüm proteinürik, toksik ve iskemik böbrek hastalıklarına damgasını vuran, böbrek proksimal tübüller hasarı gösteren bir markerdir. KIM-1, tübüller hasar ve iyileşmenin düzenlenmesindeki muhtemel patofizyolojik rolünden dolayı artan bir ilgi kazanmıştır. Bundan dolayı, hasarın modülasyonunda ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde de iyi bir biyomarkerdir (Waanders ve ark., 2010).



Şekil 5. Kidney injury molecule-1'in yapısı (Waanders ve ark., 2010).

2.7.3.3. Beta-2 mikroglobulin

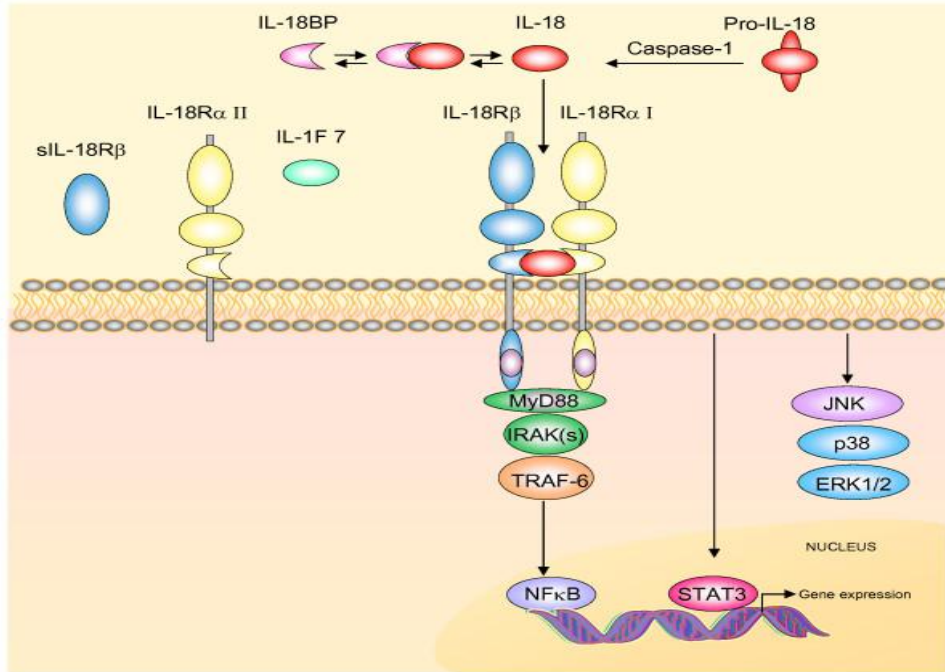
Molekül ağırlığı 11.8 kDa olan bu proteinin yarı ömrü 107 dakikadır. Tümör hücreleri ve lenfositler gibi çekirdeği olan ve kana geçebilen hücrelerde bulunmaktadır. Düşük molekül ağırlığı nedeni ile glomerüler membranda kolaylıkla süzülmemekte, ancak proksimal tübülde geri emildiği için sadece % 1 kadarı idrarla atılmaktadır. Özellikle renal tübüller fonksiyonu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Böbrek yetmezliği, inflamasyon ve özellikle B lenfositleri ile bağlantılı neoplazmalarda β -2 mikroglobulin düzeyleri artmaktadır (Onat ve ark., 2006).

β -2 mikroglobulin 1968 yılında Berggard ve Bearn tarafından kadmiyum zehirlenmesi ve Wilson hastalığı olan hastanın idrarından izole etmişlerdir. Her iki durum da, proksimal tübüller hasarla karakterizedir. Bu buluşu takip eden çalışmalarda böbrek fonksiyonun değerlendirilmesinde β -2 mikroglobulinin rolü, metabolizması ve yapısı hakkında daha fazla bilgiye ulaşılmıştır. β -2 mikroglobulin 100 aminoasit uzunluğundadır ve ağır zincire non kovalent olarak bağlanmıştır (Kind, 1982; Noyan, 2000).

β -2 mikroglobulinin en az % 95'i serbest monomer olarak plazma ya da idrarda bulunmaktadır, yalnız çok küçük miktarı diğer moleküllere bağlı bulunmaktadır (Kind, 1982). β -2 mikroglobulin major histokompatibiliti kompleks antijeninin (HLA-A, B, C) hafif zincir olarak tanımlanmaktadır. HLA antijenleri nukleusa sahip hücrelerin yüzeyinde bulunurlar ve burada sentez edilirler (Price, 1992; Noyan, 2000).

2.7.3.4. İnterleukin-18

Yeni bir biyomarker olan IL-18, IL-1 ailesinden olup proinflamatuvar bir sitokindir. İnaktif öncül molekül olarak sentezlenen prointerleukin-18, intrasellüler sistein proteaz veya kaspaz-1 enzimi aracılığıyla aktif forma dönüşür (Şekil 6). Bu enzim IL-1 β 'nin aktif formuna dönüştürülmesi işlemini de meydana getirir. Başlangıçta interferon gama (İFN- γ) indükleyici faktör olarak adlandırılan IL-18, İFN- γ 'nın güçlü bir uyarıcısı olup, konak savunmasında da önemli bir etkiye sahiptir. IL-18 bu nedenle de pek çok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (Leslie ve Meldrum, 2008; Gül, 2007).



Şekil 6. İnterleukin-18'in mekanizması (Alboni ve ark., 2010).

Renal hasarlanmada proksimal tübül hücrelerinden salınır. Ancak interkaler hücreler ve iskemik hasarlanma sonrasında makrofajlardan da salındığına dair kanıtlar mevcuttur (Gauer ve ark., 2007; Gül, 2007). Renal transplant yapılan hastaların aynı gün içinde alınan idrarlarında üriner IL-18 düzeyi yüksek olan alıcılarda, yüksek olmayanlarla karşılaştırıldığında, daha sonra gecikmiş greft fonksiyonu geliştiği saptanmıştır (Parikh ve ark., 2006).

2.8. Sigaranın Bırakılmasının Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Sigaranın indüklediği böbrek hasarının sigaranın bırakılmasıyla böbrek fonksiyonlarının düzelmesi hakkında literatürde sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Chase ve ark. (1991)'ı tip-1 diyabet ve nefropatisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada, sigaranın bırakılmasıyla idrarla albumin atılımının anlamlı bir şekilde azaldığını ileri sürmüşlerdir.

Gambaro ve ark. (2001)'ı tip-2 diyabeti olan hastalarda yaptıkları çalışmada, sigaranın bırakılması ile renal hasarın bir markeri olan idrar TGF β -1 salgısının azaldığı ayrıca sigara içenlerde diyabetik nefropatinin ilerlemesinin % 42, sigarayı bırakanlarda % 22, sigara içmeyenlerde ise % 23 olduğu belirtilmiştir.

Bu literatür bilgileri ışığında, sigara ve böbrek konusunda yapılan araştırmalar daha çok aktif sigara içiminin böbrek hasarını artırıp artırmadığı yönündeki araştırmalardır. Sigaranın bırakılmasıyla böbrek hasarının düzelip düzelmediği yönünde sınırlı sayıda araştırma vardır. Bu çalışmalar da hipertansiyon ve diyabet gibi hastalığı olan aktif sigara içen kişilerde yapılan çalışmalardır.

Bu çalışmada ise, pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda, sigaranın bırakılmasıyla böbrek hasarının düzelip düzelmediğinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hazırlığı ve Gereçlerin Sağlanması

3.1.1. Hayvanların hazırlığı

Çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı alınarak yapıldı. Çalışmamızda 200-250 gr 40 adet Wistar albino erkek rat kullanıldı. Hayvanlar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Biriminden temin edildi. Ratlar kuyruklarından numaralandırıldı. Çalışma Mayıs-Aralık ayları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Biriminde Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün belirlediği hayvan deneyi kuralları çerçevesinde yürütüldü. Oda ışığı 12 saat aydınlık 12 saat karanlık, sıcaklık $22 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ ve nem oranı $\% 50 \pm 10$ olacak şekilde ayarlandı. Deney sekiz hafta devam etti.

3.1.2. Gruplandırma: Ratlar 5 gruba ayrıldı.

Grup I: Kontrol grubu. Sigara içmeyen sağlıklı ratlar (n=8).

Grup II: Sigara içirilen ratlar (n=8). Sekiz hafta boyunca her gün 4 periyotta ve her periyot bir saat olmak üzere her defasında 2 adet sigara dumanına maruz bırakıldı.

Grup III: Bir ay süreyle sigarayı bırakan ratlar (n=8). Grup II'de tanımlandığı şekilde sigara içirilen ratların bir ay süreyle sigarayı bırakmalarını takiben oluşturuldu.

Grup IV: Üç ay süreyle sigarayı bırakan ratlar (n=8). Grup II'de tanımlandığı şekilde sigara içirilen ratların üç ay süreyle sigarayı bırakmalarını takiben oluşturuldu.

Grup V: Beş ay süreyle sigarayı bırakan ratlar (n=8). Grup II'de tanımlandığı şekilde sigara içirilen ratlar beş ay süreyle sigarayı bırakmalarını takiben oluşturuldu.

3.1.3. Sigara dumanına maruziyetin sağlanması

Deney hayvanlarını kafesleri ile beraber akvaryum içine yerleştirmek ve sigara dumanına maruz bırakmak amacıyla 2 tane 6 mm kalınlığında cam malzemedeki kafes yapıldı (Şekil 7). Birinci kafes; ebatları 75x50x50 cm olan bir

cam akvaryum hazırlanarak silikon ile izole edildi. İkinci kafes ise duman jeneratörü olarak (Şekil 8), 10x10x20 cm boyutlarında hazırlanarak silikon ile izole edildi (Söylemez, 2009; Kuruş ve ark., 2009; Nasr ve ark., 2010).



Şekil 7. Ratların standart kafeslere konulup cam akvaryuma yerleştirilmesi.



Şekil 8. Duman oluşturulan bölüm.

Duman jeneratörü olarak yapılan cam akvaryumun bir ucu açık bırakıldı, diğer ucuna 20 volt ile çalışan vakumlu akvaryum motoru yerleştirildi ve silikon ile izole edildi. Vakumlu akvaryum motorunda iki tane açıklık vardı bu açıklıklardan bir tanesine sigaranın tutulması için sigaranın yerleştirileceği boru takıldı. Sigaraların filtreleri kesilip sigara yakıldıktan sonra vakumlu akvaryum motoru içine bırakıldı. Vakumlu akvaryum motoru emiş yaptıkça sigara yandı. Oluşan duman hem borudan hem de tavanda bulunan diğer açıklıktan cam akvaryumun içerisine plastik boru aracılığıyla pompalandı. Sigara içeriği zifir:10 mg, nikotin:1 mg, karbonmonoksit:1 mg kullanıldı.

Deney grupları kendi standart kafesleri içinde cam akvaryum içerisine yerleştirildi. Kontrol grubuna uygun şartlarda temiz hava solutuldu. Hayvanlar sigara dumanına maruz kaldıkları süre boyunca su cam akvaryum içerisine bırakıldı. Cam akvaryumun kapak bölmesinde akvaryumun içerisine temiz hava gitmesi ve içerde fazla olan dumanın değişimini sağlamak için 6 adet 1 cm çapında delik açıldı.

Çalışma esnasında termometre sürekli akvaryum içerisinde tutulup akvaryumun sıcaklığı ölçüldü. Akvaryumun içerisindeki sıcaklık 23 °C olarak kaydedildi. Hayvanlar cam akvaryumda günde birer saat aralıklarla saat 08 00, 10 00, 12 00 14 00'te sigara dumanına maruz bırakıldı. Her grup günde 4 saat boyunca ve her saatte 2 adet sigara dumanına maruz bırakıldı (Şekil 9). Bir sigara 10 dakikada yandı tüm dumanın cam akvaryuma aktarılması işlemi 15 dakika devam etti. Bir sigaradan yaklaşık olarak 25 dakika boyunca sigara dumanı üretildi.

Çalışmamızın 15. ve 45. günlerinde iki deney hayvanı bilinmeyen sebeple öldü. Çalışma esnasında bazı hayvanlar birinci saatin son on dakikasında agresif davranışlar göstermekteydi. Deney süresince hayvanlar normal çeşme suyu ve yem fabrikasından elde edilen yemlerle beslendi.



Şekil 9. Sigara dumanına maruz bıraktığımız deney grubu ratlar.

3.1.4. Örneklerin alınması ve saklanması

Belirtilen sürelerin sonunda deney hayvanları metabolik kafeslere konuldu (Şekil 10). Deney hayvanlarından 24 saatlik idrar toplandı (Şekil 11). İdrar toplama işlemi bittikten sonra aynı gün içerisinde ratlar ketamin (Ketalar: Ketamin baz 50 mg/ml) aneztezisine alındı. Her birinin kalbinden (Şekil 12) yaklaşık 2 ml kan alındı. Alınan kanların 4000 devir/dk'da santrifüj edilmesiyle elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -40 °C'lik derin dondurucuda saklandı. Alınan idrar numunelerinin santrifüjünü takiben üstte kalan süpernatantlar da derin dondurucuda bekletildi. Bütün gruplara postmortem böbrek eksizyonu (Şekil 13) yapıldı ve histopatolojik inceleme için böbrek dokuları % 10'luk formaldehit içerisinde alınıp histopatolojik inceleme yapıldı.



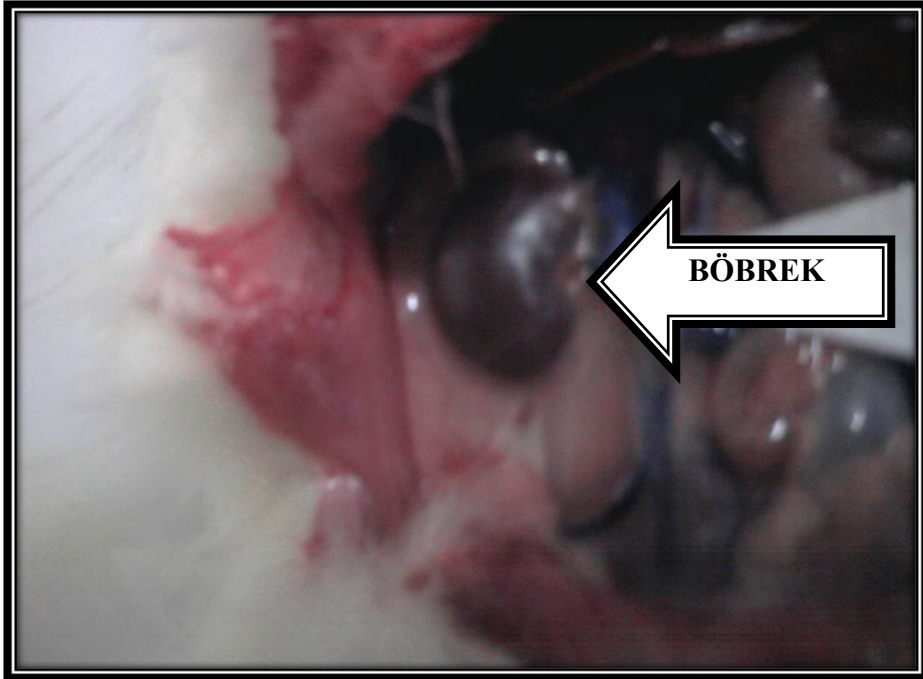
Şekil 10. Metabolik kafeslere bıraktığımız ratların görünümü.



Şekil 11. Ratlardan 24 saatlik idrarın toplanması.



Şekil 12. Kalpten kan aldığımız bir ratın görüntüsü.



Şekil 13. Böbrek ektomi yaptığımız bir ratın görüntüsü.

3.1.5. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler

1. Mikroelisa cihazı (Biotek, EL×800 Absorbans, Mikroplaka Okuyucu, USA),
2. Otoanalizör (Roche, Modüler PP Autoanalysar, Tokyo, Japan),
3. Otomatik pipet (Gilson, France),
4. Santrifüj (Nüve): N1000R 25,
5. Derin dondurucu (Sanyo, Japan),
6. Cam akvaryum,
7. Vakumlu akvaryum motoru (Resun 1500, Japan),
8. Metabolik kafes (Fengshi, China),
9. Etüv (Wiseven, Korea),
10. Doku takip cihazı (Leica asp 300, Germany),
11. Bloklama cihazı (Shandon Histocentre 2, England),
12. Monitor (Sony Trinitron multiscan, G520),
13. Fotoğraf makinası (Sony DSC-S58 Japan),
14. Işık mikroskobu (Zeiss axioskop 40, Gottingen/Germany),
15. Foto ataçmanı (Zeiss axiocam HRc (CAM) Carl Zeiss vision GmbH),
16. Su banyosu (Thermo, Shandon England).

3.1.6. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve reaktifler

1. Rat kotinin elisa kiti (Eastbiopharm, Hangzhou, China),
2. Rat mikroalbumin elisa kiti (Eastbiopharm, Hangzhou, China),
3. Rat β -2 mikroglobulin elisa kiti (Eastbiopharm, Hangzhou, China),
4. Rat IL-18 elisa kiti (Eastbiopharm, Hangzhou, China),
5. Rat KIM-1 elisa kiti (Eastbiopharm, Hangzhou, China),

6. Rat NGAL elisa kiti (Eastbiopharm, Hangzhou, China),
7. Glukoz kiti (Roche, Germany),
8. Üre kiti (Roche, Germany),
9. Kreatinin kiti (Roche, Germany),
10. Total protein kiti (Roche, Germany),
11. Albumin kiti (Roche, Germany).

3.2. Yöntem

3.2.1. Serum KIM-1, NGAL, IL-18, kotinin, idrar mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin analizleri

Serum KIM-1, NGAL, IL-18, kotinin, idrar mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin analizleri ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemiyle çalışan Eastbiopharm marka ticari kitler kullanılarak Biotek marka mikroelisa cihazında gerçekleştirildi. ELISA yönteminde antijen antikor tepkimesi gerçekleştirilmektedir. Bu teknik; çift antikorlu sandviç tekniğine dayalı bir yöntemdir. Biotin ile işaretli monoklonal antikorlar enzimle işaretlenen Streptavidin-hrp antikorları ile immün kompleks oluşturur. Oluşan enzimatik tepkime ürünü spektrofotometrik veya spektrofluorometrik olarak ölçülmektedir.

Çalışma prosedürü

1. Çalışma öncesi çalışılacak olan kite ait standartlar hazırlandı.
2. Mikroelisa stripplatte bulunan kuyucuklara 50 μ l standart (standart kuyucuklarına antikor ve numune eklenmedi), test kuyucuklarına ise 40 μ l numune ve 10 μ l antikor pipetlendi. Bütün kuyucuklara 50 μ l Str-hrp conjugate reagent eklendi. Stripplatte hafifçe çalkalanıp membranla kapatılarak 37 ⁰C etüvde 60 dakika inkube edildi.
3. Yıkama işlemi için daha önceden dilüe edilen wash solüsyonundan 350 ml her bir kuyucuğa pipetlendi. Stripplatte hafifçe çalkalanıp ve hızlıca ters çevrilerek boşaltıldı. Bu işlem 5 kez yapıldı.

4. Yıkama işlemi bittikten sonra her bir kuyucuğa 50 µl Chromogen A ve B solüsyonları pipetlendi. Stripplatte tekrar membranla kapatılarak 37 °C etüvde 10 dakika inkube edildi.

5. İnkubasyon işlemi bittikten sonra membran kaldırıldı. Reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi (Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk sarı renge dönüştü). Stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içerisinde 450 nm’de okuma işlemi gerçekleştirildi.

3.2.2. İdrar kreatinini ile serum glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin ve globulin analizleri

İdrar kreatinini ile serum glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin düzeyleri, kolorimetrik yöntemle çalışan Roche marka ticari kitler kullanılarak Hitachi PP marka modüler otoanalizörde gerçekleştirildi. Bu yöntem, çözelti içindeki madde miktarını çözeltinin renginden faydalanarak ölçme işlemidir. Kolorimetrik ölçümde, ölçülecek numunenin rengi değişik konsantrasyonlardaki standartların rengiyle karşılaştırılarak değerlendirilir. Serum globulin düzeyleri total protein ve albumin farkıyla hesaplandı.

3.3. Histopatolojik inceleme

Histopatolojik inceleme için alınan böbrek dokuları % 10’luk formaldehit içerisinde 24 saatlik doku takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafine gömüldü. Parafin bloklar hazırlandı. Dokulardan elde edilen 5 µm kalınlığındaki kesitlere histolojik değerlendirme yapmak için Hemotoksilen-Eozin, Periyodik Asit Schiff (PAS), Masson Trikrom boyaları uygulandı. Boyalı kesitler “Zeiss axioskop 40” model ışık mikroskobunda farklı büyütmelelerde incelendi. Fotoğraflar “Sony DSC” fotoğraf makinasında çekildi.

Hemotoksilen-eozin boyama prosedürü

1. Kesitler (5 µm lik) 80 °C’lik etüvde 30 dakika bekletilerek kesitin lama yapışması ve parafinin erimesi sağlandı,
2. 5+5+5 dakika ksilol serisinde tutuldu,

3. 5+5+5 dakika % 96'lık alkol de beklendi,
4. 3 dakika akarsuda yıkandı,
5. 1-3 dakika hemotoksilen de tutuldu,
6. 3 dakika akarsuda yıkandı,
7. 3 dip amonyak yapıldı,
8. 3 dakika akarsuda yıkandı,
9. 2-5 dakika eozin de tutuldu,
10. 3 dakika akarsuda yıkandı,
11. 5 dakika % 96'lık alkolde tutuldu,
12. 5 dakika ksilolde tutuldu,
13. Entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

Periyodik asit schiff boyama prosedürü

1. Kesitler (5 µm lik) 80 °C'lik etüvde 30 dakika bekletilerek kesitin lama yapışması ve parafinin erimesi sağlandı,
2. 5+5+5 dakika ksilol de tutuldu,
3. 5+5+5 dakika % 96'lık alkol serisinde tutuldu,
4. Kesitler sudan 2 kez geçirildi,
5. 5 dakika periyodik asit solüsyonunda beklendi,
6. Akarsuda 1 dakika yıkandı,
7. 5 dakika Schiff solüsyonunda tutuldu,
8. 10 dakika akarsuda yıkandı,
9. 2 dakika harrish hemotoksilen de tutuldu,
10. 2 dakika akarsuda yıkandı,
11. 5 dakika % 96'lık alkol de tutuldu,
12. 5 dakika ksilol de tutuldu,
13. Entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

Masson trikrom boyama prosedürü

1. Kesitler (5 µm lik) 80 °C'lik etüvde 30 dakika bekletilerek kesitin lama yapışması ve parafinin erimesi sağlandı,

2. 5 dakika ksilol de tutuldu,
3. 5 dakika alkol de tutuldu,
4. Kesitler sudan geçirildi,
5. Bovin solüsyonunda 20 dakika 80 °C'lik etüvde beklendi,
6. Sarı renk gidinceye kadar akarsuda yıkandı,
7. Waigent demirli hemotoksilen solüsyonunda 5 dakika tutuldu,
8. 5 dakika akarsuda yıkandı,
9. 2 dakika briebrich scarlet solüsyonunda tutuldu,
10. Saf suda 1 dakika yıkandı,
11. Phosphomolybdik - phosphotungistik asitte 10 dakika bekletildi,
12. Akarsuda yıkandı,
13. Anilin blue solüsyonunda 5 dakika bekletildi,
14. Glasiyel asetik asitte 3 dakika tutuldu,
15. Saf suda 1 dakika çalkalandı,
16. % 96'lık alkolde 5 dakika tutuldu,
17. Ksilol de 15 dakika beklendi,
18. Entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

3.4. İstatistik Analizler

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; medyan, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilmiştir. Bu özellik bakımından grupları karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Farklı grupları belirlemede Dunnet testi kullanılmıştır. Özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla: Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (Statistical package for the social sciences) (ver:13) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Serum kotinin seviyeleri değerlendirildiğinde, sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun serum kotinin seviyesinin kontrol grubuna göre yükseldiği ve istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.01$). Ancak sigarayı bir, üç ve beş ay bırakan gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 3).

Serum IL-18 değerleri incelendiğinde, aktif içici grup ve sigarayı bir ay ve üç ay bırakan gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum IL-18 değerlerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Üçüncü aydan itibaren yükselen bu değerlerin azalmaya başladığı beş ay boyunca sigaranın bırakılmasıyla serum IL-18 seviyelerinin kontrol grubu değerlerine yaklaştığı ancak bu değişimin istatistik olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Serum NGAL değerleri incelendiğinde, sigarayı bir ay bırakan grubun serum NGAL seviyesinin kontrol grubuna göre yükseldiği bu durumun istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.01$). Aktif içici grup, sigarayı üç ay ve beş ay bırakan grupların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 3).

Serum KIM-1 seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında, aktif içici grup, sigarayı bir ay, üç ay ve beş ay bırakan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edildi. Sigarayı bir ay süreyle bırakan grubun aktif içici gruba göre yükseldiği ve istatistik olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 3).

Serum glukoz değerleri incelendiğinde, sigarayı bir ay bırakan grubun serum glukoz seviyesinin kontrol grubuna göre azaldığı ve istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.01$). Aktif içici grup ve sigarayı üç ay ve beş ay bırakan gruplarda ise kontrol grubundan anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi (Tablo 3).

Serum kreatinin ve albumin değerleri incelendiğinde, aktif içici grup ve sigarayı bir ay,  ay ve beş ay bırakan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 3).

Serum re değerleri incelendiğinde, aktif içici grupta re değerlerinin kontrol grubuna kıyasla arttığı ve istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.01$). Sigarayı  ay bırakan grupta serum re seviyesindeki artışı kontrol grubuna kıyasla devam ettiği ve istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.01$). Sigarayı beş ay bırakan grupta ise serum re seviyesinin azaldığı ve kontrol grubuna yaklaştığı gözlemlendi (Tablo 3).

Serum total protein seviyeleri incelendiğinde, sigarayı bir ay bırakan grubun total protein düzeyinin kontrol grubuna göre azaldığı ve sigarayı beş ay bırakan grubun kontrol grubuna kıyasla arttığı ve bu durumun istatistik olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.01$). Aktif içici grup ve sigarayı  ay bırakan grup ile kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 3).

Serum globulin düzeyleri değerlendirildiğinde, aktif içici grup ve sigarayı bir ay bırakan grubun kontrol grubuna göre azaldığı ancak istatistik olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Sigarayı  ay ve beş ay bırakan gruplarda serum globulin düzeylerinin aktif içici gruba kıyasla bir artışı olduğu bu artışı istatistik olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.01$) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara göre serum parametrelerinin tanımlayıcı istatistik değerleri ve karşılaştırma sonuçları.

	Grup	Medyan	Ort.	St. Sap	Mak.	Min.
Kotinin (ng/mL)	Kontrol	6,79	6,55 b	1,80	9,25	3,59
	Aktif içici	13,34	14,08 a	2,42	17,96	11,93
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	6,47	6,56 b	1,12	7,88	5,03
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	6,82	6,45 b	1,41	8,11	3,99
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	5,61	5,83 b	1,51	7,88	4,22
IL-18 (pg/mL)	Kontrol	89,23	89,13 a	9,45	99,84	72,23
	Aktif içici	97,07	95,75 a	7,50	103,04	80,28
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	102,55	101,93 a	10,89	121,91	83,75
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	99,43	94,88 a	10,08	102,62	71,96
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	96,51	86,77 a	22,51	110,81	42,12
NGAL (ng/mL)	Kontrol	8,69	8,30 bc	1,07	9,38	6,29
	Aktif içici	8,92	8,87 ab	,46	9,39	8,24
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	9,26	9,34 a	,60	10,30	8,29
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	8,67	8,61 abc	,65	9,80	7,92
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	8,23	7,93 c	,82	8,35	5,90
KIM-1 (ng/mL)	Kontrol	,84	,83 ab	,11	,96	,61
	Aktif içici	,80	,79 b	,13	,93	,49
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	,94	,93 a	,10	1,02	,73
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	,82	,83 ab	,07	,97	,76
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	,80	,78 b	,06	,87	,65
Glukoz (mg/dl)	Kontrol	208,50	202,63 a	48,15	273,00	117,00
	Aktif içici	169,50	182,00 a	42,37	263,00	134,00
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	132,00	131,13 b	6,42	139,00	120,00
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	180,00	177,75 a	33,20	215,00	111,00
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	193,50	198,50 a	14,56	220,00	185,00
Kreatinin (Serum) (mg/dl)	Kontrol	,52	,54 b	,06	,67	,47
	Aktif içici	,53	,55 b	,10	,67	,42
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	,54	,55 b	,10	,68	,41
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	,63	,65 b	,09	,84	,54
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	,52	,54 b	,06	,65	,45

Farklı küçük harf alan grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 3' ün devamı. Gruplara göre serum parametrelerinin tanımlayıcı istatistik değerleri ve karşılaştırma sonuçları.

	Grup	Medyan	Ort.	St. Sap	Mak.	Min.
Total protein (mg/dl)	Kontrol	6,15	6,09 b	,32	6,64	5,68
	Aktif içici	6,26	6,17 ab	,35	6,64	5,68
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	5,67	5,66 c	,17	5,92	5,44
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	6,34	6,38 ab	,33	6,82	5,91
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	6,53	6,47 a	,27	6,87	6,01
Globulin (mg/dl)	Kontrol	1,80	2,13 ab	,68	3,60	1,70
	Aktif içici	1,90	1,99 b	,40	2,90	1,60
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	1,80	1,81 b	,15	2,00	1,60
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	2,45	2,44 a	,15	2,70	2,20
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	2,50	2,48 a	,18	2,70	2,20
Albumin (mg/dl)	Kontrol	4,15	3,96 a	,72	4,45	2,26
	Aktif içici	4,15	4,20 a	,35	4,69	3,74
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	3,87	3,85 a	,13	4,00	3,66
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	3,85	3,93 a	,23	4,26	3,67
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	4,00	4,00 a	,20	4,25	3,71
Üre (mg/dl)	Kontrol	37,30	37,93 cd	5,50	47,90	31,80
	Aktif içici	57,30	56,66 a	6,02	65,50	46,30
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	40,95	41,84 bc	4,15	49,30	37,10
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	44,10	44,21 b	7,94	56,10	33,80
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	33,75	33,43d	3,96	38,10	27,40

Farklı küçük harfli alan grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

İdrar kreatinin seviyeleri değerlendirildiğinde, aktif içici grubun idrar kreatinin seviyesinin kontrol grubuna kıyasla yükseldiği ve istatistik olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Sigarayı bir ay, üç ay ve beş ay bırakan gruplarda idrar kreatinin değerlerinin kontrol grubuna göre değişmediği ve istatistik olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Tablo 4).

İdrar mikroalbumin değerleri incelendiğinde, aktif içici grup, sigarayı bir ay ve üç ay bırakan grupların kontrol grubuna göre yükseldiği ve anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0.01$). Sigarayı beş ay bırakan grubun ise kontrol grubuna yaklaştığı tespit edildi (Tablo 4).

İdrar β -2 mikroglobulin seviyeleri incelendiğinde, aktif içici grubun β -2

mikroglobulin seviyelerinin kontrol grubuna göre arttığı ve anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Sigarayı bir, üç ve beş ay bırakan gruplarda ise kontrol grubuna göre bir farklılığın olmadığı tespit edildi. GFH düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında, aktif içici grup, sigarayı bir, üç ve beş ay bırakan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara göre idrar parametrelerinin tanımlayıcı istatistik değerleri ve karşılaştırma sonuçları.

	Grup	Medyan	Ort.	St. Sap	Mak	Min.
Kreatinin (mg/dl) (idrar)	Kontrol	39,45	50,35 b	33,79	103,66	21,92
	Aktif içici	94,03	90,12 a	33,98	152,81	45,60
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	50,45	51,78 b	9,51	66,85	38,95
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	48,17	49,38 b	24,03	99,33	22,62
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	64,17	72,43 ab	26,01	118,27	35,59
Mikroalbumin (μ g/mL)	Kontrol	4,29	4,37 c	1,10	5,99	2,46
	Aktif içici	6,11	6,05 a	,65	6,96	5,28
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	5,40	5,54 ab	,79	6,56	4,45
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	5,87	5,70 ab	,49	6,14	4,66
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	5,22	5,10 bc	,76	6,51	4,10
β -2 mikroglobulin (μ g/mL)	Kontrol	72,25	70,32 a	12,96	88,38	47,82
	Aktif içici	98,26	92,74 b	15,65	109,63	69,29
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	90,65	90,91 a	4,41	97,92	85,77
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	84,91	87,90 a	10,57	106,10	74,63
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	83,27	82,94 a	10,36	96,22	66,00
GFH (ml/dk)	Kontrol	1,01	1,04 a	,26	1,55	,71
	Aktif içici	1,17	1,16 a	,29	1,61	,68
	Bir ay süreyle sigarayı bırakan	1,11	1,07 a	,24	1,35	,70
	Üç ay süreyle sigarayı bırakan	1,26	1,31 a	,13	1,47	1,15
	Beş ay süreyle sigarayı bırakan	1,09	1,16 a	,27	1,69	,84

Farklı küçük harfi alan grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Aktif içici grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde, serum kotinin değerleri ile idrar mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0.05$). Ayrıca serum kotinin değerleri ile idrar kreatinini ve total protein düzeyleri arasında negatif yönde çok anlamlı korelasyon tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo 5).

Serum NGAL ve IL-18 değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Serum KIM-1 seviyeleri ile mikroalbumin ve üre değerleri arasında negatif korelasyon belirlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca serum KIM-1 seviyeleri ve glukoz değerleri arasında da çok anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo 5).

İdrar mikroalbumin değerleri ile β -2 mikroglobulin, glukoz düzeyleri, arasında pozitif bir korelasyon gösterirken, idrar kreatinin değerleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). İdrar β -2 mikroglobulin değerleri ile total protein ve idrar kreatinin ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Serum glukoz değerleri ile üre değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gösterirken, idrar kreatinin seviyeleriyle negatif korelasyon gösterdiği belirlendi. Total protein değerleri ile idrar kreatinin arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 5).

GFH değerleri ile KIM-1 düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon gösterirken, glukoz değerleri ile negatif yönde ilişki tespit edilmiştir ($p<0.05$). GFH değerleri ile β -2 mikroglobulin düzeyleri arasında negatif yönde çok anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 5).

Bir ay süreyle sigarayı bırakan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde, total protein değerleri ile IL-18 düzeyleri arasında negatif çok anlamlı korelasyon gösterirken ($p<0.01$), mikroalbumin ve serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi. Ayrıca serum kreatinini ile globulin değerleri arasında da anlamlı bir ilişki belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 6).

Tablo 5. Aktif içici grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.

	Kotinin	IL-18	NGAL	KIM-1	Mikroalbumin	β -2 mikroglobulin	Glukoz	Kreatinin (serum)	Total protein	Globulin	Albumin	Üre	Kreatinin (idrar)	GFH
Kotinin	1													
IL-18	-,095	1												
NGAL	-,357	,762*	1											
KIM-1	-,262	,333	,238	1										
Mikroalbumin	,714*	-,310	-,357	-,738*	1									
β -2 mikroglobulin	,833*	-,024	,000	-,357	,738*	1								
Glukoz	,431	-,120	,048	-,898**	,743*	,611	1							
Kreatinin (serum)	-,587	,419	,431	,347	-,551	-,467	-,416	1						
Total protein	-,762*	-,143	-,190	,238	-,619	-,833*	-,563	,299	1					
Globulin	-,383	-,024	-,311	,228	-,419	-,647	-,530	,675	,563	1				
Albumin	-,357	,167	,500	-,024	-,381	-,095	,192	-,180	,190	-,491	1			
Üre	,071	-,262	,143	-,762*	,452	,381	,814*	,012	-,381	-,252	,190	1		
Kreatinin (idrar)	-,857**	,167	,143	,548	-,881**	-,952**	-,743*	,611	,833*	,659	,143	-,452	1	
GFH	-,524	,214	,262	,786*	-,524	-,857**	-,743*	,287	,571	,180	,476	-,548	,690	1

*p<0.05, **p<0.01

Tablo 6. Bir ay süreyle sigarayı bırakan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.

	Kotinin	IL-18	NGAL	KIM-1	Mikroalbumin	β -2 mikroglobulin	Glukoz	Kreatinin (serum)	Total protein	Globulin	Albumin	Üre	Kreatinin (idrar)	GFH
Kotinin	1													
IL-18	,238	1												
NGAL	-,048	-,190	1											
KIM-1	-,095	,190	-,381	1										
Mikroalbumin	-,405	-,452	-,119	-,357	1									
β -2 mikroglobulin	-,405	-,214	-,024	,452	-,143	1								
Glukoz	,072	,503	-,180	-,012	-,228	,275	1							
Kreatinin (serum)	,048	-,667	,262	-,643	,548	,119	-,156	1						
Total protein	-,357	-,881**	,357	-,405	,714*	,095	-,515	,786*	1					
Globulin	,182	-,667	,449	-,206	,158	,400	-,024	,752*	,618	1				
Albumin	-,643	-,262	-,119	-,238	,643	-,381	-,395	-,024	,405	-,424	1			
Üre	-,167	,310	-,571	,262	,333	-,310	,299	-,476	-,286	-,521	,452	1		
Kreatinin (idrar)	,095	-,667	,357	,262	-,024	,119	-,419	,143	,452	,606	-,095	-,167	1	
GFH	-,238	,476	,405	,238	-,500	-,143	-,168	-,690	-,405	-,546	,119	-,071	-,095	1

*p<0.05, **p<0.01

Üç ay süreyle sigarayı bırakan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde, serum kotinin değerleri ile üre değerleri arasında pozitif yönde çok anlamlı korelasyon saptanırken, serum kotinin değerleri ile KIM-1 ve total protein değerleri arasında ise anlamlı negatif yönde bir korelasyon gözlemlendi. Serum NGAL değerleri ile KIM-1 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Serum KIM-1 değerleri ile total protein ve globulin arasında pozitif bir korelasyon saptanırken üre değerleri ile negatif bir korelasyon belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 7).

İdrar mikroalbumin değerleri ile idrar kreatinini ile pozitif anlamlı korelasyon tespit edildi. İdrar β -2 mikroglobulin değerleri ile idrar kreatinini ile çok anlamlı negatif bir korelasyon gözlemlendi ($p<0.01$). β -2 mikroglobulin değerleri ile serum kreatinini arasında da negatif bir korelasyon saptanmıştır. Total protein değerleri ile üre değerleri arasında negatif anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Total protein değerleri ile globulin ve albumin değerleri arasında çok anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 7).

Beş ay süreyle sigarayı bırakan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde, serum kotinin değerleri ile NGAL değerleri arasında anlamlı ($p<0.05$), albumin değerleri arasında da çok anlamlı negatif ilişki tespit edilmiştir. IL-18 değerleri ile serum kreatinin arasında negatif anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 8).

NGAL değerleri ile KIM-1 değerleri arasında pozitif anlamlı ilişki bulunurken, glukoz değerleri ile negatif anlamlı bir ilişki bulunmuştur. KIM-1 değerleri ile β -2 mikroglobulin arasında pozitif korelasyon tespit edilirken, glukoz düzeyleri ile negatif anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. İdrar mikroalbumin değerleri ile β -2 mikroglobulin düzeyleri, arasında pozitif anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca globulin ve total protein değerleri arasında da pozitif korelasyon belirlenmiştir. GFH değerleri ile globulin değerleri arasında pozitif yönde ($p<0.05$), ve serum kreatinin değerleri arasında negatif yönde çok anlamlı bir korelasyon varlığı gözlemlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 8).

Tablo 7. Üç ay süreyle sigarayı bırakan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.

	Kotinin	IL-18	NGAL	KIM-1	Mikroalbumin	β -2 mikroglobulin	Glukoz	Kreatinin (serum)	Total protein	Globulin	Albumin	Üre	Kreatinin (idrar)	GFH
Kotinin	1													
IL-18	,048	1												
NGAL	-,548	,084	1											
KIM-1	-,905**	,084	,786*	1										
Mikroalbumin	,405	-,407	-,238	-,452	1									
β -2 mikroglobulin	,000	-,323	-,357	-,238	,595	1								
Glukoz	,619	,419	-,048	-,405	,024	,071	1							
Kreatinin (serum)	,084	,681	-,060	,060	-,599	-,778*	,036	1						
Total protein	-,786*	-,240	,310	,738*	-,238	,024	-,667	-,108	1					
Globulin	-,552	,006	,503	,724*	-,160	-,209	-,368	,080	,847**	1				
Albumin	-,659	-,410	-,084	,479	-,108	,287	-,683	-,193	,862**	,550	1			
Üre	,952**	-,060	-,452	-,833*	,595	,024	,500	,012	-,738*	-,466	-,611	1		
Kreatinin (idrar)	-,238	,419	,524	,476	-,738*	-,905**	,000	,743*	,024	,209	-,204	-,262	1	
GFH	,071	-,359	,286	,000	,571	,238	-,071	-,587	,214	,368	-,060	,167	-,452	1

*p<0.05, **p<0.01

Tablo 8. Beş ay süreyle sigarayı bırakan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.

	Kotinin	IL-18	NGAL	KIM-1	Mikroalbumin	β -2 mikroglobulin	Glukoz	Kreatinin (serum)	Total protein	Globulin	Albumin	Üre	Kreatinin (idrar)	GFH
Kotinin	1													
IL-18	-,476	1												
NGAL	-,826*	,551	1											
KIM-1	-,443	,539	,717*	1										
Mikroalbumin	-,575	,120	,193	,331	1									
β -2 mikroglobulin	-,571	,381	,467	,719*	,802*	1								
Glukoz	,599	-,683	-,717*	-,771*	-,307	-,479	1							
Kreatinin (serum)	,228	-,898**	-,386	-,458	,072	-,335	,398	1						
Total protein	-,643	,119	,659	,623	,539	,595	-,647	,156	1					
Globulin	-,135	-,246	,259	,420	,259	,184	-,432	,513	,786*	1				
Albumin	-,843**	,482	,618	,382	,588	,663	-,594	-,315	,554	-,012	1			
Üre	-,238	-,524	,024	-,431	,108	-,024	,539	,443	,119	-,098	,169	1		
Kreatinin (idrar)	,476	,286	-,192	-,084	-,707	-,595	-,120	-,335	-,571	-,270	-,434	-,714*	1	
GFH	-,024	,690	,144	,096	-,299	,024	-,012	-,898**	-,524	-,798*	,072	-,262	,429	1

*p<0.05, **p<0.01

Tablo 9. Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.

	Kotinin	IL-18	NGAL	KIM-1	Mikroalbumin	β -2 mikroglobulin	Glukoz	Kreatinin (serum)	Total protein	Globulin	Albumin	Üre	Kreatinin (idrar)	GFH
Kotinin	1													
IL-18	,167	1												
NGAL	,071	,452	1											
KIM-1	-,476	-,024	,571	1										
Mikroalbumin	,095	-,500	,238	,405	1									
β -2 mikroglobulin	-,429	-,500	,238	,786*	,690	1								
Glukoz	-,333	-,167	,476	,667	,786*	,810*	1							
Kreatinin (serum)	,180	,299	-,048	-,419	-,755*	-,743*	-,826*	1						
Total protein	-,381	,357	,857**	,690	,071	,333	,476	-,072	1					
Globulin	-,577	,503	,049	,049	-,675	-,356	-,258	,377	,430	1				
Albumin	-,024	-,238	,595	,738*	,786*	,786*	,786*	-,515	,405	-,552	1			
Üre	-,333	,167	-,595	-,429	-,619	-,476	-,476	,180	-,238	,700	-,881**	1		
Kreatinin (idrar)	,286	,310	-,190	-,690	-,738*	-,905**	-,857**	,934**	-,238	,356	-,690	,333	1	
GFH	,357	,571	,452	-,095	-,595	-,381	-,310	,551	,310	,331	-,143	-,024	,548	1

*p<0.05, **p<0.01

Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde, total protein değerleri ve NGAL arasında, ayrıca KIM-1 değerleri ile β -2 mikroglobulin, albumin arasında da pozitif anlamlı korelasyon saptandı. İdrar β -2 mikroglobulin değerleri ile glukoz ve albumin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edilirken, serum kreatinin ve idrar kreatinin değerleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 9).

Glukoz değerleri ile albumin arasında pozitif yönde korelasyon gösterirken, serum kreatinin ile negatif yönde korelasyon göstermiştir ($p<0.05$). Glukoz değerleri ile idrar kreatinin değerleri arasında çok anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. İdrar mikroalbumin değerleri ile glukoz ve albumin değerleri arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır. İdrar kreatinin değerleri ile serum kreatinin arasında çok anlamlı pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Albumin ve üre değerleri arasında da negatif yönde çok anlamlı korelasyon tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo 9).

4.2. Histopatolojik İnceleme

Böbrek dokusunun histopatolojik incelemesinde;

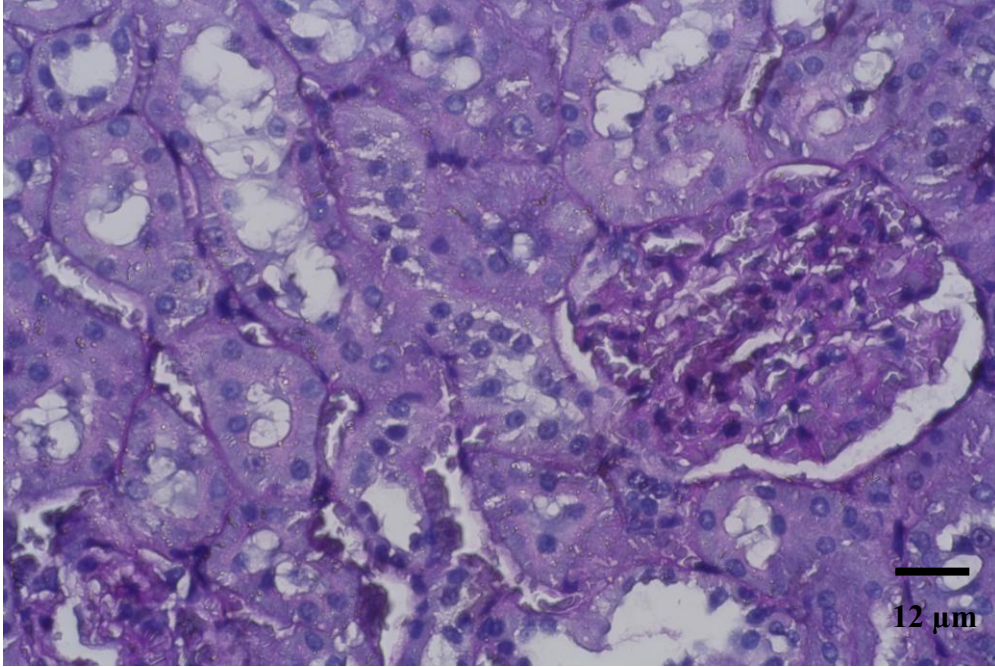
Kontrol grubunun ışık mikroskobu incelenmesinde tübüler ve glomerüller yapılar normal olarak değerlendirildi (Şekil: 14, 20, 25). Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun, tübül epitelinde yoğun vakuolizasyon olduğu tespit edildi (Şekil 15). Tübüllerde genişleme ve tübüler bazal membranda kalınlaşma olduğu gözlemlendi (Şekil 16). Glomerüllerde ve tübüller arasında kollajen birikmesi gözlemlendi (Şekil 21). Glomerül çapı tüm gruplarda hemotoksilen-eozin boyamasında ölçüldü (Mikroskobun okülerdeki ölçüsü kullanıldı. Her bir hayvanda 30 adet glomerül çapı ölçüldü). Sigaraya maruz bırakılan grubun glomerül çapının kontrol grubuna göre azaldığı ancak bu azalmanın istatistik olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 10) (Şekil 26). Bir ay süreyle sigarayı bırakan grubun tübül epitelinde vakuolizasyonun ve tübüllerde genişlemenin devam ettiği gözlemlendi. Tübüler bazal membranda kalınlaşmanın azaldığı tespit edildi (Şekil 17). Glomerüllerde ve tübüller arasında kollajen birikmesi gözlemlendi (Şekil 22). Üç ay süreyle sigarayı bırakan grubun tübül epitelinde vakuolizasyonda hafif bir azalmanın olduğu (Şekil 18),

glomerüllerde ve tübüller arasında kollajen birikmesinin bazı yerlerde azaldığı gözlemlendi (Şekil 23). Beş ay süreyle sigarayı bırakan grubun böbrek dokusundaki histopatolojik değişikliklerin kontrol grubuna benzer olduğu saptandı. Tübül epitelinde vakuolizasyonun kaybolmaya başladığı bazı epitellerde ise devam ettiği (Şekil 19), glomerüllerde ve tübüller arasında kollajenin azalmaya başladığı tespit edildi (Şekil 24).

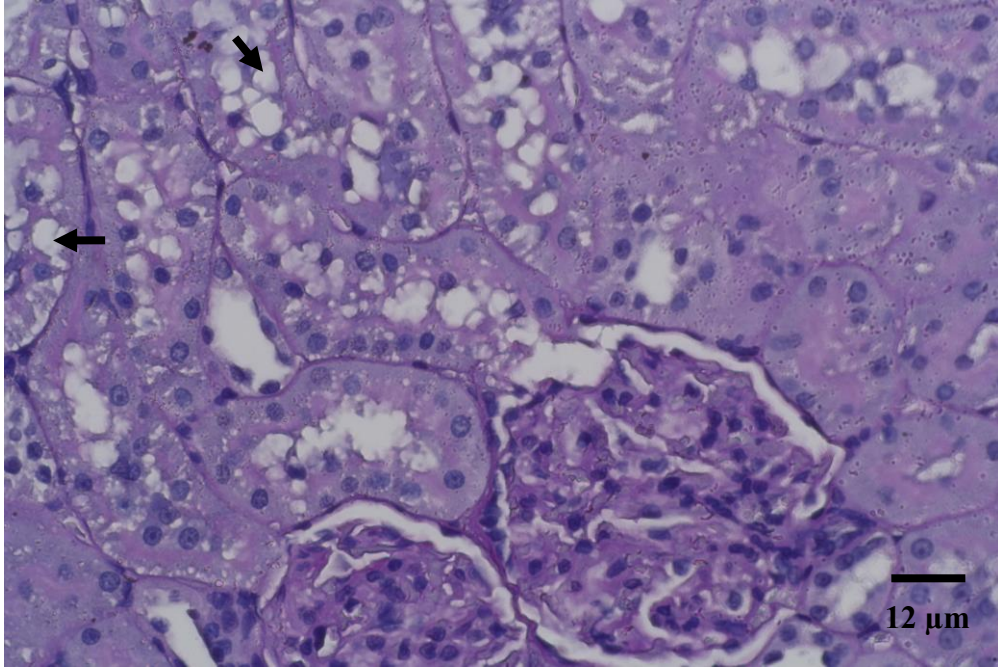
Tablo 10. Glomerül çapı için gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.

Grup	Medyan	Ort.	St. Sap	Min.	Mak.
Kontrol	4,42	4,61 a	,70	4,05	5,94
Aktif içici	4,09	4,08 a	,12	3,92	4,23
Bir ay süreyle sigarayı bırakan	4,30	4,23 a	,22	3,84	4,43
Üç ay süreyle sigarayı bırakan	4,51	4,35 a	,35	3,71	4,62
Beş ay süreyle sigarayı bırakan	4,06	4,19 a	,38	3,86	4,91

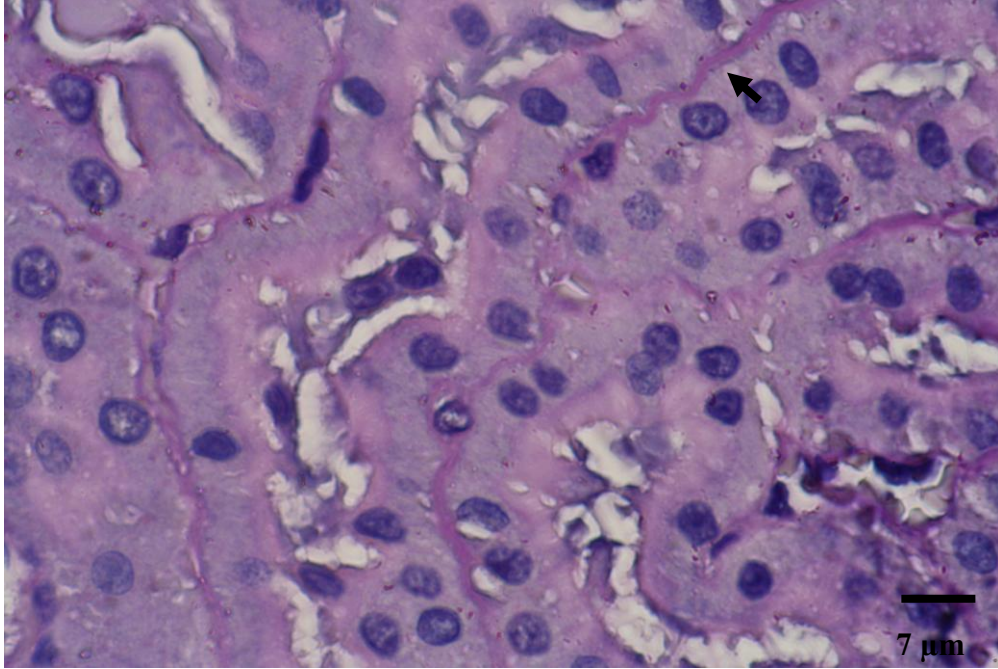
Farklı küçük harfi alan grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlıdır ($p<0.05$).



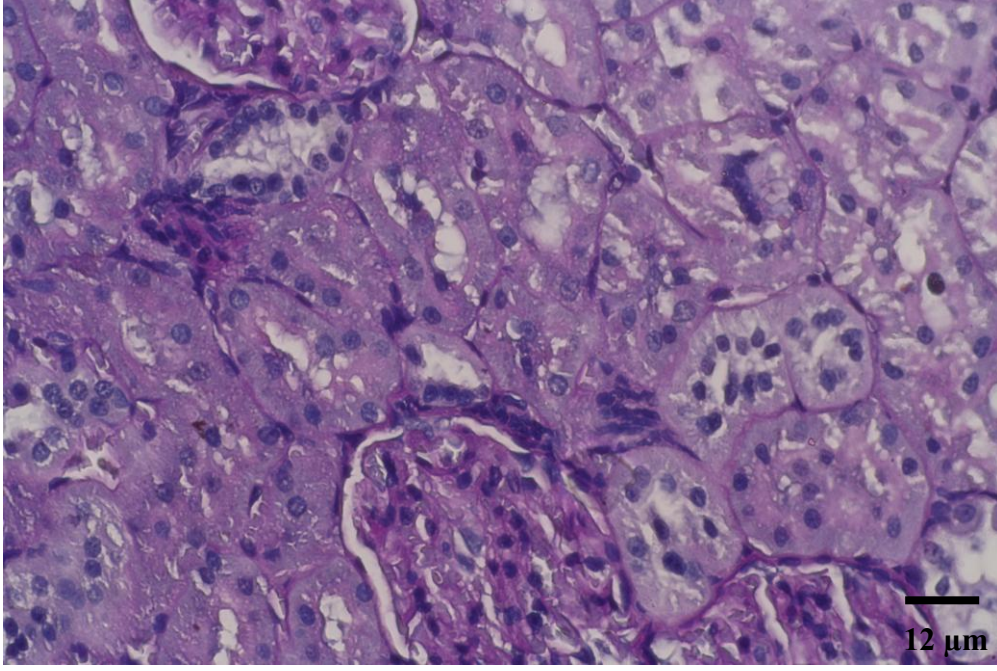
Şekil 14. Kontrol grubunun normal histolojik görüntüsü, PAS (Obj.x40).



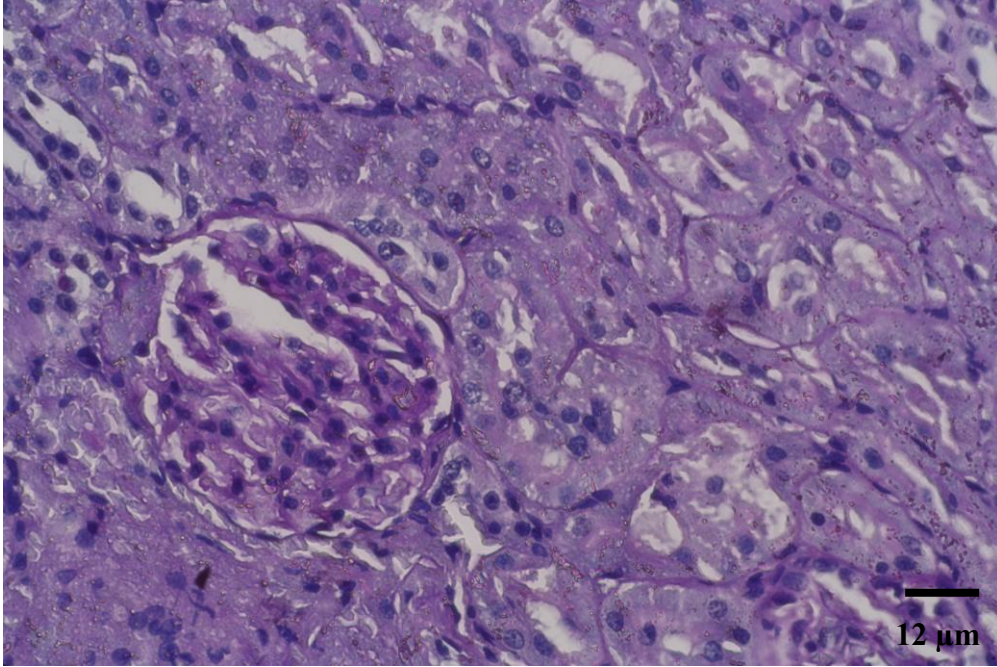
Şekil 15. Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun tübül epitelinde yoğun vakuolizasyon görüntüsü (ok işareti), PAS (Obj.x40).



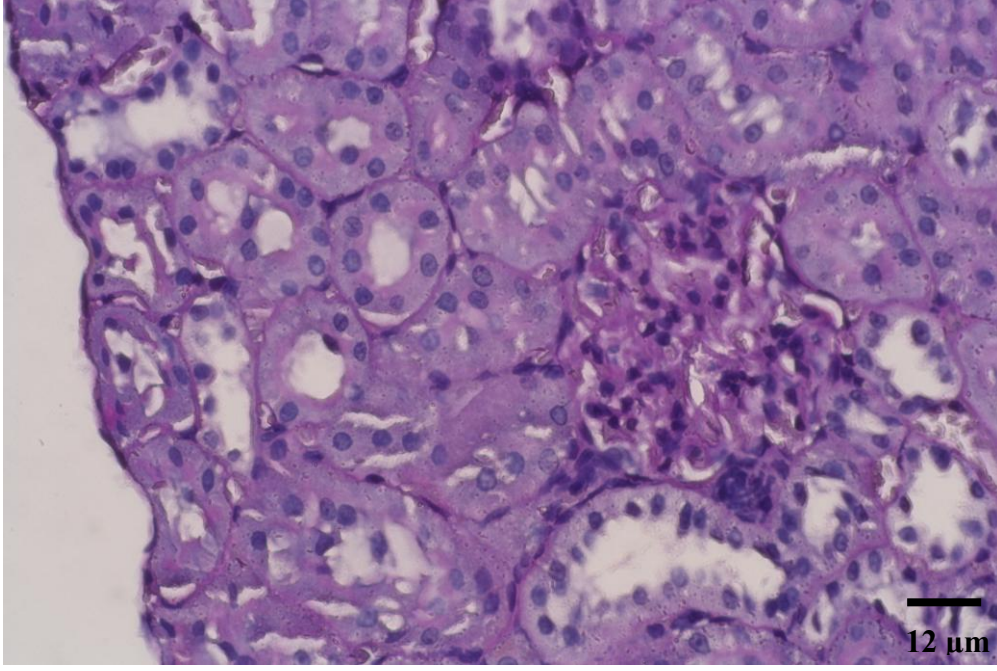
Şekil 16. Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun tübüler bazal membran kalınlaşması (ok işareti), PAS (Obj.x100).



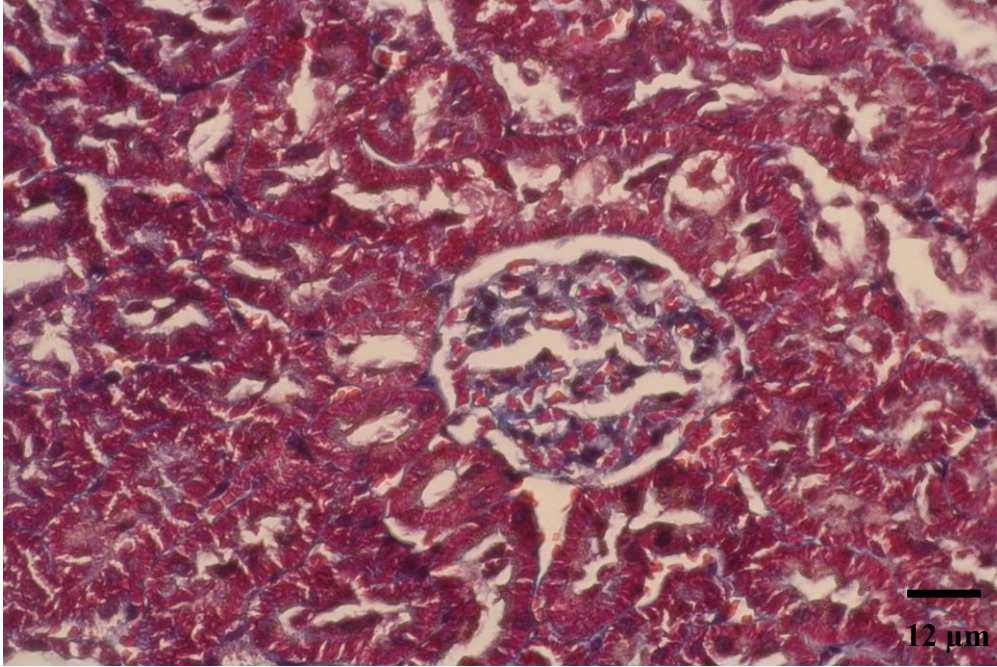
Şekil 17. Bir ay süreyle sigarayı bırakan grubun tübül epitelinde vakuolizasyon görüntüsü, PAS (Obj.x40).



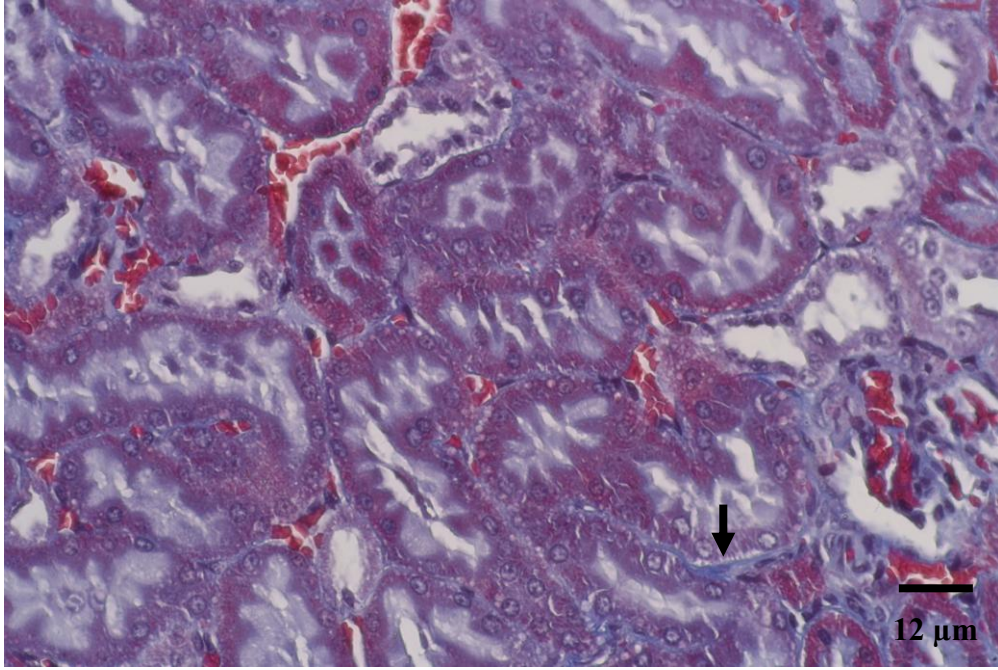
Şekil 18. Üç ay süreyle sigarayı bırakan grubun tübül epitelinde vakuolizasyonun azalmaya başlaması, PAS (Obj.x40).



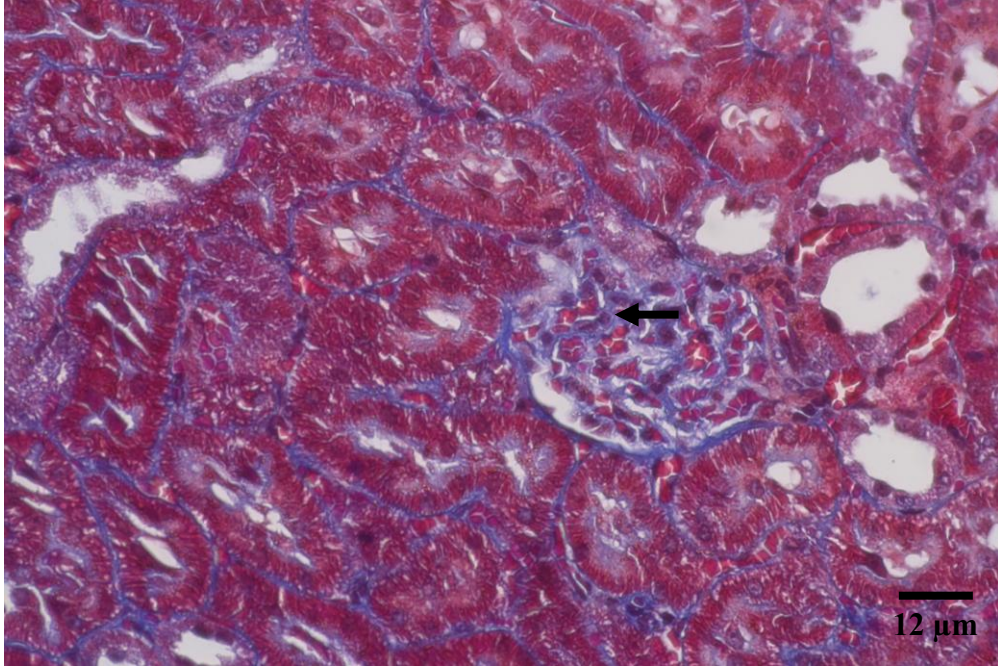
Şekil 19. Beş ay süreyle sigarayı bırakan grubun tübül epitelinde vakuolizasyonun azalması, PAS (Obj.x40).



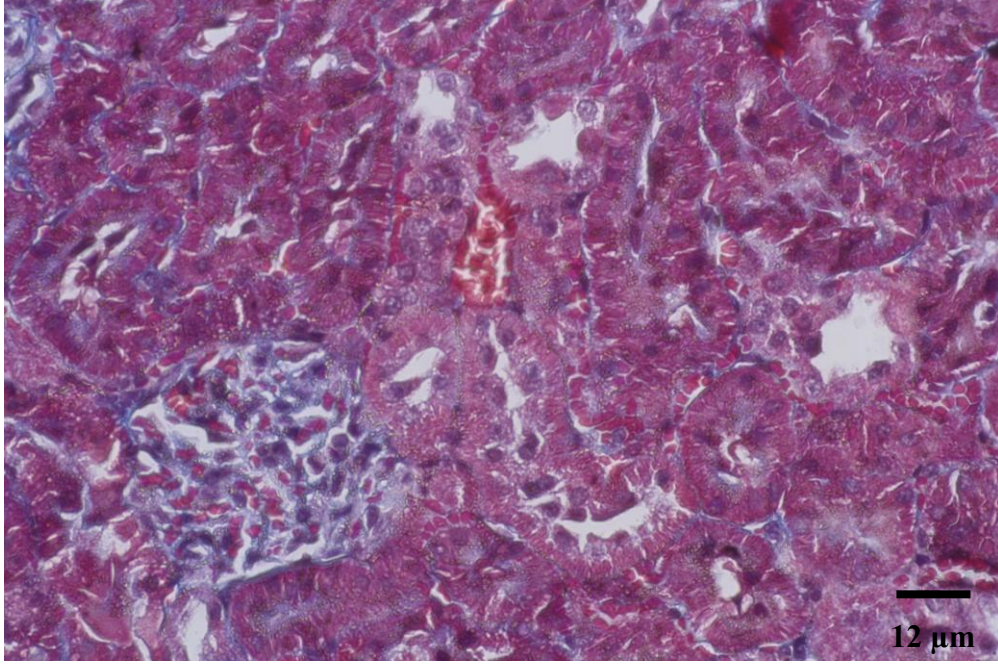
Şekil 20. Kontrol grubunun normal histolojik görüntüsü, Masson Trikrom (Obj.x40).



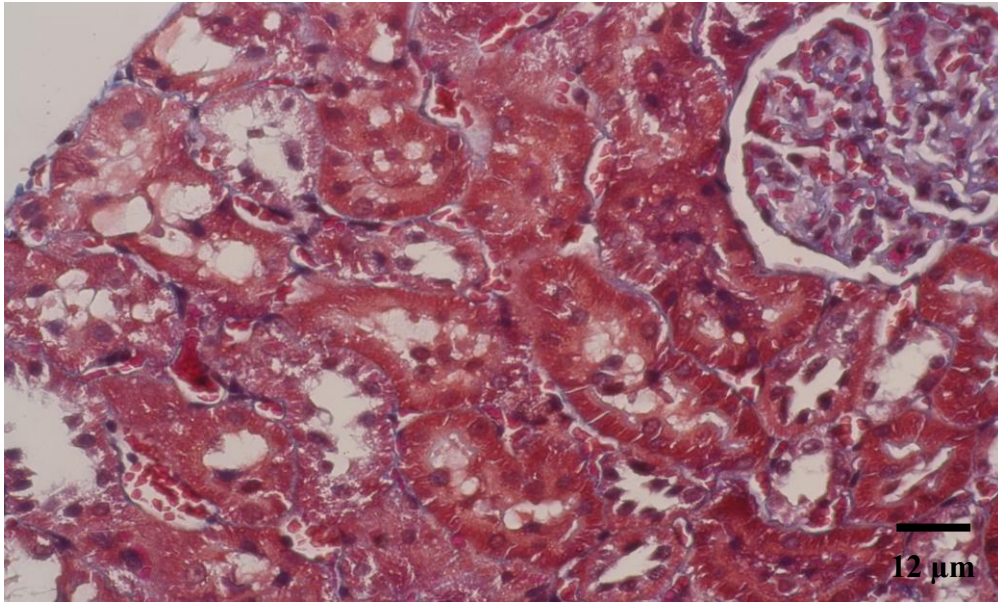
Şekil 21. Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun tübüller arasında kollajen birikmesi (ok işareti), Masson Trikrom (Obj.x40).



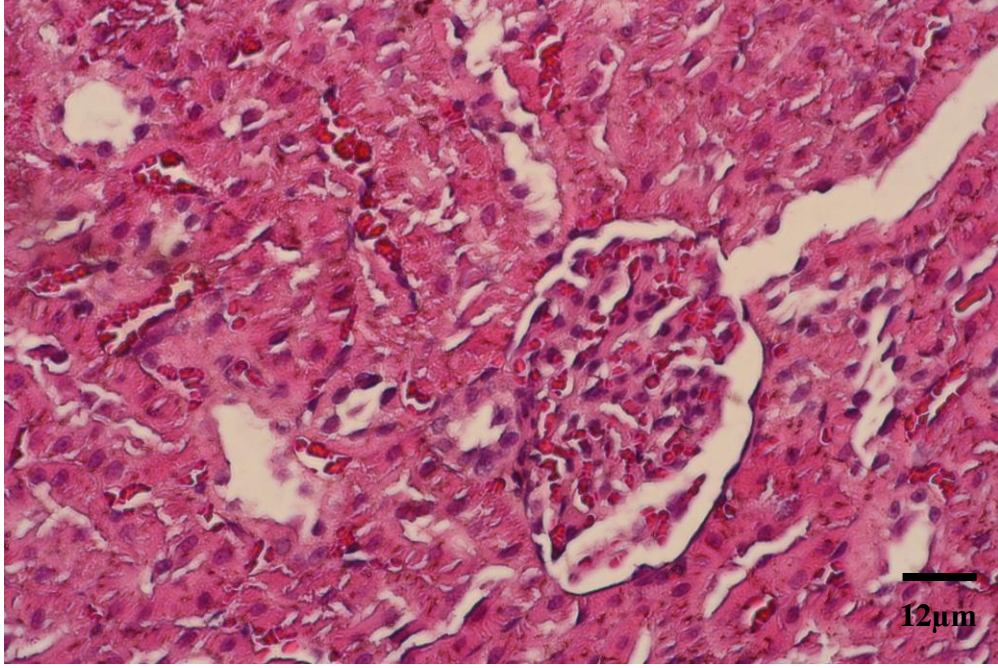
Şekil 22. Bir ay süreyle sigarayı bırakan grubun glomerüllerinde kollajen birikmesi (ok işareti), Masson Trikrom (Obj.x40).



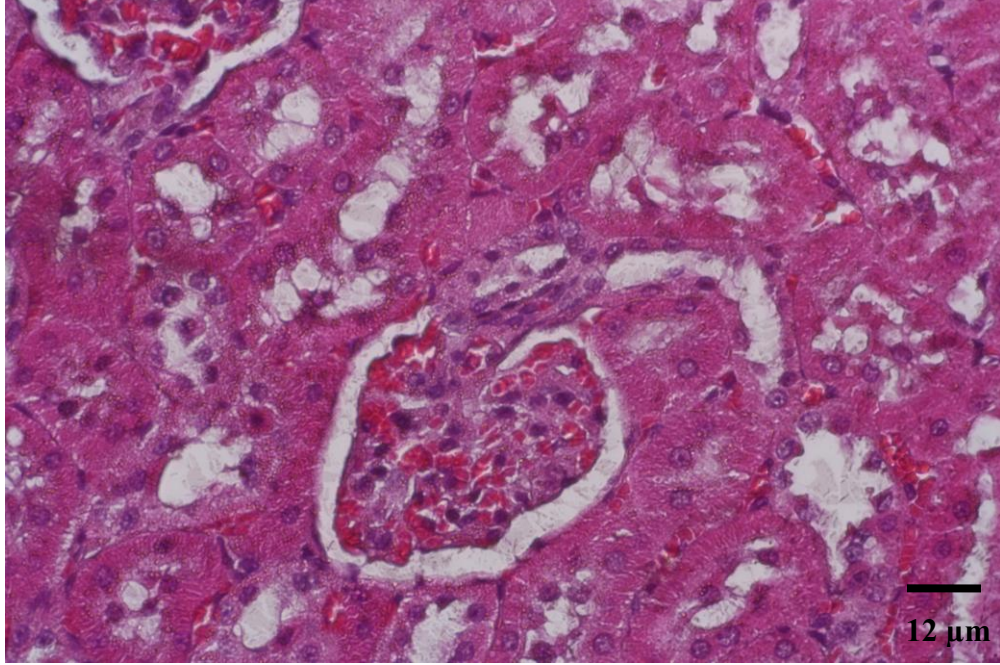
Şekil 23. Üç ay süreyle sigarayı bırakan grubun glomerüllerinde ve tübüller arasında kollajen birikmesinin azalmaya başlaması, Masson Trikrom (Obj.x40).



Şekil 24. Beş ay süreyle sigarayı bırakan grubun glomerüllerinde ve tübüller arasında kollajen birikmesinin kontrol grubuna benzerlik göstermesi, Masson Trikrom (Obj.x40).



Şekil 25. Kontrol grubunun normal histolojik görüntüsü, Hemotoksilen-Eozin (Obj.x40).



Şekil 26. Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun glomerül çapı görünümü, Hemotoksilen-Eozin (Obj.x40).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sigara dumanına maruziyet aktif veya pasif (çevresel) olabilmektedir. Çevresel sigara dumanı yan akım ve ana akım dumanından oluşmaktadır. Çevresel sigara dumanının kimyasal içeriği aktif içicilerin çektiği sigara dumanından farklıdır. Bazı kanserojenler yan akım dumanında ana akım dumanına göre daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (Sasco ve ark., 2004). Sigara nikotin, benzen, aseton, kadmiyum gibi zararlı kimyasal maddeler içermektedir (Rahman ve Macnee, 1996). Bu zararlı maddeler kanser, oksidatif stres, dejeneratif pulmoner hastalıklar, kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi hastalıkların patogenezinin sorumludur (Kleszczewska ve ark., 2005; Hays ve ark., 2006; Cross ve ark., 1999; Ueyema ve ark., 1998).

Böbrek fonksiyonları üzerine sigaranın akut etkisi sempatik sistemin aktivasyonu ile oluşmaktadır (Ritz ve ark., 1998). Sigaranın böbrek hasarını nasıl oluşturduğu tam açıklanamamıştır. Yapılan araştırmalar sigaranın böbrek hasarı oluşturmasındaki temel etkenlerin endotelial hücre hasarı, prostaglandin metabolizması, NO azalması, oksidatif stres, endotelin üretiminin artması, hipoksi gibi etkenlerin literatürde sigaranın böbrekler üzerinde oluşturduğu hasarın nedenleri olarak açıklanmıştır (Blann ve McCollum, 1993).

Sigaranın solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine zararları ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen böbrek fonksiyonları üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (McLaughlin ve ark., 1984). Sigaranın inflamatuvar olan ve inflamatuvar olmayan böbrek hastalıklarına sahip hastalarda son dönem böbrek yetmezliği için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Orth, 2000). Yapılan bir başka çalışmada, diyabetik olan ve diyabetik olmayan böbrek hastalarında pasif sigara maruziyeti ile proteinüri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca pasif sigara içiciliğinin kronik böbrek hastalığı riskini arttırdığı belirtilmiştir (Whaley-Connell ve ark., 2008; Mercado ve Jaimes, 2007). Sigara böbrek hemodinamiğini değiştirdiği gibi, albuminürinin oluşmasını da hızlandırmaktadır (El Housseini ve ark., 2009). Yapılan deneysel çalışmaların birinde sigaranın böbrek plazma akıntısını

azalttığı, plazma endotelin-1 konsantrasyonunu arttırdığı ve bunun sonucunda böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açtığı belirtilmiştir (Gambaro ve ark., 1998).

Söz konusu yapılan araştırmalar genelde, herhangi bir hastalığı olan aktif ya da pasif sigara maruziyetini takiben böbrek fonksiyonlarında bir değişimin olup olmadığını inceleyen araştırmalardır. Bu çalışmada, herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı deneklerde aktif sigara maruziyetini takiben böbrek fonksiyon bozukluğunun oluşup oluşmadığı, oluşuyorsa sigara dumanı maruziyetinin sonlanmasıyla beraber böbrek fonksiyonlarında düzelmeye olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Bu nedenle mevcut çalışma; hem biyokimyasal hem de histopatolojik incelemeyi içerecek şekilde planlandı.

Obert ve ark. (2011) diyabet oluşturulan fareleri sekiz hafta süreyle sigara dumanına maruz bırakmışlar ve serum kotinin seviyelerinin anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır. Bu çalışmada, her beş grubun serum kotinin seviyeleri değerlendirilerek sigara dumanına maruziyetin seviyesi belirlenmiştir. Serum kotinin seviyeleri değerlendirildiğinde, sigara dumanına maruz bırakılan grubun serum kotinin seviyesinin kontrol grubuna kıyasla yükseldiği ve istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). Ancak sigarayı bir, üç ve beş ay süreyle bırakan gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu da etkili bir sigara maruziyetinin olduğunu, maruziyetin kalkması ile de serum kotinin seviyelerinin gerilediğini göstermektedir.

Böbrek fonksiyonları değerlendirilirken; glomerüler fonksiyon ve renal tübüler fonksiyonlar incelenerek değerlendirilir. Bu çalışmada, tübüler fonksiyonlar; idrar β -2 mikroglobulin, serum NGAL, KIM-1 ve IL-18 düzeyleri ile değerlendirilmiştir. Glomerüler fonksiyonlar ise GFH, idrar mikroalbumini ve kreatinini, ayrıca serum üre ve kreatinin seviyeleri ile değerlendirilmiştir.

Nasr ve ark. (2010)'ı tarafından yapılan çalışmada, altı hafta süreyle günde iki saat boyunca ratları sigara dumanına maruz bırakmışlardır. Böbreğin antioksidan statusu'nda ve lipid profilinde bir değişimin olduğunu, sigara dumanına maruziyetin bir sonucu olarak böbrek dokusunda oksidatif stres parametrelerinin değiştiğini

bulmuşlardır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ise serum üre ve kreatinin değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu böbrek nitrat/ nitrit oranının kontrol grubuna göre azaldığını tespit etmişlerdir.

Ramesh ve ark. (2010)'ı yaptıkları çalışmada, doksan gün boyunca sigara dumanına maruz bıraktıkları ratların böbrek fonksiyonlarında serum kreatinin ve BUN değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını belirtmişlerdir. Oluşan böbrek fonksiyon bozukluğunun oksidatif stresten kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Pekmez ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, ratlar iki ay boyunca günde iki saat sigara dumanına maruz bırakılmıştır. Sigara dumanına maruz kalan grupta ürik asid ve BUN düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiğini, serum kreatinin değerlerinin ise istatistik olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır.

Bu çalışmamızda glomerüler fonksiyon parametrelerinden serum üre değerleri incelendiğinde; sigara dumanına maruz kalan aktif içici grubun kontrol grubuna göre arttığı ve istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Yine sigarayı üç ay bırakan grupta serum üre seviyesindeki artışın devam ettiği ve istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). Sigarayı beş ay bırakan grupta ise serum üre seviyesinin azaldığı ve kontrol grubuna yaklaştığı gözlenmiştir.

Glomerüler fonksiyon bozukluğunun erken habercisi olan idrar kreatinin seviyelerine bakıldığında, sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun idrar kreatinin seviyesinin kontrol grubuna göre yükseldiği ve istatistik olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Sigarayı bir ay, üç ay ve beş ay süreyle bırakan gruplarda idrar kreatinin değerlerinin azaldığı ve bu değişimin kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Daha önce yapılan bir başka çalışmada da, aktif sigara içicilerde idrar mikroalbumin ve kreatinin seviyelerinin arttığı, idrar mikroalbumin/kreatinin oranının ise hem aktif hem de pasif içicilerde arttığı ve böylece böbreğin erken dönemde sigara içiminden etkilenecek glomerüler fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığı belirtilmiştir (Dülger ve ark., 2011).

Mikroalbumin seviyelerine bakıldığında; sigara dumanına maruz bırakılan

grupta mikroalbumin seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı, sigarayı bir ay ve üç ay bırakan gruplarda azalmaya başlamasına rağmen, kontrol grubuna göre anlamlı derecede bir farklılığın olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). Ancak beş ay süreyle sigarayı bırakan grupta ise mikroalbumin seviyelerinin azaldığı ve kontrol grubuna yaklaştığı belirlenmiştir. Sigara dumanına maruz bırakılan aktif içici grubun serum üre, idrar mikroalbumin ve kreatinin seviyelerinin literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Pinto-Sietsma ve ark. (2000) hipertansiyon ve diyabeti olmayan 7476 kişide yaptıkları çalışmada, mikroalbuminüri ve sigara içimi arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, sigara içilmesinin yol açtığı hiperfiltrasyon ve proteinürinin uzun dönemde glomerüler hasar ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca idrar albumin salgısı ve günlük içilen sigara sayısı arasında korelasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir. Günlük 20 taneden daha fazla sigara içen ve 20 taneden az sigara içen kişilerde idrar albumin ve mikroalbumin konsantrasyonlarında doza bağımlı bir ilişki bulmuşlardır.

Sağlıklı kişilerde glomerüller tarafından dolaşımdaki β -2 mikroglobulinin yaklaşık olarak % 95'i filtre edilmekte ve sonrasında hemen hemen tamamı geri emilmektedir. β -2 mikroglobulin, proksimal tübül hücreleri tarafından katabolize edilmektedir. β -2 mikroglobulin endositozla hücrelere girmektedir. Proteinlerin geri emilimi ve aminoasitlere yıkılımı bu hücrelerde meydana gelmektedir. Normal GFH'ya sahip bir böbrek filtre edilen β -2 mikroglobulinin yaklaşık olarak % 99,9'unu geri emebilme özelliğine sahiptir. Proksimal tubülüs fonksiyonlarını bozan herhangi bir olayda geri emilen miktarın azalmasına bağlı olarak β -2 mikroglobulinin idrarla atılımında artış meydana gelecektir (Flynn, 1990).

Bu çalışmamızda tübüler hasar biyomarkeri olan β -2 mikroglobulin seviyeleri incelendiğinde; sigara dumanına maruz kalan grupta β -2 mikroglobulin seviyelerinin kontrol grubuna göre arttığı ve anlamlı derecede bir farklılığın olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Sigarayı bir, üç ve beş ay bırakan gruplarda ise β -2 mikroglobulin değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

Sawicki ve ark. (1994)'ı tip-1 diyabet, hipertansiyon ve diyabetik nefropatisi olan sigara içen, sigara içmeyen ve sigara içmeyi bırakan hastalarda yaptıkları prospektif çalışmada, diyabetik nefropatinin ilerlemesinin sigara içenlerde % 53, sigarayı bırakanlarda % 33 ve sigara içmeyenlerde ise % 11 olduğunu ortaya koymuşlardır.

Chuahirun ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada, tip-2 diyabetli olan hastalarda sigaranın üriner albumin salgısını arttırdığını bulmuşlardır. Chuahirun ve ark. (2004), tip-2 diyabetli hastalarda sigaranın bırakılması ile bozulan böbrek fonksiyonlarının düzelebileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmamızda, sigara dumanına maruz bırakılan grupta serum kotinin değerleri ile idrar mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.05$). Sigara içiciliği, diyabetik olan ve diyabetik olmayan kişilerde üriner albumin salgısını ve GFH'yı etkileyebilir. Ishikaza ve ark. (2008), yaptıkları çalışmada sigara içmeye devam eden kişilerde artmış veya azalmış GFH ile günlük içilen sigara sayısı arasında bir ilişkinin olduğunu belirtmişlerdir. Daha önce sigara içen bireylerde ise tahmin edilen GFH'ta anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu veriler dikkate alınarak, sigara içiciliğinin albuminürinin görülme sıklığını arttırabildiği ve tahmin edilen GFH'yı veya hiperfiltasyonu yükseltebildiği ileri sürülmüştür. Yine aynı çalışmada, artmış olan bu risklerin sigarayı bırakmakla tekrar düzelebildiği gösterilmiştir.

Yoon ve ark. (2009)'ı yaptıkları çalışmada, herhangi bir hastalığı olmayan ve sigara içen 35288 kişide böbrek fonksiyonlarını değerlendirmişler ve sigara içen bireylerde tahmin edilen GFH'nın yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Noborisaka ve ark. (2012)'ı 990 orta yaşlı kişide yaptıkları çalışmada, sigaranın proteinüriye neden olduğunu ve sigara içicilerde GFH görülme sıklığının yükselme eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir. Halimi ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada, sigara içen ve sigara içmeyenlerde kreatinin klirensini karşılaştırmışlardır. Sigara içenlerde kreatinin klirensinin sigara içmeyenlere göre azalmadığını ileri sürmüşlerdir. Kreatinin klirensinin özellikle fazla sigara içen erkeklerde arttığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmamızda, gruplar arasında GFH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistik olarak

anlamli bir farklılık bulunamadı. Sigara dumanına maruz kalan aktif içici grupta GFH değerleri ile KIM-1 düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunurken, glukoz değerleri ile negatif yönde ilişki tespit edilmiştir ($p<0.05$). GFH değerleri ile β -2 mikroglobulin düzeyleri arasında negatif yönde anlamli bir korelasyon gözlenmiştir ($p<0.01$).

NGAL; glomerulonefrit, immünglobulin A nefropati, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve kronik böbrek yetmezliğinde kullanılan bir biyomarkerdir (Bolignano ve ark., 2008). NGAL'in mRNA ve protein ekspresyonu toksik veya iskemik böbrek hasarından sonra proksimal tübül hücrelerinde hızlanır (Mishra ve ark., 2003). Yapılan bir çalışmada NGAL, serum kreatinini % 50 veya daha fazla artmadan 48 saat önce artmış, akut böbrek hasarı geliştikten 48 saat sonra da altı kat artış göstermiştir (Zappitelli ve ark., 2007). Başka bir çalışmada ise kardiyopulmoner bypass ameliyatı geçiren ve sonrasında böbrek hasarı gelişen hastalarda ilk iki saat içinde kan ve idrarda NGAL seviyelerinde artış tespit edilmiş ve bu artışın serum kreatinin seviyesindeki artıştan 24-48 saat önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kardiyak bypass ameliyatı sonrası akut böbrek hasarı gelişen 99 hastanın erken dönem tanısında idrar NGAL testinin anlamli bir test olduğu vurgulanmıştır (Bennett ve ark., 2008). Nicolas ve ark. (2008) acil servisteki 635 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tek sefer idrar NGAL değerine bakarak akut böbrek hasarının prerenal azotemi, normal çalışan böbrek ve kronik böbrek hastalığından ayırt edilebileceğini göstermiştir. Mishra ve ark. (2005) kalp ameliyatı sonrası akut böbrek hasarı gelişen çocuklarda yaptıkları çalışmada idrar ve serum NGAL değerlerinin kalp cerrahisi sonrası gelişen akut böbrek hasarının tanısında spesifik ve sensitif tanı yöntemleri olduğunu bulmuştur.

Tübüllerde epitelyum hasarını başlatan birçok faktör tübül hücrelerinde KIM-1 ekspresyonuna neden olmaktadır. Tübüllerde KIM-1 sentezlenmesi tübül hasarı ve inflamasyon ile ilişkilidir (Waanders ve ark., 2010). KIM-1 sağlıklı böbrek dokularında ayırt edilemezken hasar gören böbrek dokularının proksimal tübüllerinde bulunan apikal membranda hızlıca sentezlenir (Vaidya ve ark., 2006). Uzun dönem düşük doz kadmiyuma maruz kalan bireylerde yapılan bir çalışmada;

üriner KIM-1 değerleri ve üriner kadmiyum değerlerinin birbiriyle korele olduğu, diğer klasik böbrek fonksiyon biyomarkerleri ile herhangi bir ilişkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (Pennemans ve ark., 2011).

Sigaranın böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi ile ilgili yaptığımız literatür taramalarında IL-18, NGAL ve KIM-1 biyomarkerleri ile yapılan klinik veya deneysel çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız bu yönüyle yapılan ilk deneysel çalışmadır. Serum kreatinin ve albumin değerleri incelendiğinde, aktif içici grup ve sigarayı bir ay, üç ay ve beş ay bırakan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Bu çalışmamızda tübüler fonksiyon belirteci olan serum NGAL değerlerine bakıldığında; sigara dumanına maruz kalan aktif içici grupta NGAL değerlerinin kontrol grubuna göre arttığı fakat istatistik olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Sigarayı bir ay bırakan gruptaki serum NGAL seviyesi artışının kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). Sigarayı üç ay bırakan grupta serum NGAL düzeyinin azalmaya başladığı ve beş ay bırakan grupta ise kontrol grubuna yaklaştığı tespit edilmiştir. Ayrıca sigara dumanına maruz kalan aktif içici grupta serum NGAL ve IL-18 değerleri arasında anlamlı bir korelasyon varlığı gözlenmiştir ($p<0.05$).

Tübüler fonksiyon belirteci olan serum KIM-1 seviyeleri gruplar arası değerlendirildiğinde, aktif içici grup, sigarayı bir ay, üç ay ve beş ay bırakan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Ancak sigarayı bir ay süreyle bırakan grubun aktif içici gruba göre kıyasla yükseldiği ve istatistik olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$).

Serum NGAL ve KIM-1 düzeylerindeki bu değişimlerin; sigara dumanında bulunan toksinlerin böbrekleri etkileyerek akut böbrek hasarı oluşturduğu ve bu durumun muhtemelen proksimal tübüllerde NGAL ve KIM-1 sentezini arttırdığını düşündürmektedir.

Sigara primer böbrek hastalarında böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandırır. Schiffli ve ark. (2002) sigara içen ve primer böbrek hastalıklarına sahip 45

hastada sigaranın bırakılmasıyla bir düzelmeye olup olmadığını araştırmışlardır. 24 ay boyunca devam eden bu çalışmada, hızlı gelişen böbrek yetmezliğinin sigaranın bırakılmasıyla yavaşladığı ama bu yavaşlamanın bozulan böbrek fonksiyonlarını tamamen düzeltmediğini belirtmişlerdir.

Maeda ve ark. (2011)'ı yaşları 40 ile 55 arasında değişen ve herhangi bir böbrek hastalığı olmayan 10118 Japon erkek arasında yaptıkları çalışmada, sigara içenlerde glomerüler hiperfiltrasyon ve proteinürinin olduğu ve bunun obezite ve diyabet gibi hastalıklardan bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. Bir yıl boyunca sigarayı bırakan kişilerde ise böbrek fonksiyon bozukluklarına rastlanmadığı belirtilmiştir.

Bir proinflatuar sitokin olan IL-18, proksimal tübüllerden salgılanmaktadır. Hayvan modellerinde iskemik akut renal hasarlanmadan sonra üriner atılımının arttığı belirtilmiştir (Melnikov ve ark., 2001). Yapılan kesitsel bir çalışmada IL-18'in yalnızca akut renal hasarlanması olan hastalarda arttığı ancak kronik böbrek yetmezliği, prerenal azotemi, üriner enfeksiyon, nefrotik sendromu olan hastalarda ise artmadığı belirtilmiştir (Parikh ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada, yoğun bakım şartlarında akut böbrek yetmezliği gelişen ve erişkin solunum yetmezliği sendromu olan hastalarda serum kreatinin seviyesindeki artış saptanmadan önce üriner IL-18 düzeylerinin 48 saat öncesinden arttığı saptanmıştır (Parikh ve ark., 2005).

Çalışmamızda; serum IL-18 değerleri incelendiğinde, aktif içici grup ve sigarayı bir ay ve üç ay bırakan gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum IL-18 değerlerinde artış olmasına rağmen istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Yükselen bu değerlerin üçüncü aydan itibaren azalmaya başladığı beş ay boyunca sigaranın bırakılmasıyla serum IL-18 seviyelerinin kontrol grubu değerlerine yaklaştığı belirlenmiştir.

Serum total protein seviyeleri incelendiğinde, sigarayı bir ay bırakan grubun kontrol grubuna göre azaldığı ve sigarayı beş ay bırakan grubun kontrol grubuna kıyasla arttığı ve bu durumun istatistik olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p < 0.01$).

Aktif içici grup, sigarayı üç ay bırakan grup ile kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Bu çalışmada serum globulin düzeyleri değerlendirildiğinde; aktif içici grup ve sigarayı bir ay bırakan grupların serum globulin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla azalmasına rağmen istatistik olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Ancak sigarayı üç ay ve beş ay bırakan gruplarda serum globulin düzeylerinin aktif içici gruba kıyasla bir artışın olduğu bu artışın istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$).

Serum total protein ve globulin değerlerindeki bu değişimlerin, sigara dumanında bulunan toksinlerin detoksifikasyon ve metabolitlerinin kanda taşınmasında kullanılmasına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, serum glukoz değerlerine bakıldığında, aktif içici grubun glukoz seviyesinin kontrol grubuna göre azaldığı ancak istatistik olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Sigarayı bir ay bırakan grupta serum glukoz seviyesinin kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.01$). Sigarayı üç ay bırakan grupta serum glukoz seviyesinin aktif içici gruba göre yükselmeye başladığı beş ay süreyle sigarayı bırakan grupta artışın devam ettiği ve kontrol grubu değerlerine yaklaştığı gözlenmiştir.

Serum glukoz seviyesindeki bu değişimlerin, glukozun geri emiliminin gerçekleştiği proksimal tübüllerde oluşan hasardan kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Pekmez ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, ratları iki ay boyunca günde iki saat sigara dumanına maruz bırakmışlardır. Böbrek dokularının histopatolojik incelenmesinde, proksimal tübüllerde dejeneratif bir değişimin olduğu, peritübüller kapillerde tıkanıklık ve sıkışmanın olduğunu belirtmişlerdir. Odoni ve ark. (2002)'ı yaptıkları deneysel bir çalışmada, sigara dumanı içinde bulunan asetonun böbreğe olan yapısal zararları artırıp artırmadığını incelemişler ve sigarada bulunan komponentlerden olan asetonun glomerulosklerozis ve tübülointerstiyal hasarı arttırdığını ileri sürmüşlerdir.

Lhotta ve ark. (2002) sigara içen kişilerde böbrek biyopsisi ile aldıkları numuneleri kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Küçük arterlerde miyointimal hiperplazi, glomerulosklerozis, arterioller hiyalinozisi bulmuşlardır. Dündar ve ark. (2004) yeni doğan farelerde yaptıkları çalışmada, çevresel sigara dumanının fare böbrekleri ve vücut gelişimi üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Obert ve ark. (2011) diyabet oluşturulan fareleri sekiz hafta süreyle sigara dumanına maruz bıraktıkları çalışmada, böbrek histopatolojisinde fibronektin ve mesangial hücre artışının olduğunu tespit etmişlerdir.

Czekaj ve ark. (2002) deneysel olarak sigara dumanına maruz bıraktıkları ratların proksimal ve distal tübül lümeninde daralma olduğu, tübül epitel uzunluğunun azaldığını ileri sürmüşlerdir. Ramesh ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, doksan gün boyunca sigara dumanına maruz bıraktıkları ratların böbrek histopatolojik incelemesinde glomerüller mesangial hücre proliferasyonu, proksimal tübül hücrelerde genişleme, glomerulosklerozis, interstisiyal ödem gibi dejeneratif değişimlerin olduğunu belirtmişlerdir. Çiğremiş ve ark. (2004) yaptıkları deneysel çalışmada, sigara dumanına maruz bıraktıkları deney grubunun histolojik incelemesinde böbrek dokusunda ciddi bir dejenerasyon olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda, günde dört saat sekiz hafta süreyle sigara dumanına maruz bıraktığımız grubu, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda yaptığımız histolojik değerlendirmede; tübül epitelinde vakuolizasyon olduğu, tübüler bazal membranda kalınlaşma ve tübüllerde genişleme olduğunu gözlemledik. Glomerüllerde ve tübüller arasında kollajen birikimi olduğu ve bu sonuçların literatürü (Ozan ve ark., 2007; Pekmez ve ark., 2010) destekler bulgular olduğu tespit edildi. Böbrek dokusundaki bu histopatolojik değişimlerin, sigara dumanında var olan ağır metallere kaynaklanabileceği ve böbrek dokularının metal birikmesinde hedef organ olduğu belirtilmiştir (Markovich ve James, 1999).

Çalışmamızda; istatistik olarak anlamlı olmasa da sigara dumanına maruz bırakılan grubun glomerül çapının kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi. Öztürkçügil ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada, sekiz hafta süreyle sigara dumanına maruz bıraktıkları grubun glomerül çapının kontrol grubuna göre anlamlı derecede

azaldığını belirtmişlerdir. Yapılan literatür taramalarında aktif ya da pasif sigara maruziyetinin sonlanması ile böbrek dokusunun histopatolojik değerlendirmeleri ile ilgili olarak hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışma bu yönüyle de yapılan ilk çalışmadır.

Bu çalışmada, bir ay süreyle sigarayı bırakan grubun, tübül epitelinde vakuolizasyonun devam ettiği, tübüllerde genişlemenin devam ettiği gözlemlendi. Tübüler bazal membranda kalınlaşmanın azaldığı tespit edildi. Glomerüllerde ve tübüller arasında kollajen birikmesi gözlemlendi. Üç ay süreyle sigarayı bırakan grubun, tübül epitelinde vakuolizasyonda hafif bir azalmanın olduğu, glomerüllerde ve tübüller arasında kollajen birikmesinin bazı yerlerde azaldığı gözlemlendi. Beş ay süreyle sigarayı bırakan grubun, histopatolojik sonuçlarının kontrol grubuna benzer olduğu saptandı. Tübül epitelinde vakuolizasyonun kaybolmaya başladığı, glomerüllerde ve tübüller arasında kollajenin azalmaya başladığı tespit edildi.

Sonuç olarak; sigara dumanına maruziyet sonucunda idrar kreatinin, mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin seviyelerinin artışı, ayrıca serum üre, KIM-1 ve NGAL değerlerinin de yüksekliği tübüller ve glomerüler fonksiyonların bozulduğunu düşündürmektedir. Histopatolojik açıdan glomerüler ve tübüller yapılarında dejeneratif hasarın oluşabileceği gözlemlenmiştir. Sigaranın bırakılmasıyla, hem biyokimyasal parametrelerin hem de histopatolojik olarak glomerüler ve tübüller hasarın düzelebileceği, bu düzelmenin ise üç ayda başladığı ve beş ayda normale yaklaştığı sonucuna varılmıştır. Bu konuda bulgularımızı destekleyici daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

ÖZET

Dönder A, Sigara Dumanı ile Gelişen Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Sigaranın Sonlanması ile Düzelmeye mi? Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2013. Sigara çok yaygın olarak kullanılan ve içerdiği çok sayıda toksinler aracılığıyla organizmada tüm sistemleri olumsuz yönde etkileyen bir maddedir. Bu çalışmanın amacı, deneysel olarak ratlarda aktif sigara maruziyetini takiben böbrek fonksiyon bozukluğunun oluşup oluşmadığı, oluşuyorsa sigara dumanı maruziyetinin sonlanmasıyla beraber böbrek fonksiyonlarında düzelmenin olup olmadığının araştırılmasıdır. Çalışmamızda 40 adet rat 5 gruba ayrıldı; 1- kontrol grubu (n=8), 2- sigara içirilen ratlar (n=8) 3- bir ay süreyle sigarayı bırakan ratlar (n=8), 4- üç ay süreyle sigarayı bırakan ratlar (n=8), 5- beş ay süreyle sigarayı bırakan ratlar (n=8). Bu gruplara dahil edilen ratlardan kan ve idrar numuneleri toplandı. Alınan kanlarda serum glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, globulin, kotinin, IL-18, NGAL ve KIM-1 düzeyleri ölçüldü. Alınan idrar numunelerinde ise mikroalbumin, β -2 mikroglobulin ve kreatinin düzeyleri tespit edildi. Histopatolojik inceleme için alınan böbrek dokularına Hemotoksilen-Eozin, Periyodik Asit Schiff, Masson Trikrom boyaları uygulandı. Serum kotinin, KIM-1, NGAL, üre seviyelerinin, sigara dumanına maruz bırakılan grupta kontrol grubuna kıyasla arttığı tespit edilmiştir ($p<0.01$). Serum total protein, glukoz ve globulin seviyelerinin, sigara dumanına maruz bırakılan grupta kontrol grubuna kıyasla azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.01$). Serum IL-18, serum kreatinin ve albumin değerlerinde ise bir farklılığın olduğu ancak istatistik olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. İdrar kreatinin, mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin düzeylerinin sigara dumanına maruz bırakılan grupta kontrol grubuna kıyasla yükseldiği ve istatistik olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Histopatolojik incelemede, glomerüller ve tübüler yapılarda dejeneratif hasarın olduğu gözlemlenmiştir. Biyokimyasal ve histopatolojik farklılıkların sigara bırakılmasını takiben üç ay içerisinde gerilediği ve beş ay sonrasında kontrol grubunun değerlerine yaklaştığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak; sigara dumanına maruziyet sonucunda tübüler ve glomerüller fonksiyonların bozulduğu, histopatolojik açıdan glomerüller ve tübüler yapılarda dejeneratif hasarın olduğu, sigaranın bırakılmasıyla, hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak glomerüller ve tübüler hasarın düzeldiği, bu düzelmenin ise üç ayda başladığı ve beş ayda tamamlandığı kanaatine varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Böbrek hasarı, sigara, IL-18, NGAL, KIM-1, histopatoloji

SUMMARY

Dönder A, Do Renal Dysfunction to Cigarette Smoking-Induced Improve with Exposure Termination? Yuzuncu Yil University Institute of Health Sciences Phd Thesis in Department of Medical Biochemistry, Van, 2013. Cigarette is a substance which is used considerably widely and affects all the systems of the organism negatively because of too many toxins that contains. The aim of this study is to search experimentally whether kidney function disorders come into being among rats following an active subjection to cigarette and to search, if this happens, whether there is an improvement in the kidney functions with the ending of the exposure to smoke, or not. In our study; forty rats were divided into five groups: 1- control group (n=8), 2- rats smoking (n=8), 3- rats that quitted smoking in a month period (n=8), 4- rats that quitted smoking in three months period (n=8), 5- rats that quitted smoking in five months period (n=8). Blood and urine samples were collected from those rats. The levels of serum glucose, urea, creatinin, total protein, albumin, globulin, cotinine, IL-18, NGAL and KIM-1 in the blood samples were measured. The levels of microalbumin, β -2 microglobulin and creatinin in the urine samples were also measured. Hemotoxylin-Eosin, Periodic Acid Schiff, MassonTrichrome paints were applied to the kidney tissues which were taken for histopathological examines. It was established that the levels of serum cotinine, NGAL, urea, KIM-1 in the group which was subjected to smoke were increased compared to the control group ($p<0.01$). It was established that the levels of serum total protein, glucose, globulin in the group which was subjected to smoke were decreased compared to the control group ($p<0.01$). It was seen that there is a difference in the levels of serum IL-18, serum creatinin and albumin, however it wasn't statistically significant. It was seen that the levels of urinary creatinin, microalbumin and β -2 microglobulin in the group that was exposed to smoke were increased compared to the control group and it has been confirmed as statistically significant ($p<0.05$). In the histopathological examining, it was observed that there are degenerative damages in glomerular and tubular structures. It was recorded that the biochemical and histopathological differences receded in three months following quitting smoking and approached the levels of the control group after five months. In conclusion, it was reached the idea that as a result of the exposure to smoke, the tubular and glomerular structures have been degenerated, there has been a degenerative damage in the tubular and glomerular structures histopathologically, by quitting smoking the damages in the tubular and glomerular structures have been improved both biochemically and histopathologically. It was also observed that this improvement started in three months and completed in five months.

Key words: Kidney damage, cigarette, IL-18, NGAL, KIM-1, histopathology

KAYNAKLAR

Aktürk Y (2008). Sigaranın koroner kollateral gelişimine etkisi, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bursa.

Alboni S, Cervia D, Sugama S, Cont B (2010). Interleukin 18 in the CNS, *Journal of Neuroinflammation*, 29, 7-9.

Altınışik M (2008). Erişim: [<http://www.mustafaaltinisik.org.uk/67-shmyo-203-13.ppt>] Erişim Tarihi: 15.10.2012.

Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, Oberhauser V, Wessels S, Orth SR, Gross ML, Koch A, Bielenberg GW, Van Kats JP, Ehmke H, Mall G, Ritz E (2000). Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats, *J Am Soc Nephrol*, 11, 1469-78.

Anonim (2012). <http://hastaneciyiz.blogspot.com/2011/01/bobrek-sistemi-bobreg-in-anatomisi-ve.html>. Erişim tarihi: 03.12.2012.

Ariarajah N, Gerstel E, Martin PY, Ponte B (2011). Biomarkers in acute kidney injury: an update, *Rev Med issue*, 7, 490-4.

Aronow WS, Dendinger J, Rokaw SN (1971). Heart rate and carbonmonoxide level after smoking high-, low-, and non-nicotine cigarettes A study in male patients with angina pectoris, *Ann Intern Med*, 74, 697-702.

Aşut Ö (1993). Hekim ve Sigara, *Türk Tabipleri Birliği Yayını*, Ankara.

Aysel S (2006). Kronik sigara içiminin miyokard performans indeksi ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Manisa.

Babalık M (2007). Çevresel sigara dumanının vokal kordlar üzerine etkilerinin sıçanlarda histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemle araştırılması (deneysel çalışma), Sağlık Bakanlığı İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Balahoroğlu R (2005). Deneysel olarak farelerde oluşturulan karaciğer ve böbrek toksisitesinde N-asetilsistein, melatonin ve C vitamininin koruyucu etkilerinin araştırılması, YYÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van.

Baptista MZ, Altundag K, Akyurek S, Altundag O (2006). Tobacco smoking and breast cancer, *Breast J*, 12, 396-397.

Barnoya J, Glantz SA (2005). Cardiovascular effects of second hand smoke: nearly as large as smoking, *Circulation*, 111, 2684-98.

Baylis C, Schmidt R (1996). The aging glomerulus, *Semin Nephrol*, 16, 265-76.

- Benck U, Clorius JH, Zuna I, Ritz E (1999). Renal hemodynamic changes during smoking. Effects of adrenoreceptor blockade, *Eur J Clin Invest*, 29, 1010-1018.
- Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P (2008). Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study, *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 665-73.
- Benowitz NL (1996). Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure, *Epidemiol Rev*, 18, 188-204.
- Benowitz NL, Chan K, Denaro CP, Jacob P (1991). Stable isotope studies of nicotine kinetics and bioavailability, *Clin Pharmacol Ther*, 50, 286-93.
- Benowitz NL, Dains KM, Dempsey D, Herrera B, Yu L, Jacob P (2009). Urine nicotine metabolite concentrations in relation to plasma cotinine during low-level nicotine exposure, *Nicotine Tob Res*, 11, 954-60.
- Berne RM, Levy MN (2000). Elements of renal function. In: Berne RM, Levy MN, eds Principles of physiology, 3rd ed. Mosby, 408-421.
- Bilir N (2007). Tütün ve kanser ilişkisi ülkemiz açısından önemi, Hacettepe Üniversitesi, Halk Sağlığı Enstitüsü, Ankara.
- Bilir N (2009). Dünyada ve Türkiye’de tütünle mücadele, Hacettepe Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.
- Bilir N, Aslan D (2006). Sigara dumanından pasif etkilenim ne kadar zararlı? *Sted*, 15, 9.
- Bilir N, Telatar TG, Yıldız AN (2005). Sigarasız işyeri. TC. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Hacettepe Ün. ÇASGEM, Yayın No:26.
- Black HR, Zeevi GR, Silten RM, Walker Smith GJ (1983). Effect of heavy cigarette smoking on renal and myocardial arterioles, *Nephron*, 34, 173-179.
- Blann AD, McCollum CN (1993). Adverse influence of cigarette smoking on the endothelium, *Thrombosis and Haemostasis*, 70, 707-711.
- Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, Buemi M (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease, *Am J Nephrol*, 27, 373-8.
- Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M (2008). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage, *Am J Kidney Dis*, 52, 595-605.
- Borch-Johnsen K, Nissen H, Henriksen E, Kreiner S, Salling N, Deckert T, Nerup J (1987). The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark: 1. Long-term survival with and without late diabetic complications, *Diabet Med*, 4,

201-210.

Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, Matarazzo JD (1983). Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families: enhancement of hyperlipidemia and depression of high-density lipoprotein, *Am J Cardiol*, 1, 52, 675-80.

Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, Passo MH, Witte D, Grom A, Mishra J, Devarajan P (2006). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 54, 2577-84.

Camejo G, Acquatella H, Lalaguna F (1980). The interaction of low density lipoproteins with arterial proteoglycans. An additional risk factor? *Atherosclerosis*, 36, 55-65.

Cerit M (2010). Maraş otu ve sigara kullanımının sağlıklı erkeklerde böbrek fonksiyonlarına etkisi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş.

Champe PC, Harvey RA (1997). Biyokimya. 2. baskı, Editör Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW (1994). Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease, *Journal of American Society of Nephrology*, 5, 1349-1354.

Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, Hamman RE (1991). Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes, *JAMA*, 265, 614-617.

Christiansen JS (1978). Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 1, 146-149.

Chuahirun T, Khanna A, Kimball K, Wesson DE (2003). Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes, *Am J Kidney Dis*, 41, 13-21 (Abstract).

Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, Seipel T, Khanna A, Harrist RB, Wesson DE (2004). Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes, *Am J Med Sci*, 327, 57-67 (Abstract).

Cigremis Y, Turkoz Y, Akgoz M, Sozmen M (2004). The effects of chronic exposure to ethanol and cigarette smoke on the level of reduced glutathione and malondialdehyde in rat kidney, *Urol Res*, 32, 213-218.

Cooper RG (2006). Effect of tobacco smoking on renal function, *Indian J Med Res*, 124, 261-268.

Cowland JB, Borregaard N (1997). Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans, *Genomics*, 45, 17–23.

Cross CE, Traber M, Eiserich J, Van Der Vliet A (1999). Micronutrient antioxidants and smoking, *Br Med Bull*, 55, 691-704.

Culhacı N, Meteöğlu İ, Dünder M, Koçak İ (2005). Histopathological evaluation of renal vascular changes in rats exposed to passive smoking, *Pathology Oncology Research*, 11, 121–12.

Czekaj P, Palasz A, Lebda-Wyborny T, Nowaczyk-Dura G, Karczewska W, Florek E, Kaminski M (2002). Morphological changes in lungs, placenta, liver and kidneys of pregnant rats exposed to cigarette smoke, *Int Arch Occup Environ Health*, 75, 27–35.

Çakır H (2011). Uzun süreli sigara kullanımının sistemik ve renal vasküler fonksiyonlara etkisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Edirne.

Daisey JM, Mahanama KR, Hodgson AT (1998). Toxic volatile organic compounds in simulated environmental tobacco smoke: emission factors for exposure assessment, *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 8, 313-34.

Devarajan P (2008). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: An emerging troponin for kidney injury, *Nephrol Dial Transplant*, 23, 3737-43.

Diamond JR (1991). Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis, *Kidney Int Suppl*, 31, 29-34.

Doll R (1996). Cancers weakly related to smoking, *Br Med Bull*, 52, 35-49.

Dostbil Z (2006). Üreteropelvik obstrüksiyon şüphesi bulunan çocuklarda pelvikalisyel staz ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkinin 99mTc-mag3 sintigrafisi ile değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Uzmanlık Tezi, Konya.

Dülger H, Dönder A, Şekeroğlu MR, Erkoç R, Özbay B (2011). Investigation of the relationship between serum levels of cotinine and the renal function in active and passive smokers, *Ren Fail*, 33, 475-9.

Dünder M, Kocak I, Culhacı N (2004). Effects of long term passive smoking on the diameter of glomeruli in rats: histopathological evaluation, *Nephrology*, 9, 53–57.

Ejerblad E, Foreğ CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, McLaughlin JK, Nyren O (2004). Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study, *J. Am. Soc. Nephrol*, 15, 2178–2185.

- El Housseini Y, Phan O, Burnier M, Vogt B (2009). Smoking and kidney, *Revue medical issue*, 25, 5,457-8,460-2 (Abstract).
- Emori T, Hirata Y, Ohta K, Shichiri M, Marumo F (1989). Secretory mechanism of immunoreactive endothelin in cultured bovine endothelial cells, *Biochem Biophys Res Commun*, 14, 160, 93-100.
- FeIs LM (1999). Risk assesment of nephrotoxicity of cadmium, *Ren Fail*, 21, 275-281.
- Flynn FV (1990). Assesment of renal function: Selected developments, *Clin. Biochemistry*, 23, 49-54.
- Gambaro G, Baggio B (1996). Glycosaminoglycans: a new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease, *Nephrol Dial Transplant*, 11, 762-4.
- Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, Dangelo A, Fedele D, Favaro S (2001). Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Nutr Metab*, 14, 337–342.
- Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, Casara D, Saladini G, Del Prete D, Bertaglia G, Masiero M, Checchetto S, Baggio B (1998). Renal impairment in chronic cigarette smokers, *Journal of American Society of Nephrology*, 9, 562–567.
- Gauer S, Sichler O, Obermüller N, Holzmann Y, Kiss E, Sobkowiak E, Pfeilschifter J, Geiger H, Mühl H, Hauser IA (2007). IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney, *Kidney International*, 72, 1081-7.
- Giasson J, Li GH, Chen Y (2011). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a new biomarker for non-acute kidney injury (AKI) diseases, *Inflamm Allergy Drug Targets*, 10, 272-82.
- Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (1980). Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics 6th. Ed. New York; Mac Millan Publishing Co, 558.
- Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (1980). Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. 6 th. Ed. New York; Mac Millan Publishing Co, 213.
- Goetz FC, Jacobs DR, Jr Chavers B, Roel J, Yelle M, Sprafka JM (1997). Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota, A prospective study, *Am J Epidemiol*, 145, 91-102.
- Golding Jf, In Gibson GJ, Geddes DM, Cosabel U, Sterk PJ, Corrin B (2003). Respiratory Medicine, 3rd revised ed. United Kingdom, Saunders, p. 445-60.

Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G (1994). Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans, *Circulation*, 90, 248-53.

Guyton AC, Hall JE (1996). Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Saunders, 321.

Gül BC (2007). Kontrast nefropatisinin erken tanısında üriner interlökin-18 atılımının tanısal önemi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bursa.

Güneş H (2012). Ratlarda oluşturulan deneysel rabdomiyolize ikincil “akut böbrek hasarı”nın erken dönem tanısında “serum kreatinin” ve serum “neutrophil gelatinase-associated lipocalin” değerlerinin karşılaştırılması, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir.

Haass M, Kübler W (1997). Nicotine and sympathetic neurotransmission, *Cardiovasc Drugs Ther*, 10, 657-65.

Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Caces E, Nivet H, Lebranchu Y, Tichet J (2000). Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population, *Kidney Int*, 58, 1285-1292.

Hansen HP, Rossing K, Jacobsen P, Jensen BR, Parving HH (1996). The acute effect of smoking on systemic haemodynamics, kidney and endothelial functions in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria, *Scand J Clin Lab Invest*, 56, 393-399.

Hansen KW, Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE (1994). Night blood pressure and cigarette smoking: disparate association in healthy subjects and diabetic patients, *Blood Press*, 3, 381-8.

Hasbay BB (2010). Renal hücreli karsinomlarda claudin ekspresyonunun tanısal ve prognostik önemi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana.

Hastürk S, Yüksel M (2000). Akciğer kanserinin palyatif tedavisinde güncel yaklaşımlar, Akciğer kanseri, *İstanbul Bilmedya Grup Yayınevi*, p. 339-50.

Hawkins R (2011). New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome Korean, *J Lab Med*, 31, 72-80.

Hays AM, Srinivasan D, Witten ML, Carter DE, Lantz RC (2006). Arsenic and cigarette smoke synergistically increase DNA oxidation in the lung, *Toxicol Pathol*, 34, 396-404.

Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, Grayson RF, London ED (1993). Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking,

Drug Alcohol Depend, 33, 23-9.

Herget-Rosenthal S (2005). One step forward in the early detection of acute renal failure, *Lancet*, 365, 1205-6.

Hogan SL, Vupputuri S, Guo X, Cai J, Colindres RE, Heiss G, Coresh J (2007). Association of cigarette smoking with albuminuria in the United States: the third National Health and Nutrition Examination Survey, *Ren Fail*, 29, 133-42.

Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL (2005). Metabolism and disposition kinetics of nicotine, *Pharmacol Rev*, 57, 79-1157.

Humphries DE, Lee SL, Fanburg BL, Silbert JE (1986). Effects of hypoxia and hyperoxia on proteoglycan production by bovine pulmonary artery endothelial cells, *J Cell Physiol*, 126, 249-53.

Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M (2008). Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men, *Hypertens Res*, 31, 485-492 (Abstract).

Janssen WM, Hillege H, Pinto-Sietsma SJ, Bak AA, de Zeeuw D, de Jong PE (2000). Low levels of urinary albumin excretion are associated with cardiovascular risk factors in the general population, *Clin Chem Lab Med*, 38, 1107-1110.

Jones-Burton C, Vessal G, Brown J, Dowling TC, Fink JC (2007). Urinary cotinine as an objective measure of cigarette smoking in chronic kidney disease, *Nephrol Dial Transplant*, 22, 1950-4.

Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO (1998). Temel Histoloji s.359-373.

Kabalin JN (2005). Retroperiton, böbrek ve üreterlerin cerrahi anatomisi (Çeviri: Dr. Metin Sevük) Anafarta MK, Yaman MÖ (editörler), Campbell üroloji, 8. baskı, Güneş Kitapevi, 3-40.

Kalfaoğlu ME (2009). Kronik sigara içicisi 20-40 yaş arası sağlıklı popülasyonda sigaranın toplam beyin kan akım hacmine etkisinin doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu.

Karlıkaya C (2006). Tütüne bağlı hastalıklar ve tütünün kontrolü, *Türk Toraks Dergisi*, 176-189.

Karlıkaya C, Öztuna F, Aytemur Solak Z, Özkan M, Örsel O (2006). Tütün Kontrolü, *Toraks Dergisi*, 7, 51-64.

Kayaalp O (2002). Nikotin ve ganglionları stimüle eden diğer ilaçlar, ganglion bloke edici ilaçlar, Tıbbi Farmakoloji, Onuncu baskı, Ankara: *Hacettepe Tas*, 1141-1150.

Kayaalp SO (1998). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Ankara, *Hacettepe*

Taş Yayınevi, 2, 289-290.

Kılıç M (2011). Sigaraya Maruz Kalan Pasif İçici Durumundaki Çocuklarda Kotinin Düzeyi İle Dna Hasarının Değerlendirilmesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa.

Kind PRN (1982). N-acetyl- β -D-glukosaminidase in urine of patients with renal disease and surgery, *Clin Chim Acta*, 119, 89-97.

Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J (1996). Blood pressure and end-stage renal disease in men, *N Engl J Med*, 334, 13–18.

Kleszczewska E, Buraczyk M, Lisowski P (2005). Long-term smoke-cadmium concentration in smokers seniors with stable coronary artery disease scheduled for coronary artery bypass grafting (CABG), *Przegl Lek*, 62, 1067-1071.

Kurku H (2009). Tükürük ve serum total antioksidan kapasitesine sigara içmenin akut ve kronik etkisi, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale.

Kuruş M, Ugras M, Esrefoglu M (2009). Effect of resveratrol on tubular damage and interstitial fibrosis in kidneys of rats exposed to cigarette smoke, *Toxicol Ind Health*, 25, 539-44.

Larson PS, Silvette H (1975). Tobacco-experimental and clinical studies, supplement III. 1.st ed. Baltimore; The Williams & Wilkins Co,71-75.

Leslie JA, Meldrum KK (2008). The role of interleukin-18 in renal injury, *J Surg Res*, 145, 170-5.

Lhotta K, Rumpelt HJ, Konig P, Mayer G, Kronenberg F (2002). Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies, *Kidney Int*, 61, 648–654.

Mackay J, Eriksen M (2002). The Tobacco Atlas. World Health Organization, Part One 6, *Cigarette consumption*, 30-31.

Maeda I, Hayashi T, Sato KK, Koh H, Harita N, Nakamura Y, Endo G, Kambe H, Fukuda K (2011). Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men, *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 2462-9.

Manfredi MA, Zurakowski D, Rufo PA, Walker TR, Fox VL, Moses MA (2008). Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease, *Inflamm Bowel Dis*, 14, 1091-6.

Marakoğlu K, Sezer RE (2003). Sivas'ta gebelikte sigara kullanımı, *CÜ Tıp Fak Derg*, 25, 157-164.

- Markovich D, James KM (1999). Heavy metals mercury, cadmium and chromium inhibit the activity of the mammalian liver and kidney sulfate transporter Sat-1, *Toxicol Appl Pharmacol*, 154, 181-187.
- Massy ZA, Keane WF (1996). Pathogenesis of atherosclerosis, *Semin Nephrol*, 16, 12-20.
- Matsumoto N, Ishimura E, Taniwaki H, Emoto M, Shoji T, Kawagishi T, Inaba M, Nishizawa Y (2002). Smoking and proteinuria impair vasodilatory response of intra renal arteries to nitroglycerine in patients with type 2 diabetes mellitus, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17, 608-613.
- Matt GE, Quintana PJ, Liles S, Hovell MF, Zakarian JM, Jacob P 3rd, Benowitz NL (2006). Evaluation of urinary trans-3'-hydroxycotinine as a biomarker of children's environmental tobacco smoke exposure, *Biomarkers*, 11, 507-23.
- Matt GE, Wahlgren DR, Hovell MF, Zakarian JM, Bernert JT, Meltzer SB, Pirkle JL, Caudill S (1999). Measuring environmental tobacco smoke exposure in infants and young children through urine cotinine and memory based parental reports: Empirical findings and discussion, *Tob Contol*, 8, 282- 289.
- McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Schuman LM, Mehl ES, Fraumeni JF, Jr (1984). A population-based case-control study of renal cell carcinoma, *Journal of National Cancer Institute*, 72, 275-284.
- Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, Schrier RW, Edelstein CL (2001). Impaired IL-18 processing protects caspase-1 deficient mice from ischemic acute renal failure, *J Clin Invest*, 107, 1145-1152.
- Mercado C, Jaimes EA (2007). Cigarette smoking as a risk factor for atherosclerosis and renal disease: novel pathogenic insights, *Current Hypertension Reports*, 9, 66-72.
- Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L, Reljic Z, Davicevic Z (1999). Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure, *Clin Nephrol*, 51, 233-41.
- Mimran A, Ribstein J, Du Cailar G (1999). Microalbuminuria in essential hypertension, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 8, 359-363.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J (2005). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery, *Lancet*, 365, 1231-8.
- Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P (2003). Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury, *J Am Soc Nephrol*, 14, 2534-43.
- Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen

X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D Agati V, Devarajan P, Barasch J (2005). Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury, *Clin Invest*, 115, 610-21.

Mortada WI, Sobh MA, El-Defrawy MM (2004). The exposure to cadmium, lead and mercury from smoking and its impact on renal integrity, *Med Sci Monit*, 10, 112-116.

Nasr MA, El-Gowilly SM, El-Mas MM (2010). Comparable renovascular protective effects of moxonidine and simvastatin in rats exposed to cigarette smoke, *Vascul Pharmacol*, 53, 53-60.

Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J (2008). Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury, *Ann Intern Med*, 148, 810-9.

Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, Hamaoka K (2010). Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in children with chronic renal diseases, *Pediatrics International*, 52, 563-8.

Noborisaka Y, Ishizaki M, Nakata M, Yamada Y, Honda R, Yokoyama H, Miyao M, Tabata M (2012). Cigarette smoking, proteinuria, and renal function in middle-aged Japanese men from an occupational population, *Environ Health Prev Med*, 17, 147-56.

Noronha-Dutra AA, Epperlein MM, Woolf N (1993). Effect of cigarette smoking on cultured human endothelial cells, *Cardiovasc Res*, 27, 774-8.

Noyan T (2000). Tip-2 diabetik hastalarda N-asetil-beta-D-glukozaminidaz, beta-2 mikroglobulin ve retinol bağlayıcı globulinin idrar atılımı, YYÜ Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Uzmanlık Tezi, Van.

Obert DM, Hua P, Pilkertom ME, Feng W, Jaimes EA (2011). Environmental tobacco smoke furthers progression of diabetic nephropathy, *Am J Med Sci*, 341, 126-30.

Odoni G, Ogata H, Viedt C, Amann K, Ritz E, Orth SR (2002). Cigarette smoke condensate aggravates renal injury in the renal ablation model, *Kidney Int*, 61, 2090-2098.

Onat T, Emerk K, Sözmen EY (2006). İnsan Biyokimyası, *Palme Yayıncılık*, 2. Baskı, Ankara.

Orth SR (2000). Smoking-a renal risk factor, *Nephron*, 86, 12-26.

Orth SR, Hallan SI (2008). Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of

evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 226-36.

Orth SR, Ritz E (2002). The renal risks of smoking: an update, *Kidney Int*, 51, 1669-1677.

Orth SR, Viedt C, Ritz E (2001). Adverse effects of smoking in the renal patient, *Tohoku J Ex Med*, 194, 1-15.

Ostergaard K (1977). Cadmium and hypertension, *Lancet*, 1, 677-678.

Ozan E, Sonmez MF, Ozan S, Çolakoglu N, Yilmaz S, Kuloglu T (2007). Effects of melatonin and vitamin C on cigarette smoke-induced damage in the kidney, *Toxicology and Industrial Health*, 23, 479-485.

Özgünen T, Üstüdal M (1997). Hekimlikte biyokimya: Hangi test istenmeli? Barış Kitap evi. İstanbul, 188-189.

Özkürkçügil C, Yilmaz MY, Ozkan L, Kokturk S, Isken T (2011). Protective effects of pentoxifylline on cigarette smoking-induced renal tissue damage in rats, *Toxicol and Health*, 27, 335-40.

Özmen Demirkaya B (2004). Gebelikte sigara içiminin plasenta ve yeni doğan üzerine etkileri, İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Pamuk F (2000). Biyokimya, Gazi Kitabevi, Ankara, 450 s.

Parikh CR, Abraham E, Marek A, Edelstein CL (2005). Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit, *J Am Soc Nephrol*, 16, 3046-52.

Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL (2004). Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis, *Am J Kidney Dis*, 43, 405-414.

Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Edelstein CL, Devarajan P (2006). Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation, *Amerikan Journal of Transplantation*, 6, 1639-45.

Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum JL (1992). The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis, *Annu Rev Med*, 43, 219-25.

Pekmez H, Kuş İ, Çolakoğlu N, Özyurt H, Zararsız İ, Sarsılmaz M (2004). Sıçan testisinde sigara maruziyeti ile oluşan histolojik değişiklikler üzerine kafeik asit fenetil ester (CAPE)'in koruyucu etkisi, *SÜ Tıp Fak Derg*, 20, 1-5.

Pekmez H, Ögeturk M, Ozyurt H, Sonmez MF, Colakoglu N, Kus I (2010). Ameliorative effect of caffeic acid phenethyl ester on histopathological and biochemical changes induced by cigarette smoke in rat kidney, *Toxicol and Health*,

26, 175-82.

Pennemans V, De Winter LM, Munters E, Nawrot TS, Van Kerkhove E, Rigo JM, Reynders C, Dewitte H, Carleer R, Penders J, Swennen Q (2011). The association between urinary kidney injury molecule 1 and urinary cadmium in elderly during long-term, low-dose cadmium exposure: a pilot study, *Environ Health*, 5, 10-77.

Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, Moskowitz DW, Carmody SE (1995). Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients, *Hypertension*, 25, 587-594.

Perry MC, Kyle RA (1975). The clinical significance of Bench-Jones proteinuria, *Mayo Clin Prac*, 50, 234.

Pinon P, Kaski JC (2006). Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk: papp-a, lp-pla2, and cystatin c. new insights or redundant information? *Rev Esp Cardiol*, 59, 247-58.

Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE (2000). Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons, *Ann Intern Med*, 133, 585-591.

Price RG (1992). Measurement of N-acetyl- β -D-glukoseaminidases and its isoenzymes in urine methods and clinical applications, *Eur J Clin Biochem*, 30, 693-705.

Rahman I, Macnee W (1996). Role of oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases, *Free Radic Biol Med*, 21, 669-681.

Ramesh T, Sureka C, Bhuvana S, Hazeena Begum V (2010). *Sesbania grandiflora* diminishes oxidative stress and ameliorates antioxidant capacity in liver and kidney of rats exposed to cigarette smoke, *J Physiol Pharmacol*, 61, 467-76.

Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S (2006). Second hand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm, *European Heart Journal*, 27, 386-92.

Regalado M, Yang S, Wesson DE (2000). Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension, *Am J Kidney Dis*, 35, 687-694.

Ritz E, Benck U, Franek E, Keller C, Seyfarth M, Clorius J (1998). Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease, *Journal of American Society of Nephrology*, 9, 1798-1804.

Samuelsson O, Attman PO (2000). Is smoking a risk factor for progression of chronic renal failure? *Kidney Int*, 58, 2597.

- Sasco AJ, Secretan MB, Straif K (2004). Tobacco smoking and cancer: A brief review of recent epidemiological evidence, *Lung Cancer*, 45, 3-9.
- Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M (1994). Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy, *Diabetes Care*, 17, 126-131.
- Schiffel H, Lang SM, Fischer R (2002). Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease, *J Nephrol*, 15, 270-4.
- Schmidt A, Bunte A, Buddecke E (1987). Proliferation-dependent changes of proteoglycan metabolism in arterial smooth muscle cells, *Biol Chem Hoppe Seyler*, 368, 277-84.
- Sezer RE (2002). Dünyada ve Türkiye’de sigara tüketiminin eğilimleri, *Hipokrat Dergi*, 11, 56–63.
- Shakumary AL, Vijagummal PL (1997). Effect of nicotine on lipoprotein metabolism in rats, *Lipids*, 32, 311-315.
- Shemin D, Dworkin LD (2011). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for early acute kidney injury, *Crit Care Clin*, 27, 379-89.
- Silverman LM, Christenson RH (1994). Amino acids and proteins, In "Tietz Textbook of Clinical Chemistry", Ed. Burns CA, Ashwood ER, Saunders WB, second ed. London, 625-730.
- Singer BC, Hodgson AT, Guevarra KS, Hawley EL, Nazaroff WW (2002). Gas-phase organics in environmental tobacco smoke. 1. Effects of smoking rate, ventilation, and furnishing level on emission factors, *Environmental Science and Technology*, 36, 846-853.
- Smith ER, Zurakowski D, Saad A, Scott RM, Moses MA (2008). Urinary biomarkers predict brain tumor presence and response to therapy, *Clin Cancer Res*, 15, 14, 2378-86.
- Söylemez H (2006). Sigara dumanına maruz bırakılmış sıçanlarda resveratrolün testis dokusundaki antioksidan etkisinin araştırılması, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Malatya.
- Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D (2000). Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies, *Kidney Int*, 57, 2519-2526.
- Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM (2001). Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking, *Transplantation*, 71, 1752-1757.
- Sürmeli CD (2008). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi sigara bırakma polikliniğinde değerlendirilen olgular, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Uzmanlık

Tezi, Diyarbakır.

Sütçü R, Doğuç D, Aktürk O, Altuntaş O, Delibaş N (2006). Subkronik nikotin uygulamasının, ratlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi, *S.D.Ü. Tıp Fak Derg*, 13, 17-20.

Şahinli AS (2008). Sigara içen ve içmeyen gebelerin kord kanında oksidatif stres faktörleri ve iskemi modifiye albümin düzeylerinin değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya.

Telmer S, Christiansen JS, Andersen AR, Nerup J, Deckert T (1984). Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetics, *Acta Med Scand*, 215, 63-68.

Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC Jr, Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P (2006). Heart disease and stroke statistics-update: are port from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *Circulation*, 113, 85-151.

Thomson GW, Wilson NA, O'Dea D, Reid PJ, Howden-Chapman P (2002). Tobacco spending and children in low income households, *Tobacco Control*, 11, 372-5.

Uçaktürk SA (2011). Tip-1 diyabetli çocuklarda idrar NGAL ve KIM-1 düzeyleri böbrek hasarının erken belirteci olarak kullanılabilir mi? 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Samsun.

Ueyema K, Yokode M, Arai H, Nagano Y, Li ZX, Cho M, Kita T (1998). Cholesterol efflux of high-density lipoproteins is impaired by whole phase cigarette smoke extract through lipid peroxidation, *Free Radic Biol Med*, 24, 182-190.

USA (1992). Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC: EPA, (Publication EPA/600/6-90/006F) Erişim adresi: <http://www.epa.gov/smokefree/publications>.

Üzüm G, Diler AS, Ziylan YZ (1999). Kronik nikotin tedavisinin pentilentetrazol ile oluşturulan nöbetlerde kan beyin bariyeri permeabilitesi üzerine etkisi, *İÜ İst Tıp Fak Mecmuası*, 62, 257-263.

Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV (2006). Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury, *Am J Physiol Renal Physiol*, 290, 517-29.

Waanders F, van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJ, van Goor H (2010). Kidney injury molecule-1 in renal disease, *J Pathol*, 220, 7-16.

Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Okin PM, Papademetriou V, Mogensen CE, Borch-Johnsen K, Ibsen H (2002). Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The Life Study, *J Hypertension*, 20, 405-412.

Ward MM, Studenski S (1992). Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking, *Archives of Internal Medicine*, 152, 2082-2088.

Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, Chen SC, Qiu Y, Wang C, Li S, Vassalotti JA, Collins AJ (2008). CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004, *Am J Kidney Dis*, 5113-S20.

WHO (2000). Environmental Tobacco Smoke, Air Quality Guidelines-Second Edition. http://www.euro.who.int/document/aiaq/8_1ets.pdf.

Yamamoto Y, Ioyama E, Sofikitis N, Miyagawa I (1998). Effects of smoking on testicular function and fertilizing potential in rats, *Urol Res*, 26, 45-48.

Yıldırım F (2010). Sigara maruz kalan çocuklarda idrarda kotinin düzeyi ile total oksidan ve antioksidan kapasitelerin değerlendirilmesi, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa.

Yıldırım M (2011). Diyabetik hastaların böbrek fonksiyonlarının nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ile değerlendirilmesi, Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servis Şefliği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Yıldız L, Kılıç H (2000). Sigaranın klinik ve biyokimyasal etkileri, *T Klin Tıp Bilimleri*, 20, 306-12.

Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho B, Kim S (2009). The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population, *Hypertens Res*, 32, 214-9.

Yuan JM, Castelao JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK (1998) Tobacco use in relation to renal cell carcinoma, *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention*, 7, 429-433.

Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, Parikh CR, Goldstein SL (2007). Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study, *Critical Care*, 11, 84.

ÖZGEÇMİŞ

Ahmet DÖNDER, 1983 yılında Mardin’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Mardin’in Kızıltepe ilçesinde tamamladı. 2002 yılında girdiği Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2006 yılında mezun oldu. 2006 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitime başladı. 2009 yılında Yüksek Lisans mezunu oldu. 2009 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda Doktora eğitime başladı. Halen aynı Enstitüde eğitime devam etmektedir.

EKLER

T.C. YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmanın Adı	Sigara dumanı ile gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu sigaranın sonlanması ile düzelir mi?
Araştırmanın Yürütücüsü	Yrd. Doç. Dr. Ragıp BALAHAROĞLU
Yardımcı Araştırmacılar	Biyolog Ahmet DÖNDER
Kurumu	Tıp Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	12 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 40 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	
Başvuru Tarihi	22.09.2011

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/02-65	Tarih:29.03.2012
	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Yrd. Doç. Dr. Ragıp BALAHAROĞLU sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği /_oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL ÜYELERİ		
BAŞKAN VEKİLİ Prof. Dr. Murat DEMİREL		
Prof. Dr. Handan MERT	Prof. Dr. Abuzer TAŞ	Doç. Dr. Hasan ÜLKER
Doç. Dr. Mehmet KARACA	Doç. Dr. Faruk ŞEN ZENGİNGÜL	Doç. Dr. Ali İhsan ZENGİNGÜL
Doç. Dr. Fatma İLHAN	Doç. Dr. Nurettin CENGİZ	Yrd. Doç. Dr. Atilla DURMUŞ
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Yrd. Doç. Dr. Şükran SEVİMLİ	
Vet. Hekim Musa ÇETİN	Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	

*Bu form YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ

YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Sigara dumanı ile gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu sigaranın sonlanması ile düzelir mi ? Do renal dysfunction to cigarette smoking-induced improve with exposure termination?
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Ragıp BALAHOROĞLU Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Ahmet DÖNDER
Araştırmanın Başlama Tarihi / <i>Research Starting Date</i> : 30.05.2012	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / <i>Research Completion Date</i> : 10.02.2013	
Proje Süresi / <i>Total Time of Project</i> : 12 ay	
Proje No / <i>Project Number</i> : 2012-SBE-D005	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / <i>Funding institution(s) (if available)</i> : BAP	
Destek Şekli ve Miktarı / <i>Type and amount of funding</i> : 21.000,00 TL	
Karar: Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun 28 / 03 / 2013 tarih ve 2013/03 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Decision: <i>Final report of the research project detailed above was approved by Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 28 / 03 / 2013 (decision number 2013/03).</i>	
Başkan / Chair Prof. Dr. İdris TÜREL	
Üyeler / Members	
Prof. Dr. Murat DEMİREL	Prof. Dr. Duran BOLAT
Prof. Dr. Hasan ÜLKER	Doç. Dr. Fazıl ŞEN
Doç. Dr. Ali İhsan ZENGİNGÜL	Doç. Dr. Fatma İBİHAN
Doç. Dr. Siddık KESKİN	Yrd. Doç. Dr. Atilla DURMUŞ
Yrd. Doç. Dr. M. Fatih GARÇA	Yrd. Doç. Dr. Barış Atalay USLU
Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	Vet. Hekim Yıldray BAŞBUĞAN
Orhan SOFUOĞLU (Sivil Üye)	