

Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine bir Derleme ***A Review on Renal Ischemia and Reperfusion Injury***

¹Abdullah Ortadeveci, ²Semih ÖZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Çifteler, Eskişehir, Türkiye

Özet: Böbrek hastalıkları son yıllarda insanların yaşam kalitesini düşüren hastalık tipleri arasında önde gelenlerden birisidir. Özellikle iskemi-reperfüzyon tarafından indüklenen hasar, böbrekteki fonksiyon bozukluklarından kronik böbrek yetmezliğine kadar değişebilen sonuçlara yol açmaktadır. Sepsis, şok, hidronefroz, açık böbrek ameliyatları, parsiyel nefrektomi, renal transplantasyon veya renal tümörler için nefron koruyucu cerrahi girişimler gibi bir çok durum böbreklerde iskemik hasara sebep olabilir. Bu yüzden halen böbrekte iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak ve engellemek için pek çok çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmalarda iskeminin veya reperfüzyonun süresindeki değişikliklerden, tedavide etkili olabilecek ilaçların iskemi-reperfüzyon öncesi ya da sonrası kullanımlarına kadar pek çok yöntem denenerek sonuç elde edilmeye çalışılmaktadır. Biz bu çalışmada iskemi-reperfüzyon üzerine genel bir özet çıkarmaya çalıştık. Çünkü iskeminin başlangıcından akut ya da kronik hasarlar oluşuncaya kadar geçen süreçteki karmaşık hücrenel olayları tam olarak kavramak tedavide izlenilecek yöntemler hakkında bize yeni bakış açıları kazandırabilir.

Anahtar Kelimeler: iskemi, reperfüzyon, böbrek, hastalık.

Ortadeveci A. Öz S. 2017, Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine bir Derleme, *Osmangazi Tıp Dergisi* 2017, 39(3) 115-124 **Doi:** 10.20515/otd.

Abstract: Kidney disease is one of the outstanding types of diseases that have reduced the quality of life of people in recent years. In particular, damage induced by ischemia-reperfusion leads to varying results, ranging from renal dysfunction to chronic renal failure. Many conditions, such as sepsis, shock, hydronephrosis, open kidney surgery, partial nephrectomy, renal transplantation, or nephron-sparing surgical procedures for renal tumors, may cause ischemic injury in the kidneys. Therefore, many studies are currently under way to reduce and prevent ischemia-reperfusion injury in the kidney. In that studies, attempts have been made to try various methods from the changes of ischemia or reperfusion until the use before or after ischemia-reperfusion of medicines that may be effective in treatment. In this study, we tried to give a general overview of ischemia-reperfusion. Because we can fully understand the complex cellular events that take place from the onset of ischemia to the time of acute or chronic damage can give us new perspectives on the methods to be followed in therapy.

Keywords: ischemia, reperfusion, kidney, disease.

Ortadeveci A, Oz S. 2017, A Review on Renal Ischemia and Reperfusion Injury, *Osmangazi Journal of Medicine* 2017, 39(3)115-124 **Doi:** 10.20515/otd.

1. Giriş

İskemi organın bir kısmının ya da tamamının kanla beslenmesinin kesilmesine veya ciddi şekilde azalmasına bağlı olarak dokunun perfüzyonundaki yetersizlik sonucu dokuların ve organların oksijenden yoksun kalması olarak tanımlanır. Bu dokunun tekrar kanlanması olayına ise reperfüzyon denilir. İskemi-reperfüzyon (İR) sonrasında doku ya da organlarda ortaya çıkan hasar ise iskemireperfüzyon hasarı olarak adlandırılmaktadır. Böbrekte İR; ani kalp durması (sistemik hipoperfüzyon), şok, çapraz aortik klempleme gibi lokal renal hipoperfüzyona yol açacak cerrahi müdahaleler veya kısmi nefrektomi, transplantasyon gibi sebeplerden dolayı meydana gelebilir. İskemik dokunun hem hücresele rejenerasyonu hem de dokudaki toksik metabolitlerin temizlenmesi için kan akımının tekrar sağlanması gerekmektedir. Bu noktada dokunun reperfüzyonu gereklidir ama reperfüzyon sırasında çelişkili bir biçimde iskemi ile ortaya çıkan durumdan daha fazla bir hasar ortaya çıkmaktadır. İR hasarı reaktif oksijen türlerinin (ROT) ortaya çıkması, hücre apoptozis, nekroz, yangı hücrelerinin infiltrasyonu ve doku hasarına yol açan aktif mediyatörlerin salınımını da kapsayan bir dizi hücresele olayı takiben ortaya çıkar. Halen böbrek İR hasarında etkili olan mekanizmalar kesin olarak çözülebilmemiş değildir.

İskemi Periyodu

İskemi sırasında organa kan akışı azalacak ve bu azalmaya bağlı olarak oksijen ve besinlerin getirilmesinin yanında atık ürünlerin uzaklaştırılmasında da bazı aksamalar meydana gelecektir. İskeminin süresi ve şiddetine bağlı olarak organ ya tamamen iyileşecek ya da kritik iskemi süresi aşılr aşılmaz hasara uğrayacaktır. İnsanlarda kritik

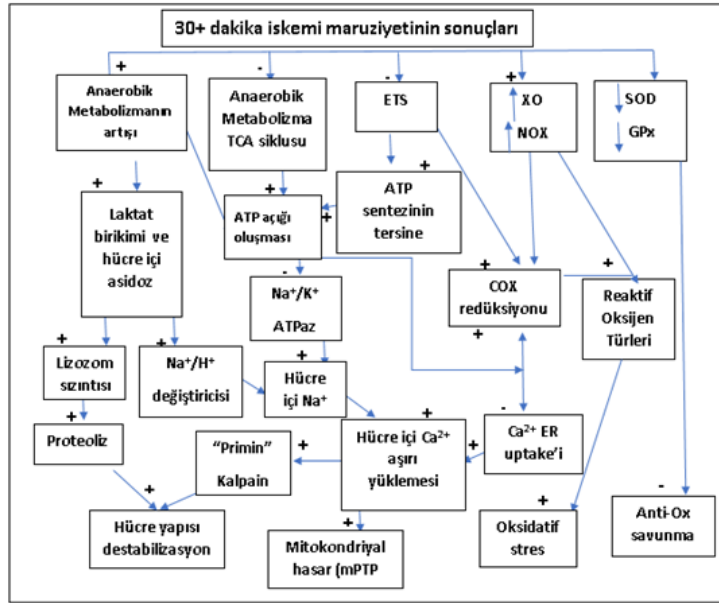
laktat bağımlı ATP üretimi kan akışı tarafından götürülemeyecek kadar laktatın hücre içinin yanı sıra hücreler arasında da birikimine sebep olur ve hücre içi asidoza yol açar. Hem hücre içi pH'nın hemde ATP seviyelerinin düşmesi: I) Lizozom membranını destabilize edecek ki bu durumda hücre yapısının bozulmasına yol açarak çeşitli hidrolazlar sızacaktır [6]; II) iyonik pompaları, özelliklede Na^+/K^+ ATPaz'ı inhibe edecek [7,8], bu yolla elektrolit

iskemi süresi, vücut sıcaklığında beyin için olan birkaç dakikadan böbrek için olan 30 dakikaya kadar değişebilmektedir [1]. İskemi tarafından indüklenen ilk değişiklik azalmış oksijen sevkiyatı ile ilişkilidir. Azalmış O_2 seviyesi aerobikten (TCA siklusu ile 1 molekül glikozdan 36 molekül ATP üretimi) anaerobik glikoz metabolizmasına (Laktat sentezi ile 1 molekül glikozdan 2 molekül ATP üretimi) geçişe sebep olacaktır [2]. ATP üretimi azaldığı halde kullanımının devamı AMP ve adenozin birikimine yol açar. Adenozin ise hücre dışına diffuze olduktan sonra parçalanarak hipoksantine dönüşür. Yani iskemi sonrasında dokuda ATP'nin yıkımlanması ksantin ve hipoksantin birikiminin yanı sıra ksantin dehidrojenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne de sebep olur. Normalde hipoksantin metabolize olarak ürik asite dönüşür ve burada elektron alıcısı NAD^+ 'dır (nikotinamid adenin dinükleotid'in okside formu) [3]. Fakat iskemiden kaynaklı oksijen azlığı nedeniyle KDH, KO'a dönüştüğünden hipoksantin KO tarafından ürik asite dönüştürülür ve buradaki elektron alıcısı moleküler oksijendir [4].

Aerobik metabolizmanın sürdürülememesi sonucu kullanılmaya başlayan anaerobik metabolizma aerobik dokuların oksijen talebini karşılamak için yetersizdir ve oksijen eksikliği elektron transfer zincirinin inhibisyonu ile sağlanan mitokondriyal membran potansiyelini korumak için ATP sentaz F_1F_0 'ın tersine dönmesiyle (ATP'yi sentezlemek yerine hidrolize ederek) mitokondrilerde ATP tüketimini daha da artırır [5]. Bu yüzden hücre içi ATP seviyesi hızlıca düşecektir ve bu düşüş doğrudan iskemi süreciyle bağlantılıdır. Buna ilaveten, homeostazisini bozarak yoğun Na^+ iyonu ve su girişi olacak ve ödeme yol açacaktır [2] (Şekil. 1). Hücre içi sodyum seviyesi protonu hücre dışına Na^+ iyonunu hücre içine alan Na^+/H^+ değiştiricisinin aksiyonuyla daha da artırılır bu da hücre içi pH'yı düzeltmek için bir girişimdir [9] (Şekil. 1). Na^+ iyonları hücre içinde toplandıkça $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ antiportu Ca^{2+} 'yı hücre dışına pompalamayı bırakır ve ters yönde çalışmaya başlar. Hücre içi Ca^{2+}

seviyesi, ATP kaybindan dolayı Ca^{2+} 'nın alınımıyla daha da artırılır [10]. Bu fenomenlerin hepsi birlikte, iskemik faz sırasında düşük pH seviyesi tarafından inhibe edilen ama reperfüzyondaki pH normalizasyonu ile aktive olacak olan calpain gibi kalsiyum bağımlı proteazların aktivasyonlarını ateşleyerek bir kalsiyum aşırı yüklemesi ortaya çıkarır [11]. Artmış hücre içi Na^+ ve Ca^{2+} seviyeleri kalsiyum aşırı yüklemesine yol açarak mitokondriyal Ca^{2+} 'u mitokondriyal matrikste alikoymalarına sebep olur. Mitokondriyal kalsiyum aşırı yüklemesi sitokrom c'nin mitokondriyal iç membrandan uzaklaştırılmasını artırarak iskemi sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimine doğrudan müdahil olur. Bu durum 2 aşamalı mitokondriyal geçiş porlarının (mPTP) açılmasındaki sitokrom c salınımı sürecinin ilk basamağıdır [12]. Fizyolojik pH'da aşırı mitokondriyal kalsiyum mPTP açılımla, hücre ölümü ve apoptozis ile bağlantılı bir olaydır [13]. İskemi sırasında Ca^{2+} indüklü mPTP açılması düşük hücre içi pH tarafından engellenir ama bu reperfüzyona bağlı olarak pH değerleri normale döndüğü zaman meydana gelecektir [13]. İskemi ve Ca^{2+} aşırı yüklenmesi mPTP'yi açılmaya karşı hassaslaştırır (Şekil 1).

endoplazmik retikulumun içerisine geri Hipoksi sırasında, reperfüzyon sonrasında kıyasla düşük miktarda reaktif oksijen türleri (ROT) üretilir. Hipoksi esnasında; (i) sitokromların redoks redüksiyonunun onların oksijen'e doğrudan elektron transferi (sızma) yapılmasına olanak sağlamasıyla [14]; (ii) tetrahidrobiopterin ve oksijen varlığında NO üretmek için arjinin'i redükte eden nitrik oksit (NO) sentezi ayırmasıyla [15]; (iii) Ksantin oksidaz ve NADPH aktivasyonlarıyla ROT üretilir [16]. Oksidatif stres ayrıca süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesindeki hipoksiye bağlı azalmayla da artırılır [16,17]. Tüm bunlara rağmen iskemi sırasında reperfüzyon sonrasında gözlenen kıyasla çok az hücre kaybı vardır (In vitro iskeminin uygulanmasından 1 ve 4 saat sonra kardiyomyositlerin sırasıyla %4 ve %17'si canlılığını yitirdiği, kıyaslanacak olursa 1 saatlik iskemiye takiben 3 saatlik reperfüzyon sonrasında canlılığını yitirme oranının %73 olduğu bildirilmiştir) [18].



Şekil.1 İskeminin sonuçları. Chatauret, N., Badet, L., Barrou, B., & Hauet, T. (2014)'ten faydalanılmıştır [19].

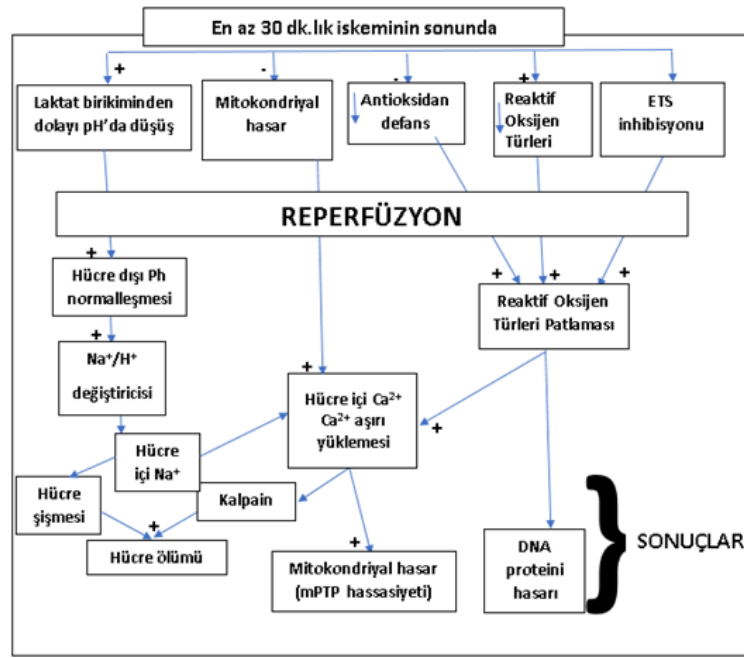
Reperfüzyon periyodu

Kan akışının restore edilmesine bağlı olarak, ekstrasellüler yıkanmayla oksijen seviyeleri hızlı bir şekilde yükselir ve ekstrasellüler pH hızlı bir şekilde normalize edilir. Çelişkili bir biçimde normaliteye olan bu hızlı dönüşler iskemiye maruz kalan hücreler için zararlıdır. Yukarıda da bahsedildiği üzere iskemi sonunda hücreler, düşük hücre içi pH, kalsiyumun indüklemiş olduğu bir mitokondriyal hasar (mPTP hassasiyeti), antioksidan savunmanın düşük regülasyonu ve elektron transfer zincirinin sitokrom C kompleks IV'ün inhibisyonu durumundadır (Şekil 2). Organ reperfüze edildiği zaman hücre dışı pH'nın fizyolojik değerlere ani dönüşü, birden Na⁺/H⁺ değişimini ve yoğun Na⁺ akımını tetikleyen ve plazma membranı boyunca uzanan H⁺ gradyanı oluşturur [10]. Hücre içi sodyum içeriğinin bu ilave artışı iskemi sırasında mPTP'lerin açılması ve kalpainlerin aktivasyonuna çoktan hazır ettiği sitoplazmik ve mitokondriyal kalsiyum aşırı yüklenmesinin devam etmesine yol açarak Na⁺/Ca⁺ değiştiricisini ters çevirecektir. Hücre içi pH'nın reperfüzyona bağlı normalleşmesi kalpainleri aktive edecektir ve mPTP'nin açılışına iştirak edecektir (Bkz. Alt kısım). Kalpainler aktive olduğu zaman yapısal bozukluklar, mitokondriyal disfonksiyon ve değişmiş kalsiyum işlenmesine yol açarak proteinleri hedef alırlar [11]. En nihayetinde kalpainlerin aktivasyonu hücre ölümüne yol açar.

Normoksiye hızlı dönüş iskemi sırasında gerçekleşen kompleks IV'ün ATP inhibisyonunda kayıp [20] ve antioksidan savunmada redüksiyonla [16,17] ilgili olarak

büyük bir ROT patlamasına yol açacaktır. ROT membran, lipid ve DNA gibi makromoleküllere zarar verecektir. Bununla birlikte, ROT patlaması ve yüksek mitokondriyal kalsiyum içeriği iç mitokondriyal membranda bir por oluşturarak mPTP açılmasını tetikleyecektir [1]. Bu por, dış mitokondriyal membranda rupturu indükleyecek olan şişmeye sebep olan su ve çözücünün (<1.5 kDa) mitokondriyal matrikse girmesine olanak sağlar [13]. Bu rupturla sitokrom C salınır ve pro-apoptotik kaspaz 3'ün aktive edildiği yer olan sitozola yayılır [2]. mPTP'nin açılması ATP sentaz itici gücünü ortadan kaldırarak iç membranın her iki tarafındaki Na⁺ konsantrasyonunu eşitler [21].

Bir kez açıldığında mPTP bir dizi bağımsız ve fazlalık mekanizmalar yoluyla hızlı hücre ölümüne yol açar (apoptozis, nekroz ve otofaji). Apoptozis veya programlı hücre ölümü; ATP gerektirir ve yangıyı indüklemeksizin tam bir hücrel eliminasyona yol açarken, nekroz; hücrenin şişmesi, plazma membranının bozulması ve yangıya yol açan hücre içi komponentlerin sızdırılması tarafından düzenlenir [22]. Otofaji ise hücre içi kümelerin ve organellerin toptan uzaklaştırılmasının mekanizmasıdır ve besin kısıtlaması olan şartlar altında enerji üretici substratlar sağlar [23]. İskemi sırasındaki otofaji aktivasyonu kalbi koruyorken, reperfüzyondan sonra ise zararlı gibi gözükmemektedir [24]. IR sonrası apoptozisin görülme oranı nekrozunkinden daha düşüktür ve post-iskemik hücrelerde görülen hücre ölümü yolağı onların reperfüzyon sonrasındaki enerji durumlarına bağlıymış gibi görünmektedir [25].



Şekil.2 İskemi ve Reperfüzyonun sonuçları. Chatauret, N., Badet, L., Barrou, B., & Hauet, T. (2014)'ten faydalanılmıştır [19].

2. Tartışma

İskemi-reperfüzyon hasarının fizyopatolojisi ile alakalı çok farklı faktörler öne sürülmüştür. Bunlar birbiriyle de yoğun şekilde bağlantılı olan bir dizi hücrel ve humoral olaylardır. Bunların bazıları aşağıdaki başlıklar altında belirtilmiştir.

Böbrek'te iskemi-reperfüzyonun hücrel ve dokusal bazda etkileri

Daha öncede bahsedildiği üzere tüm hücreler hipoksik şartlara karşı bir yanıt verirler, fakat bu hücreler oksijen eksikliğine aynı derecede hassasiyete sahip değildir. Bu yüzden IR'a karşı organa spesifik bir hassasiyet vardır [1]. Bu durum ayrıca aynı organ içerisinde de geçerlidir. Bazı hücreler diğerlerine kıyasla hipoksiye karşı daha fazla dayanıklı olabilirler. Böbrek tübül epitelyal hücrelerin çoklu tipleri, glomeruler hücreler ve intersitisyel hücreler gibi 26'dan fazla farklı tip hücreden oluşmuştur [26]. Endotelyal hücrelerin farklı alt tiplerini kapsamadığından dolayı bu sayı azdır. IR hasarına karışan esas böbrek hücre tipleri endotelyal hücreler ve tübül epitelyal hücrelerdir.

Endotelyal hücreler

Endotelyal hücreler apoptozisin indüklenmesiyle alakalı hem sıcak hem soğuk iskemiye karşı çok hassastırlar [27]. Soğuk kendisi endotelyal hücre apoptozisini indükleyebilir [28]. Bu yüzden endotelyal hücreler bütün organ iskemi ve reperfüzyonu sırasında ki hasara maruz kalan ilk hücre tipidir, karaciğer [29] veya akciğerde [30] gözlendiği gibi kısmi denudasyona (çıplaklaşma-aşınma) yol açar. Buna ilaveten IR vazokonstriksiyon ve yanında hipoksi tarafından düzenlenen vazoaktif genlerin ekspresyonu gibi bir dizi endotelyum-bağımlı etkilere sebep olur [31]. Bu genlerin ekspresyonlarındaki modifikasyonlar organın iyileşmesini ve iskemi sonrasındaki sonuçları doğrudan etkiler.

Epitelyal hücreler

Renal parankimal oksijenizasyon en yüksek seviye korteks, orta seviye medulla ve en düşük seviye papillalar olarak derecelendirilmiştir [30]. Sonuç olarak, her bir böbrek alanındaki epitelyal hücreler, onların kendi mikro ortamlarındaki oksijenizasyon seviyesinde görevlerini yerine getirmek için en

iyi şekilde uyum sağlarlar [31]. Renal epitelyal hücrelerin laktat sentezleme kapasitesi bir sıçan nefronunda homojen değildir, laktat üretimi sadece distal segmentlerde yapılır, proksimal tübüllerde yapılmaz [32]. Kortikal epitelyal hücreler esas olarak kısa ve uzun zincirli yağ asitlerinin, laktatın, ketonların ve aminoasitlerin O₂ bağımlı metabolizmalarını kullanırlar. Medulla'nın dış tarafındaki hücreler süksinatı metabolize ederler ve oksijen seviyesi düştüğü zaman bu hücreler O₂ bağımlı laktat ve glikoz metabolizmalarına geçebilir [19]. İç medulla ise ağırlıklı olarak anaerobik glikolizis yoluyla ATP üretmek için glikozu kullanır. Bu yüzden renal epitelyal hücrelerin iskemiye karşı hassasiyeti onların böbrek içerisindeki yerleşimlerine bağlıdır [31]. Dış korteks yüksek bir O₂ rezervine sahiptir ve bu yüzden, eğer iskemi süresi kısa olursa bu bölgedeki hücreler nispeten korunur. Dış medullanın epitelyal hücreleri ise hipoksi'ye en dayanıksız olanlardır çünkü bunlar normal böbrekte anoksi sınırında çalışırlar ve reabsorbsiyon görevlerini yerine getirebilmek için yüksek metabolik hıza sahiptirler [33]. Papillar epitelyal hücreler esas olarak hipoksik bölgede bulunurlar ve bunlar kısa süreli iskemi sırasında anaerobik metabolizmaya yaşamlarını sürdürebilirler. Uzatılmış sıcak iskemi ile en nihayetinde tüm böbrek bölgeleri etkilenir.

İskemi reperfüzyonun organ seviyesinde sonuçları

Üstte belirtildiği gibi, reperfüzyon tarafından takip edilen uzatılmış bir iskeminin tüm böbrek hücre tiplerinde apoptozis veya nekroz yoluyla kayba yol açacağı açıktır. Bu hücreler baştaki temsillerini kaybederler. Eğer iskemi çok şiddetliyse, organ başlangıçtaki hasarı iyileştiremeyecektir. Fakat iskemi subletal ise başlangıçtaki hücre kaybı ABH'nın (akut böbrek hasarı) oluşumuna katılır fakat IR sonrası birkaç saat ile günler arasında değişebilen süreçte meydana gelen bazı hücresel olaylar ABH'nın şiddetini şartlandırarak ilk IR travmasını ve uzun vadeli sonuçları uzatır. İskemik ABH akut tübüler nekroz, azalmış glomerular filtrasyon hızı ve artmış serum kreatinin veya sistatin C veya oligoüriyle alakalıdır [34]. Buna artmış bir

bazal renal vazküler ton, renal damarlaşmanın otoregülatör kabiliyetinde azalma, anormal renal vazküler aktivite ve tübüler obstrüksiyon ile alakalı olan glomerular filtrasyon basıncının aşırılığı tarafından eşlik edilir [35]. Toplam renal kan akışı başlangıçtaki iskemik travmayı takiben %30-70 civarında azalır [36]. Bu fonksiyon bozukluklarının altında yatan mekanizmalar aşağıda incelenmiştir.

Vazküler hasar

Vazküler hasarlar IR'nin hemodinamik sonuçlarında temel bir rol oynar. Apoptozis ve nekrozu indüklemesinin yanında, IR endotelyal hücrelerin şişmesine (kapillar lümenini daraltarak), glikokalikslerin kaybına, aktin hücre iskeletinin bozulmasına, endotelyal hücre-hücre temasının değişmesine ve artmış mikrovasküler permeabilityyle intersitisyumdaki sıvı kaybına yol açarak perivasküler matriksin yıkılmasına sebep olur [37]. Dahası, IR ayrıca yaşamaya devam eden hücrelerdeki çeşitli endotelyal kökenli proteinlerin seviyelerinin ekspresyonunda modifikasyonları indükler [38]. Bilhassa IR, vazokonstriktör maddelerin endotelyal üretimini indükleyerek vazokonstriksiyonu destekler (platelet-derived büyüme faktörü-B ve Endotelin-1) [38]. Vazokonstriksiyon reperfüzyonda eNOS proteininin down-regülasyonu ve hasarlı endotel tarafından üretilen diğer vazodilatatör maddeler ile alakalı azalmış NO üretimi tarafından güçlendirilir [35]. Dahası, arterioller iskemiden sonra Anjiyotensin II, Tromboksan A₂, prostaglandin H₂, Lökotrienler C₄ ve D₄ ve adenosin de dâhil endojen vazokonstriktörlere karşı artmış reaktivite gösterirler [39]. IR ve azalmış endotelyal NO üretimi endotelyal plazma membranındaki adhezyon moleküllerini [intersellüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1), vazküler adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve P- ve E-selektin gibi] indükleyerek endotelyal hücreleri aktive edeceklerdir [40]. Endotelyal aktivasyon kapillar konjesyonu ve geri akış yokluk fenomenini teşvik ederek plateletlerin ve polimorf çekirdekli nötrofillerin tutunmasını artırır [39]. Bu vazomotor bozukluklar azalmış böbrek kan akışı ve glomerular filtrasyon hızından sorumlu olmalarının yanısıra epitelyal hücre hasarını

artırarak böbreğin bazı bölgelerinde hipoksi süresinin uzamasından da sorumlulardır [19].

Epitelyal hasar

Renal İR, hücre iskeleti bütünlüğünün hızlı bir şekilde kaybı ve proksimal tubülün fırça sınırının dökülmesiyle epitelyal hücre polaritesi, adhezyon moleküllerinin yanlış lokalizasyonları (integrinler) ve Na⁺/K⁺ ATPaz gibi diğer membran proteinleri, apoptozis ve nekroz ile sonuçlanır [41]. Bu değişiklikler lümeni tıkayarak ve intratubuler basıncı artırarak epitelyal hücre deskuamasyonunu (basal membran maruz kalır) [41] ve dökülmelerin ortaya belirmesini (tubulde hücresel enkazın kümelenmeleri) teşvik eder. Her iki durumda filtratın geri sızmasına ve bozulmuş iyon reabsorbsiyonuna yol açar. Tubüler obstrüksiyon ayrıca reperfüzyona bağlı GFR'nin azalmasına da müdahil olacaktır. Bunun yanında hasarlı proksimal tubüller makula densenin distal nefrondaki yükselmiş çözücü seviyesini hassaslaştırmasına ve tubulo-glomerular geri beslemeyi tetiklemesine sebep olarak sodyumu düzgün şekilde reabsorbe edemeyecektir [42]. Muhtemelen bu geri besleme GFR'yi azaltmaktan öte pre-glomerular arteriyel konstriksiyonu destekler [19].

Yangı/immun sistem

Steril yangı, hem doğal hem kazanılmış immun sistem ve kompleman aktivasyonu IR hasarına müdahil olur [43]. Kısaca vazküler ve epitelyal hasarlar hücre nekrozundan sonra intrasellüler faktörlerin salınımına bağlı olan yangıyı tetikler [44]. Vazküler hasar ayrıca endotelyal hücre aktivasyonuna ve lökositlerin toplanmasına karışırken, epitelyal hasar doğal bağışıklık sistemini aktive ederek epitelyal hücrelerin pro-inflamatuvar ve kemoaktif sitokinleri (TNF α , IL β 1, IL6, IL8...) salmasına müdahil olur [44]. Doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu non antijenik spesifik bir durumda IR hasarına verilen erken yanıtta sorumludur. Gerçekten de nötrofiller, monositler/makrofajlar, dendridik hücreler ve T hücreleri iskemik AKI ve tamiratının önemli destekleyicileridir. Endotelyuma yapışmış nötrofiller tarafından proteazlar, myeloperoksidaz, reaktif oksijen türleri ve

sitokinler üretilenektir ki bu durum, vazküler permeabiliteyi artırmanın yanında tübüler epitelyal ve endotelyal bütünlüğü azaltmak suretiyle böbrek hasarının artışına sebep olacaktır [45].

Koagülasyon

Endotelyal hücre aktivasyonu trombosit aggregasyonunu ve koagülasyon basamaklarının aktivasyonuna ve yangıya yol açacak aktivasyonu destekler [27]. Koagülasyon basamakları süreciyle sıkı bir şekilde bağlantılıdır. Özellikle iskemi sırasında hasar görmüş vazküler alan tarafından anormal doku faktörünün (TF) ekspresyonu aktif trombinin (Faktör IIa) üretiminden sorumludur. Trombin, koagülasyon basamaklarındaki rolüne ilaveten hücresel süreçler üzerine de direk etkiye sahiptir. Aktif trombin kalsiyum homeostazisini ve de glomerular epitelyal hücrelerden pro-fibrotik faktörlerin ekspresyonunu düzenler [46]. Trombin ayrıca vazküler permeabiliteyi artırarak ve monositler/makrofajlar, endotelyal hücreler ve nötrofillerin aktivasyonunu destekleyerek parankimdeki yangı hücrelerinin retensiyonunu destekler. Trombin, Xa ve VIIa faktörleri pro-inflamatuvar ve pro-fibrotik faktörleri indükleyen proteaz aktif reseptörlerin (PAR) aktivatörleridirler [47,48]. PAR aktivasyonu vazokonstriksiyon ve glomerular filtrasyon oranında azalmayla bağlantılandırılmıştır [49]. Koagülasyon basamaklarının inhibisyonunun kalp [50,51], akciğerler [52] ve böbrekte [53,54] iskemi reperfüzyon sonrası faydalı olduğu rapor edilmiştir. Yapılan pek çok çalışma farklı anti-koagulant özellikteki maddelerin İR hasarı üzerinde zayıflatıcı, iyileştirici etkisi olduğunu ortaya koymuştur [50, 51, 52, 53, 54, 55].

Hasarın tespitinde kullanılan bazı yöntemler

İR hasarından sonra böbrekte olan patolojik değişikliklerin tespitinde ve şiddetinin belirlenmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır.

Böbrek fonksiyon analizleri: Genellikle böbrek fonksiyon analizleri BUN(Blood urea nitrogen/ kan üre nitrojen) ve CR (creatinin/kreatinin) seviyeleri incelenerek yapılır.

Histopatolojik değerlendirmeler: Farklı boyalar kullanılarak hazırlanan preparatlar tübüler nekrozun derecesi, hemoraji, kast oluşumu, endotelial ve epitelyal hasar, vazküler hasar, yangı hücrelerinin infiltrasyonu ve koagülasyon gibi pek çok parametre ile değerlendirilmektedir. Bunun dışında bazı özel yöntemlerle boyanan preparatlar 'apoptozis' bakımından da incelenerek hasarın şiddeti ve oluşturduğu etki belirlenebilmektedir.

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) seviyelerinin ölçümü: MDA, GSH-Px ve Katalaz aktiviteleri ölçülerek ROT üretiminin seviyesi hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir.

Tüm bunların dışında gen susturulması yöntemleri ile tasarlanan çalışmalarda ilgili genin ekspresyonunun ölçümüne izin veren analizler (Örneğin: western blot) aracılığı ile de ölçümler yapılabilmektedir.

Böbrekte de diğer organlarda olduğu gibi iskemi reperfüzyon hasarının bazı noktaları halen tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Hasarın önlenmesine ve tedavisine yönelik farklı yaklaşımlar elde etmeyi amaçlayan çalışmalar halen devam etmektedir. Günümüzde halen 'antioksidanlar' İR hasarına karşı kullanılan en etkili yöntemlerdir. Endojen ve eksojen pek çok kaynağı olan, farklı çaylardan meyve-sebzelere kadar birçok besinin içerisinde bolca bulunan bu antioksidanlar ROT'un

oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarı önleyerek detoksifikasyonu sağlarken genellikle şu dört yolla etkilerini göstermektedirler.

1.Süpürücü mekanizma; ROT üzerine etki edilerek onların bağlanıp tutulması ve/veya yok edilmesine bağlı mekanizmadır. Genellikle antioksidan enzimleri ve küçük moleküllerin etki mekanizmasıdır [56,57].

2. ROT inaktivasyonu; Etkileşim sonrası ROT'e bir "hidrojen" ilavesiyle onların aktifliklerinin düşürülmesi veya "inaktif" hale dönüştürülmesi mekanizmasıdır. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptir [58].

3.ROT'ni bağlayarak zincirlerinin kırılması ve fonksiyonları üzerine engelleyici etkinin ortaya çıkmasına dayalı mekanizmadır. Hemoglobun, seruloplazmin ve mineraller bu şekilde etki gösterirler [59].

4.Serbest radikallerin ortaya çıkardığı hasarın tamiri şeklinde bir telafi etkisi gösterirler [59].

3. Sonuç

Bu yollarla etki gösteren antioksidanlar halen İR hasarına karşı en etkili şekilde kullanılmaya devam etmektedir. Son yıllarda kök hücrelerin de İR hasarını zayıflatmak adına kullanıldığı çalışmalar mevcuttur [60]. Belki de gelecekte İR hasarına karşı olan bakış açısı bu özetleme de anlatılan ve daha derin fizyolojik olayların kavranması ile değişebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012;298:229-317.
2. Kosieradzki M, Rowinski W. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transplantation proceedings* 2008;40(10):3279-88.
3. Şener, Göksel, and Yeğen BÇ. "İskemi reperfüzyon hasarı." *Klinik Gelişim Derg* 22.3 (2009): 5-13.
4. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol*. 1988 May; 254 (5 Pt 1): G768-74
5. Di Lisa F, Canton M, Menabò R, Kaludercic N, Bernardi P. Mitochondria and cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2007 déc;12(3-4):249-60.
6. Sugiyama S, Hanaki Y, Ogawa T, Hieda N, Taki K, Ozawa T. The effects of SUN 1165, a novel sodium channel blocker, on ischemia-induced mitochondrial dysfunction and leakage of

- lysosomal enzymes in canine hearts. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1988 déc 15;157(2):433-9.
7. Kako K, Kato M, Matsuoka T, Mustapha A. Depression of membrane-bound Na⁺-K⁺-ATPase activity induced by free radicals and by ischemia of kidney. *Am. J. Physiol* 1988 févr;254(2 Pt 1):C330-337.
 8. Kato M, Kako KJ. Effects of N-(2-ercaptopropionyl)glycine on ischemic-reperfused dog kidney in vivo and membrane preparation in vitro. *Mol. Cell. Biochem* 1987 déc;78(2):151-9.
 9. Roberts BN, Christini DJ. NHE inhibition does not improve Na⁺ or Ca²⁺ overload during reperfusion: using modeling to illuminate the mechanisms underlying a therapeutic failure. *PLoS Comput Biol* 2011 oct;7(10):e1002241.
 10. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of Myocardial Reperfusion Injury: Preconditioning, Postconditioning and Translational Aspects of Protective Measures. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* [Internet] 2011 août 19 [cité 2011 oct 13]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856909>
 11. Inserte J, Hernando V, Garcia-Dorado D. Contribution of calpains to myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovascular research* [Internet] 2012 juill 10 [cité 2012 août 22]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787134>
 12. Peng T-I, Jou M-J. Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2010 juill;1201:183-8. Ischemia-reperfusion: From cell biology to acute kidney injury S11
 13. Javadov S, Hunter JC, Barreto-Torres G, Parodi-Rullan R. Targeting the mitochondrial permeability transition: cardiac ischemia-reperfusion versus carcinogenesis. *Cell. Physiol. Biochem* 2011;27(3-4):179-90
 14. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc. Res* 2004 févr 15;61(3):461-70.
 15. Alkaitis MS, Crabtree MJ. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. *Curr Heart Fail Rep* 2012 sept;9(3):200-10.
 16. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am. J. Physiol., Cell Physiol* 2002 févr;282(2):C227-241.
 17. Bayrak O, Bavbek N, Karatas OF, Bayrak R, Catal F, Cimentepe E, et al. *Nigella sativa* protects against ischaemia/reperfusion injury in rat kidneys. *Nephrol. Dial. Transplant* 2008 juill;23(7):2206-12.
 18. Vanden Hoek TL, Shao Z, Li C, Zak R, Schumacker PT, Becker LB. Reperfusion injury on cardiac myocytes after simulated ischemia. *Am. J. Physiol* 1996 avr;270(4 Pt 2):H1334-1341.
 19. Chatauret, N., Badet, L., Barrou, B., & Hauet, T. (2014). Ischemia-reperfusion: From cell biology to acute kidney injury. *Progrès en urologie*, 24, S4-S12.
 20. Kadenbach B, Ramzan R, Moosdorf R, Vogt S. The role of mitochondrial membrane potential in ischemic heart failure. *Mitochondrion* 2011 sept;11(5):700-6.
 21. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. *Cardiovasc. Res* 2008 janv 15;77(2):334-43.
 22. Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, Sinigaglia E, Sinha AA, Natale C, et al. Cell death: apoptosis versus necrosis (review). *Int. J. Oncol* 2002 juill;21(1):165-70.
 23. Gottlieb RA. Cell death pathways in acute ischemia/reperfusion injury. *J. Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011 déc;16(3-4):233-8.
 24. Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J. Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011 déc;16(3-4):239-43.
 25. Saikumar P, Dong Z, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Mechanisms of cell death in hypoxia/reoxygenation injury. *Oncogene* 1998 déc 24;17(25):3341-9
 26. Al-Awqati Q, Oliver JA. Stem cells in the kidney. *Kidney international* 2002;61(2):387-95.
 27. Koo DD, Welsh KI, West NE, Channon KM, Penington AJ, Roake JA, et al. Endothelial cell protection against ischemia/reperfusion injury by lecithinized superoxide dismutase. *Kidney Int* 2001 août;60(2):786-96.
 28. Rauen U, Polzar B, Stephan H, Mannherz HG, de Groot H. Cold-induced apoptosis in cultured hepatocytes and liver endothelial cells: mediation by reactive oxygen species. *FASEB J* 1999 janv;13(1):155-68.
 29. Stolz DB, Ross MA, Ikeda A, Tomiyama K, Kaizu T, Geller DA, et al. Sinusoidal endothelial cell repopulation following ischemia/reperfusion injury in rat liver transplantation. *Hepatology* 2007 nov;46(5):1464-75.
 30. White LE, Cui Y, Shelak CMF, Lie ML, Hassoun HT. Lung endothelial cell apoptosis during ischemic acute kidney injury. *Shock* 2012 août;38(3):320-7.
 31. Silva P. Energy and fuel substrate metabolism in the kidney. *Semin Nephrol* 1990 sept;10(5):432-44.
 32. Bagnasco S, Good D, Balaban R, Burg M. Lactate production in isolated segments of the rat nephron. *Am J Physiol* 1985 avr; 248(4 Pt 2): F522-526.
 33. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 1984 oct;26(4):375-83.
 34. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury. *Lancet* 2008 nov 29;372(9653):1863-5.
 35. Kwon O, Hong S-M, Ramesh G. Diminished NO generation by injured endothelium and loss of macula densa nNOS may contribute to sustained acute kidney injury after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 janv;296(1):F25-33.
 36. Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction in ischemic

- acute renal failure. *Critical care medicine* 2002;30(5 Suppl):S235-40.
37. Basile DP, Friedrich JL, Spahic J, Knipe NL, Mang HE, Leonard EC, et al. Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury. *American journal of physiology* [Internet]. Available de: □ le: //C:\article\21123492.pdf
 38. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol. Physiol* 1999 janv;26(1):74-84.
 39. Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D, Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Molecular medicine (Cambridge Mass.)* 2008;14(7-8):502-16.
 40. Molitoris BA, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney international* 2004;66(2):496-9.
 41. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005 févr 29;365(9457):417-30.
 42. Blantz RC, Deng A, Miracle CM, Thomson SC. Regulation of kidney function and metabolism: a question of supply and demand. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2007;118:23-43.
 43. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation. *Nat Med* 2011;17(11):1391-401.
 44. Thurman JM. Triggers of inflammation after renal ischemia/ reperfusion. *Clin Immunol* 2007 avr; 123(1):7-13.
 45. Jang HR, Ko GJ, Wasowska BA, Rabb H. The interaction between ischemia-reperfusion and immune responses in the kidney. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* [Internet]. 2009; Available de: □ le: //C:\article\19562316.pdf
 46. He CJ, Peraldi MN, Adida C, Rebibou JM, Meulders Q, Sraer JD, et al. Thrombin signal transduction mechanisms in human glomerular epithelial cells. *J Cell Physiol* 1992 mars;150(3):475-83.
 47. Chambers RC, Laurent GJ. Coagulation cascade proteases and tissue fibrosis. *Biochem Soc Trans* 2002 avr;30(2):194-200.
 48. Grandaliano G, Monno R, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Martino C, et al. Regenerative and proinflammatory effects of thrombin on human proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2000 juin;11(6):1016-25.
 49. Gui Y, Loutzenhiser R, Hollenberg MD. Bidirectional regulation of renal hemodynamics by activation of PAR1 and PAR2 in isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003 juill;285(1):F95-104.
 50. Erlich JH, Boyle EM, Labriola J, Kovacich JC, Santucci RA, Fearn C, et al. Inhibition of the tissue factor-thrombin pathway limits infarct size after myocardial ischemia-reperfusion injury by reducing inflammation. *Am J Pathol* 2000 déc;157(6):1849-62.
 51. Hölschermann H, Bohle RM, Schmidt H, Zeller H, Fink L, Stahl U, et al. Hirudin reduces tissue factor expression and attenuates graft arteriosclerosis in rat cardiac allografts. *Circulation* 2000 juill 18;102(3):357-63.
 52. Farivar AS, Delgado MF, McCourtie AS, Barnes AD, Verrier ED, Mulligan MS. Crosstalk between thrombosis and inflammation in lung reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2006 mars;81(3):1061-7.
 53. Favreau F, Thuillier R, Cau J, Milin S, Manguy E, Maucó G, et al. Anti-thrombin therapy during warm ischemia and cold preservation prevents chronic kidney graft fibrosis in a DCD model. *Am J Transplant* 2009;10(1):30-9. S12 N. Chatauret et al.
 54. Giraud S, Thuillier R, Belliard A, Hebrard W, Nadeau C, Milin S, et al. Direct thrombin inhibitor prevents delayed graft function in a porcine model of renal transplantation. *Transplantation* 2009;87(11):1636-44.
 55. Lattenist, L., Jansen, M. P., Teske, G., Claessen, N., Meijers, J. C., Rezaie, A. R., ... & Roelofs, J. J. (2016). Activated Protein C protects against renal ischemia-reperfusion injury, independent from its anticoagulant properties. *THE PROTEIN C*, 37.
 56. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-533.
 57. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007;115:81-103.
 58. Cherubini A, Ruggiero C, Morand C, Lattanzio F, Dell'aquila G, Zuliani G, Di Iorio A, Andres-Lacueva C. Dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke. *Curr Med Chem.* 2008; 15: 1236-1248. [63] Mickle DA, Weisel RD. Future directions of vitamin E and its analogues in minimizing myocardial ischemia-reperfusion injury. *Can J Cardiol* 1993; 9: 89-93.
 59. Virág L, Szabó C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 375-429.
 60. Fahmy, S. R., Soliman, A. M., El Ansary, M., Elhamid, S. A., & Mohsen, H. (2017). Therapeutic efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Tissue and Cell*.