

SIÇANLARDA ADRENALEKTOMİNİN
SERUM, İDRAR, DOKU İYON DÜZEYLERİNE VE
İDRARLA KREATİNİN, ÜRE NİTROJENİ ATILIMINA ETKİSİ

Hacer ÜNSAL
YÜKSEK HEMŞİRE

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Fizyoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Doç. Dr. Ziya KAYGISIZ

Şubat 1989

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

Ö Z E T

Bilateral adrenalektominin serum, idrar ve böbrek korteksindeki iyonlar ile idrarla atılan kreatinin ve üre nitrojenine etkisi Wistar cinsi sıçanlarda araştırıldı. Deneyler, standart sıçan yemi ile birlikte normal içme suyu verilen kontrol, sham operasyon ve bilateral adrenalektomi grubu ile standart sıçan yemi ve normal içme suyu yerine 5 gün % 1 NaCl verilen kontrol, sham operasyon ve bilateral adrenalektomi grubunda yapıldı. % 1 NaCl sham operasyon ve bilateral adrenalektomiden sonra verildi.

Normal içme suyu verilen bilateral adrenalektomi grubu sıçanlarında, sham operasyon ve kontrol grubuna göre serum Na^+ konsantrasyonunun anlamlı azaldığı, serum ve dokuda K^+ konsantrasyonunun ise belirgin arttığı gözlemlendi. Halbuki idrarda iyon, üre nitrojeni, kreatinin, 24 saatlik idrar miktarı, dokuda Na^+ ve Ca^{2+} ortalama değerlerinde anlamlı değişiklik görülmedi.

Adrenalektomiden sonra % 1 NaCl verilen bilateral adrenalektomi grubunda, sham operasyon ve kontrol grubuna göre serum Na^+ , doku Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} konsantrasyonlarının belirgin azaldığı, serum K^+ konsantrasyonunun ve 24 saatlik idrar miktarının anlamlı arttığı saptandı. Buna karşılık serumda Ca^{2+} , idrarla atılan Na^+ , Ca^{2+} , kreatinin ve üre nitrojeni miktarlarında anlamlı farklılık bulunmadı.

Her iki adrenalektomi gruplarında serumda Na^+ , Ca^{2+} , idrarda Ca^{2+} , kreatinin, üre nitrojeni, dokuda Na^+ ve Ca^{2+} değerleri arasında belirgin farklılık gözlemlenmedi. Normal içme suyu verilen bilateral adrenalektomi grubunun serum ve doku K^+ konsantrasyonu diğer adrenalektomi grubununkinden önemli derecede yüksek bulundu. İdrarda Na^+ miktarı ile 24 saatlik idrar miktarı değerleri ise adrenalektomiden sonra % 1 NaCl verilen bilateral adrenalektomi grubunda, normal

içme suyu verilen bilateral adrenalectomi grubuna göre belirgin ölçüde yüksek bulundu.

Bu sonuçlar bilateral adrenalectominin % 1 NaCl verilen sıçanlarda, doku iyonlarını ve 24 saatlik idrar miktarını, normal içme suyu verilen sıçanlarda ise doku K^+ konsantrasyonunu etkilediği izlenimlerini vermiştir.

S U M M A R Y

The effects of bilateral adrenalectomy on serum, urine and ions of renal cortex and creatinin, urea nitrogen excreted to the urine were investigated in Wistar rats. Experiments were carried on on following groups: groups of control, sham operated and bilateral adrenalectomized all which were maintained with a standart rat food and normal drinking water. Groups of control, sham operated and bilateral adrenalectomized all which were maintained again with a standart rat food but 1 % NaCl instead of normal drinking water. The animals were given 1 % NaCl after sham operation and adrenalectomy.

The adrenalectomized group that had normal drinking water has significantly low serum Na^+ and increased concentration of K^+ in serum and tissue as compared to the sham operated and control groups, whereas there were no meaningful differences in urine ions, urea nitrogen, creatinin, amounts of 24 hours urine and the values of Na^+ and Ca^{2+} in the tissue.

The adrenalectomized group that had 1 % NaCl as drinking water had low serum Na^+ and tissue Na^+ , K^+ and Ca^{2+} concentrations but increased amount of serum K^+ and 24 hours urine as compared to control and sham operated groups. In contrasts there were no important changes in the amount of serum Ca^{2+} and Na^+ , Ca^{2+} , urea nitrogen and creatinin in urine. The amount of 24 hours urine also did not change.

Serum Na^+ , Ca^{2+} , urine Ca^{2+} , creatinin, urea nitrogen and tissue Na^+ , Ca^{2+} values were observed to be same in both adrenalectomized groups. Adrenalectomized group that had normal drinking water demonstrated higher serum and tissue K^+ concentrations than other adrenalectomized group. Bilateral adrenalectomized group that had 1 % NaCl, has been found

to have higher 24 hours urine and urine Na^+ amounts than that of bilateral adrenalectomized group that had normal drinking water.

These results suggest that bilateral adrenalectomy on rats that had 1 % NaCl affects tissue ions and 24 hours urine volume and the adrenalectomy on rats had normal drinking water affects the tissue K^+ concentration.

T E Ő E K K Ü R

Bu alışmanın konusunu veren, araştırmanın gerekleşmesi için gerekli gerelerin sağlanmasında ve yntemlerin seiminde, yazım sırasında sabırlı dzeltmeleri ve değerli katkılarıyla alışmanın basıma hazır hale getirilmesinde yardımlarını esirgemeyen sayın danışman hocam Doç. Dr. Ziya KAYGISIZ'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans programı süresince yetişmemde katkıları olan hocalarım Doç. Dr. Neş'e TUNÇEL ve Yrd. Doç. Dr. Ruhi UYAR'a, cerrahi işlemlerin uygulanmasında yol gösteren sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut DÖNMEZ'e, laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen biyokimya bölümünde çalışan tüm arkadaşlara, çalışma arkadaşlarıma ve aileme şükranlarımı sunarım.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
SUMMARY	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
A. Vücut Sıvıları ve Elektrolitler	3
B. Kreatinin	7
C. Üre	7
D. Adrenal Bezler	9
E. Adrenokortikal Yetersizlik	19
F. Adrenokortikal Hiperfonksiyon	22
G. Adrenalektominin Etkileri	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	

Ş E K İ L L E R D İ Z İ N İ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. İnsan adrenal bezleri	9
2. Adrenal korteksin tabakaları	10
3. Aldosteron'un doğrudan ve dolaylı etkileri	13
4. Aldosteron salgılanmasının düzenlenme meka- nizması	15
5. Glikokortikoid salgılanmasının düzenlenme mekanizması	17
6. Serumda Na ⁺ düzeyi	37
7. Serumda K ⁺ düzeyi	37
8. Serumda Ca ²⁺ düzeyi	37
9. İdrarla atılan Na ⁺ düzeyi	38
10. İdrarla atılan Ca ²⁺ düzeyi	38
11. İdrarla atılan kreatinin düzeyi	38
12. İdrarla atılan üre nitrojeni düzeyi	39
13. 24 saatlik idrar hacimleri	39
14. Dokuda Na ⁺ düzeyi	40
15. Dokuda K ⁺ düzeyi	40
16. Dokuda Ca ²⁺ düzeyi	40

Ç İ Z E L G E L E R D İ Z İ N İ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1. Serumda Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} düzeyleri	31
2. İdrarla atılan Na^+ , Ca^{2+} , kreatinin ve üre nitrojeni düzeyleri	32
3. 24 saatlik idrar hacim düzeyleri	33
4. Dokuda Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} düzeyleri	34
5. Serumda Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} düzeyleri	35
6. İdrarla atılan Na^+ , Ca^{2+} , kreatinin ve üre nitrojeni düzeyleri	35
7. 24 saatlik idrar hacim düzeyleri	36
8. Dokuda Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} düzeyleri	36

1. G İ R İ Ş

Adrenal yetersizliğin başlıca belirtileri hiponatremi, hiperkalemi, glomeruler filtrasyonda azalma ve kan üre nitrojeninde artmadır (47). Adrenal kortikosteroidler potasyum homeostazisinde önemli rol oynarlar. Kronik adrenal yetersizlik hiperkalemi ile birlikte (54,7). Hiperkalemnin potasyumun distal tübülüslerde salgılanmasındaki bozuluktan ileri geldiği gösterilmiştir (7). Darrow ve Harrison adrenalektomili hayvanlarda, hiponatremi ve hiperkalemnin, total vücut sodyumunda azalma ve potasyumunda artma ile birlikte olduğunu bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar, sodyum atılımı artarken, potasyum atılımının azaldığını göstermişlerdir, bu durumun adrenokortikal hormon verilmesiyle hızla düzeldiğini bildirmişlerdir (27). Adrenalektomili köpeklerle yapılan çalışmalarda, aldosteronun potasyum dengesini devam ettirmede önem taşıdığını kanıtlamışlardır (62,63).

Aldosteron, böbreklerin distal ve toplayıcı tübüllerinde sodyum ve su emilimini sağlar. Sodyum ve su birikimi sonucunda ekstrasellüler sıvı hacminde artış olur (51). Adrenal bezlerin çıkarılması aldosteron salgısı yokluğu nedeniyle vücuttan sodyum kaybına neden olur ve hayvan bu durumda daha fazla tuz alır (34). Tuz alımında artma aldosteron yetmezliğinin bir etkisidir (9). Adrenalektomili hastalarda, minerolokortikoid tedavisi yapılmadığında sodyum alımının arttığı gösterilmiştir (52). Yüksek sodyum ve düşük potasyum içeren diyet vererek adrenalektomili köpeklerin ve Addison hastalarının adrenokortikal ekstrakt kullanmadan yaşamlarını devam ettirebileceği bildirilmiştir (33). Yapılan araştırmaların çoğunda, adrenalektomiden sonra hayvanlara içme suyu olarak % 1 NaCl verilmiştir (12,16,17,54). Bazı araştırmacılar ise yaptıkları çalışmalarda adrenalektomiden sonra hayvanlara içme suyu olarak distile su vermişlerdir (14,20,60).

Adrenal korteks hormonları su ve elektrolit dengesinin devamında önemli rol oynarlar (20). Loeb ve ark. (38) ve Harrop ve ark. (28) adrenal yetersizlikte meydana gelen fizyolojik değişiklikleri göstermiş ve bu değişiklikleri böbrek yolu ile sodyum kaybına bağlamışlardır. Swingle ve ark. (55) adrenal korteks hormonlarının renal etkileri yanında intrasellüler ve ekstrasellüler sıvı kompartımanları arasında su ve elektrolit dağılımını etkilediği görüşünü ortaya atmışlar ve bu yönde çalışmalar yapmışlardır. Kortizol yetersizliğinin ekstrasellüler ve intrasellüler sıvı kompartımanları arasında sodyum ve potasyum dağılımını değiştirdiği bildirilmiştir (41). Adrenalektomi ve nefrektomili sıçanlarda sıvı ve elektrolitlerin renal tübüler transferi çalışılmıştır (12). Adrenalektominin, kalp ve iskelet kaslarında sodyum ve klor miktarlarına etkisi (20) adrenalektomi yapılmış hayvanlarda potasyum homeostazisi (7) sıçanlarda adrenalektominin ekstrasellüler sodyum ve potasyum dağılımına etkisi (15) araştırılmıştır. Ayrıca adrenal bezlerin kan glikoz ve üre nitrojeni homeostazisinde rolleri incelenmiştir (60). Adrenalektominin böbrek dokusunda sodyum ve potasyum iyonlarına etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Böbrek dokusundaki iyonlara etkisi French, I. W. ve Manery, J. F. (14) dışında çalışılmamıştır. Ayrıca adrenalektominin böbrek dokusunda kalsiyuma etkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle biz, adrenalektominin böbrek dokusunda sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarına etkisini normal diyet ve içme suyu verilen sıçanlarda ve normal diyetle birlikte % 1 NaCl verilen sıçanlarda araştırdık. Ayrıca serumdaki iyonlara etkisi ile idrarla iyon, üre nitrojeni ve kreatinin atılımına etkisini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

A. VÜCUT SIVILARI ve ELEKTROLİTLER:

Vücut sıvıları, su ile suda erimiş organik ve inorganik maddelerden ibaret olup, intrasellüler (hücre içi) ve ekstrasellüler (hücre dışı) olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Ortalama 70 kg ağırlığında erişkin bir kişide total vücut sıvısı ortalama 40 litredir. Bunun 25 litresi intrasellüler sıvı, 15 litresi ise ekstrasellüler sıvıdır. Ekstrasellüler sıvı; a-interstisyel (hücreler arası) sıvı b-plazma c-transsellüler sıvılar d-bağ dokusu-kıkırdak-kemik sıvısı olarak sınıflandırılabilir (26,44,50,56).

Organizma çeşitli anyon ve katyonları içerir. Katyonların en önemlileri sodyum, potasyum, magnezyum ve kalsiyum, anyonların en önemlileri ise bikarbonat, klorür, proteinler ve fosfatlardır. Vücut sıvıları arasında elektrolit içeriği yönünden büyük farklar bulunur. İntrasellüler sıvıdaki başlıca katyonlar potasyum, magnezyum, başlıca anyonlar fosfat ve proteinlerdir. Ekstrasellüler sıvıda ise başlıca katyon sodyum, başlıca anyonlar klorür ve bikarbonatlardır. Elektrolitlere karşı hücre membranının değişik geçirgenliğine sahip oluşu intrasellüler ve ekstrasellüler sıvıların iyon bileşimleri arasında devamlı farklılık yaratır (24,44,50,56).

Sodyum:

Plazmanın en önemli katyonu olan sodyum, 70 kg ağırlığında normal bir insanda 3000 mmol veya % 58-60 mEq/kg arasındadır (50,64). Normal plazma sodyum konsantrasyonu yaklaşık 142 mEq/L'dir. Besinlerle günde yaklaşık 5-15 g sodyum klorür alınır. Büyük bir kısmı idrarla, çok azı ise gaita ve terle atılır. Sodyumun böbrekler yolu ile kaybı, normal tübüler ve glomerüler fonksiyona bağlıdır. Sodyum için tübülüslerin başlıca rolü, sodyumun büyük bir kısmının

(% 99) geri Emilimini sağlamak ve günlük sodyum alımına göre atılımını uygun şekilde ayarlamaktır (4,24,26,64).

Sodyumun interstisyel sıvıya geri Emilimin % 65'i proksimal tübüllerde, sodyumun aktif transportu ile olur. Sodyum aktif transportu, epitel hücreleri içinden bazolateral membranlar yoluyla hücreler arası aralıklara doğru olur. Hücreden dışa doğru bu taşınma, hücredeki sodyum konsantrasyonunu azaltır. Hücre içindeki düşük sodyum konsantrasyonunun yarattığı gradyanla sodyum iyonları tübül lümeninden fırça kenar yoluyla hücre içine doğru diffüzyona uğrar. Daha sonra sodyum iyonları aktif transportla interstisyel alana taşınır. Sodyum, geri emildiği zaman pozitif yükü ile negatif yüklü iyonların, özellikle kloründe geri Emilimine neden olur. Geri emilen iyonlar, osmotik basınç farkı yaratarak suyun da membrandan geçişini sağlar. Sodyumun yaklaşık % 25'de Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın bölümünde geri emilerek % 8 kadarı distal tübülöslere girer. Distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanallardan sodyumun geri Emilimi aldosteron hormonunun kandaki konsantrasyonu ile kontrol edilir. Salgılanan aldosteron miktarına göre sodyum atılımı 0.1 g/gün ile 30 g/gün arasında değişir. Önemli bir ekstrasellüler katyon olan sodyum kendisine eşlik eden anyonlarla beraber ekstrasellüler sıvıdaki osmotik basıncın % 90'dan sorumludur. Ekstrasellüler sodyum konsantrasyonu, aldosterondan başka susama mekanizması ve osmosodyum reseptör-anti-diüretik hormon sistemi tarafından kontrol edilir (24,31,35).

Serum sodyum konsantrasyonu 145 mEq/L'nin üstünde ise hipernatremiden söz edilir. Hipernatremide, su volümünün azalması söz konusudur. Dehidratasyon, diabetes insipidus, primer aldosteronizm ve su almama durumlarında hipernatremi görülebilir (4,31,64).

Sodyum konsantrasyonu 135 mEq/L'nin altında olması ise, hiponatremidir. Su retansiyonu, Addison hastalığı, böbrek yetmezliğinde sodyum konsantrasyonunun azaldığı görülür (31,50,64).

Potasyum:

Hücre içi sıvısının en önemli katyonudur. Erişkin bir kişide 42 mEq/kg potasyum bulunur. Potasyumun % 98'i intrasellüler sıvıda, % 2'si ekstrasellüler sıvıda yer alır. Potasyumun normal plazma konsantrasyonu 3.5-5 mEq/L'dir (50).

Vücutta potasyum dengesi, potasyum alımı ve kaybı ile ilgilidir. Potasyum alımı, normal şahıslarda besinlerle günde 50-100 mEq'dır. Kaybı ise en çok idrar, daha az gaita ve ter yolu ile olur. Potasyum hücre içi osmotik basınçtan sorumludur (4,50).

Potasyumun büyük bölümü, sodyum geri emilimine benzer şekilde proksimal tübül ve Henle kıvrımlarında emilir. Potasyumun % 65'i proksimal tübüllerden, % 25 kadarı da Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın segmentinde geri emilerek % 8'i distal tübülöslere girer. Potasyum distal tübülüs ve kollektör kanallarda aktif olarak salgılanır. Distal tübül, toplayıcı kanallarda potasyumun sekresyonu, sodyum gibi aldosteron tarafından kontrol edilir (35).

Serum potasyum konsantrasyonu 3.5-5 mEq/L'nin altında ise hipopotasemi (hipokalemi)'den söz edilir. Uzun süren kusmalar, diare, adrenal-kortikal hiperplazi, metabolik alkaloz'da serum potasyum değerleri düşer (4,64).

Serum potasyum konsantrasyonu 5.5 mEq/L'nin üstüne çıkarsa hiperpotasemi (hiperkalemi)'den söz edilir. Adrenal yetmezlik, metabolik asidoz, potasyumun böbrek atılımındaki yetersizliğinde serum potasyum değeri yüksektir (50,64).

Kalsiyum:

Yetişkin insan vücudunda 1100 g kalsiyum bulunur. Bunun % 99'u kemiklerde bulunur ve önemli bir kalsiyum eksikliği kemik hastalıklarına neden olur. Besinlerle günde 0.5-1 g kalsiyum alınması yeterlidir. Kalsiyum ince barsaklardan özellikle duodenumdan aktif olarak emilir. Kalsiyum emilimi vücudun kalsiyum ihtiyacına göre kontrol edilir.

Kalsiyum Emilimi için D vitamininin aktif şekli 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e ihtiyaç vardır. Kronik barsak hastalıklarında ve malabsorbsiyon sendromlarında kalsiyum Emilimi azalır. Kan kalsiyumu normalde % 9-11 mg'dır. Bunun % 40 kadarı plazma proteinleri ile birleşmiş olarak bulunur ve kapiller membranlardan diffüzyona uğramaz. % 10 kadarı kapiller membranlardan diffüzyona uğrayarak plazma ve interstisyel sıvılarda fosfat ve sitrat gibi maddelere bağlanır. Plazma kalsiyumunun % 50 kadarı ise kapiller membranlardan diffüzyona uğrayabilen iyonize durumdadır. Kalsiyum idrar ve gaita yolu ile atılır. Gaitadaki kalsiyumun çoğu Emilimemiş kalsiyumdur (8,25,31,64).

Paratiroid hormon kan kalsiyumunu yükseltir. Kemiklerden kalsiyum çözülmesine ve açığa çıkan kalsiyumun kana geçmesine neden olur. Kalsitonin ise kan kalsiyumunu düşürür. Kandaki kalsiyumun kemiklere bağlanmasını arttırır. Böbrek tübülüslerinden ve ince barsaklardan kalsiyumun Emilimi paratiroid hormonun kontrolü altındadır. Kalsiyumun % 60'ı proksimal tübüllerden, % 25'i Henle kulbundan geri Emilir. Distal tübül ve toplayıcı tübüllerde kalsiyum Emiliminin kontrolü paratiroid hormonun etkisi altındadır. Paratiroid hormon fazla miktarda salgılandığı zaman distal tübülüs ve kollektör kanallardaki kalsiyumun hepsi geri Emilir (18,25,35).

Kalsiyumun, iskelet sağlamlığını arttırmasının yanında, kas kontraksiyonu, impuls iletiminde, kan pıhtılaşması ve enzim aktivitelerinde önemli rolü vardır. Ayrıca hormon ve nörotransmitterlerin hücre içi etkilerine aracılık eder (18,22,26).

Hiperparatiroid, sarkoidoz, aşırı D vitamini alımı, multipli myeloma'da kan kalsiyum seviyeleri yükselir (hiperkalsemi) (3).

Hipoparatiroid, osteomalasi, raşitizm'de kalsiyum seviyeleri düşük bulunur (hipokalsemi) (8).

B. KREATİNİN:

Kreatinin, karaciğerde arginin, glisin ve metionin'den sentezlenir. İskelet kasında fosforilasyon sonucunda fosfokreatin oluşur. Fosfokreatin ATP sentezinde önemli bir enerji kaynağıdır. İdrardaki kreatinin fosfokreatinden oluşur. Kreatin direkt olarak kreatinin'e dönüştürülmez. Plazma kreatinin düzeyleri diyetle değişmez. Nefrit veya böbreğin diğer hastalıklarında, böbreklerin fonksiyon yetenekleri azaldığından idrarla kreatinin atılımında azalma görülür. Addison hastalığında da kreatinin atılımı düşüktür. Kreatinin tübüllerde emilmez. Az bir miktarda kreatinin proksimal tübülüslerde salgılanır. Kreatinin klirensi, GFR (Glomeruler Filtrasyon Hızı) ölçmek için kullanılabilir (5,18,26).

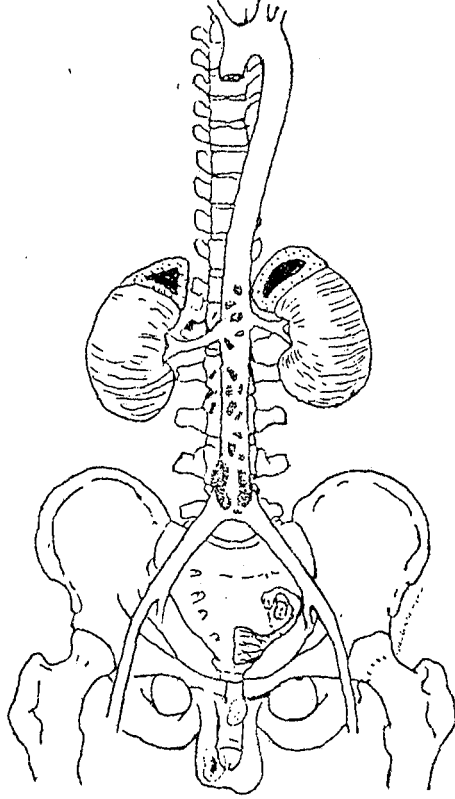
C. ÜRE:

Karaciğerde aminoasitlerin deaminasyonu sonucu açığa çıkan amonyaktan sentezlenir. Reaksiyon aminoasit olan ornitin'le başlar. Ornitin bir molekül karbondioksit ve bir molekül amonyakla birleşerek, sitrülüne dönüşür. O da başka bir amonyak molekülü ile birleşerek arginini oluşturur. Arginin'in, arginaz ile hidrolizi sonucu ornitin ve üre oluşur. Ornitin siklusta tekrar kullanılırken üre böbrekler tarafından atılır. Vücutta günde ortalama 25-30 g üre oluşur. Yüksek protein diyeti ile beslenme bu oranı arttırır. Oluşan ürenin çoğu idrarla atılır. Plazmadaki normal konsantrasyonu 26 mg/100 ml kadardır. Ürenin vücuttan atılması, plazmadaki üre konsantrasyonuna ve glomerüler filtrasyona bağlıdır. Glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, üre atılımının azalmasına ve vücut sıvılarında birikmesine neden olur. Ürenin yaklaşık olarak % 50'si tübüler sistemde geri emilir. Genellikle idrara geçen üre miktarı, proksimal tübülüslere giren üre yükünün % 40-60'dır. Üre, tübülüslerden basit diffüzyonla veya muhtemelen kolaylaştırılmış diffüzyonla geçer (5,24,26).

Üre nitrojeni: Kan, idrar, dokular ve salguların nonproteik nitrojen (N.P.N.) li maddeleri protein çöktürücü reaktiflerle çökmeyen nitrojenli cisimlerdir. N.P.N. çeşitli bileşiklerin karışımından ibarettir. Bunlar, üre, ürik asit, aminoasid, kreatin ve kreatinindir. Total kanın N.P.N. miktarı % 25-35 mg arasında değişir. N.P.N. içinde en fazla bulunan üre nitrojenidir ve üre nitrojeni kanda % 9-17 mg olmak üzere N.P.N.'nin hemen hemen yarısını oluşturur. Vücuttan günde yaklaşık olarak 16.5 g nitrojen atılmaktadır. Bunun % 95'i böbrekler yoluyla % 5'i ise gaita ile atılmaktadır. İnsanda nitrojen başlıca üre şeklinde atılır (5,26).

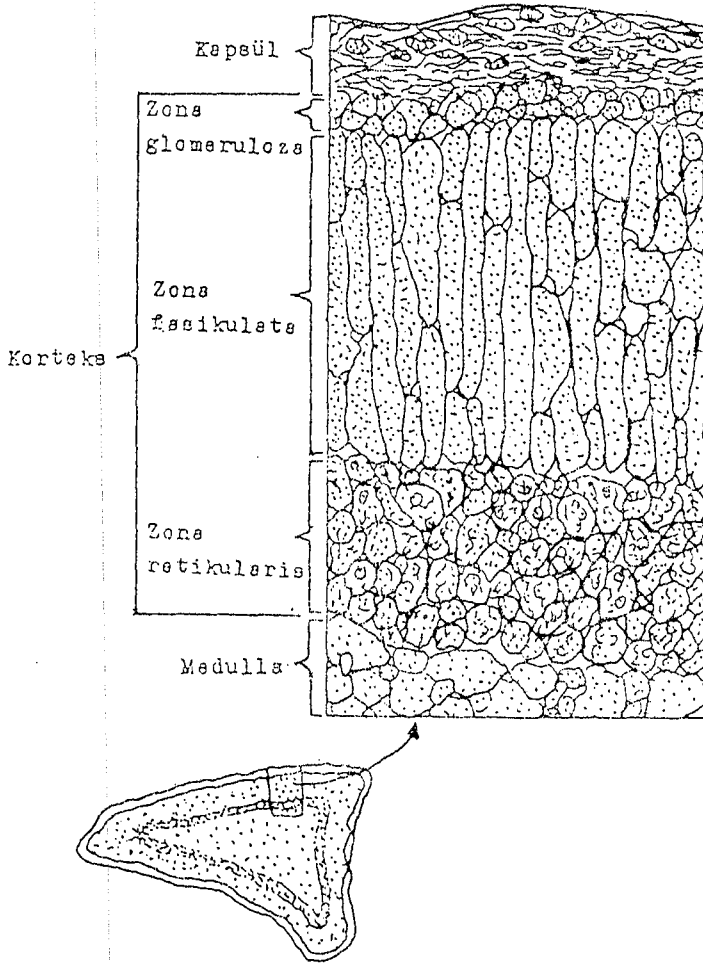
D. ADRENAL BEZLER

Adrenal bezler, çok önemli hormonları salgılayan, hayati önem taşıyan organlardır. 11 torakal vertebralar yüksekliğinde, böbreklerin üst uçlarının iç kısmı ve iç kenarlarının üst kısımları üzerinde, içe doğru eğik durumda bulunurlar. Sağdaki bez piramide soldaki ise yarım aya benzer. Ortalama ağırlıkları 3.5-5 gram arasında değişir. Dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki kısımdan oluşurlar (10,42) (Şekil 1).



Şekil 1. İnsan adrenal bezleri (Williams'dan 1968)

Adrenal korteks 3 tabakadan yapılmıştır. Dışta zona glomeruloza, ortada zona fasikulata ve içte zona retikularis tabakaları bulunur (10,42) (Şekil 2).



Şekil 2. Adrenal korteksin tabakaları (Mason'dan 1983)

Adrenal Bez'in Hormonları:

Adrenal bezin korteks ve medulla tabakaları değişik hormonlar sentezler. Korteks, steroid, medulla polipeptid yapısında hormon salgılar. Adrenal medulla'dan adrenalin, nor-adrenalin ve dopamin salgılanır (18,22).

Adrenokortikal Hormonlar:

Adrenal bezin korteksi kortikosteroid denen değişik bir grup hormon salgılar. Bu steroid hormonlar kolesterol-den sentezlenir ve bu steroidler siklopentanoperhidrofenantren çekirdeği içerir. Çeşitli enzimler aracılığı ile farklı steroidler ortaya çıkar. Bu steroidler karbon atomlarının sayısına göre sınıflandırılır. C_{21} steroidleri mineralokortikoid ve glikokortikoid, C_{19} steroidleri androjenik aktiviteye sahiptir (18,26,64).

Adrenal korteksin her tabakası ayrı hormon salgılar; zona glomerulozadan mineralokortikoid, zona fasikulatadan glikokortikoidler ve zona retikularisten androjenler salgılanır. Zona fasikulata ve zona retikularis arasındaki iş bölümü çok kesin değildir, aynı hormonları sentez edebilirler (25,30).

Mineralokortikoidler:

Bu gruptaki en önemli hormon aldosteron'dur. Kolesterol, mitokondri içerisinde pregnenolon'a dönüşür. Pregnenolon, endoplazmik retikulumda progesterona çevrilir. Progesteron'dan, deoksikortikosteron sonra sırasıyla kortikosteron, 18 hidroksikortikosteron ve son olarak da aldosteron yapılırlar (22).

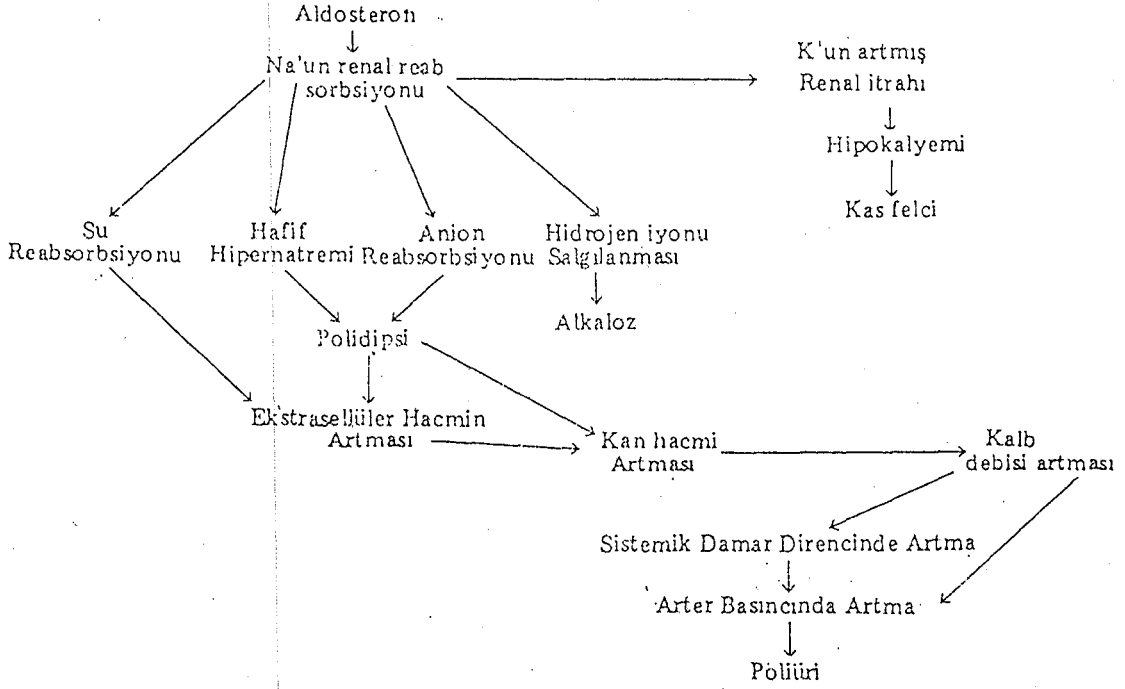
Aldosteron, mineralokortikoid aktivitesinin % 95 ya da fazlasından sorumludur. Aldosteron kanda plazma proteinlerine çok gevşek olarak bağlanır, aldosteronun % 50'si serbest olarak bulunur. Kandaki normal konsantrasyonu 100 ml'de 6 nanogram, sekresyon hızı ise günde yaklaşık 150 μ g'dır. Kortikosteron, deoksikortikosteron ve 18 hidroksikortikosteronun mineralokortikoid etkileri daha azdır (22,25,31).

Mineralokortikoidlerin Fonksiyonu:

Aldosteronun en önemli etkileri vücut sıvılarında sodyum, potasyum ve klor iyonlarının konsantrasyonlarını değiştirebilmesidir. Bu etkisi böbrekte bu iyonların idrara

geçişini düzenlenmesine bağlıdır (8,31). Distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanallarda sodyumun geri emilimi ve potasyumun sekresyonu aldosteron hormonun kandaki konsantrasyonu ile kontrol edilir (22,31,35). Hierholzer ve Stolte (29) aldosteronun proksimal tübüllerde sodyum geri emilimine etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna karşılık eldeki bilgilere göre aldosteronun proksimal tübülüslerden sodyum geri emiliminde bir rolü olmayabilir (33). Aldosteron etkisiyle tübüler sodyum geri emiliminin artması, ekstrasellüler sıvılarındaki sodyum miktarını arttırarak hafif hipernatremi yaratır. Sodyum geri emilimi olduğu zaman sodyumun pozitif yükü negatif yüklü iyonların özellikle klorun da geri emilimine neden olur (Şekil 3). Ekstrasellüler sıvılardaki bu elektrolitlerin total miktarlarının artması, tübüler membranlarda, osmotik gradient yaratarak, suyun da tübülüslerden geri emilimine neden olur. Ayrıca artmış elektrolit konsantrasyonu susuzluk nedeni olarak kişinin fazla miktarda su içmesini sağlar. Bu etkiye polidipsi denir. Şekil 3'de görüldüğü gibi bu olaylar sonucunda ekstrasellüler sıvısının % 5-15 oranında arttığı gözlenir. Ekstrasellüler sıvı hacmindeki artış, orantılı olarak kan hacminin artmasına neden olur. Kan hacminin artması, kalp debisini arttırır. Aldosteron sekresyonuna bağlı kan hacmindeki artış, arter basıncını arttırır. Arter basıncında artma poliüri'ye neden olur (8,25,31) (Şekil 3).

Sodyum emilimini arttırması ile aynı zamanda aldosteron distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanallarda, potasyumun salgılanmasını hızlandırır. Köpekler üzerinde yapılan deneylerde yüksek düzeyde aldosteron salgısının total potasyum azalmasına ve ekstrasellüler sıvıdan, intrasellüler sıvı kompartımanına potasyum geçişine neden olduğu görülmüştür. Aldosteron'un sürekli salgılanması, ekstrasellüler sıvıda potasyum konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Buna hipokalemi denir (13,33,35) (Şekil 3).



Şekil 3. Aldosteron'un doğrudan ve dolaylı etkileri (Guyton'dan, 1976)

Sodyum iyonlarının böbrek tübülüslerinden geri emilimi sırasında potasyum iyonları ile birlikte hidrojen iyonları da salgılanır. Hidrojen iyonlarının aktif sekresyonu da aldosteron tarafından arttırılır (Şekil 3). Normal kişilere fazla miktarda aldosteronun ani verilmesi, hidrojen iyonu sekresyonuna neden olacağı için, birkaç saat içinde idrar pH'sının düşmesine ve net asit atılımında artmaya neden olur. Fazla miktarda aldosteronun kronik verilmesi ise plazma bikarbonat konsantrasyonunda sabit artmaya ve pH artmasıyla metabolik alkalozu neden olur (8,32). Sebastian ve ark.(52) mineralokortikoid yetmezliğinde önemli bir metabolik asidoz oluştuğunu ortaya koymuşlardır.

Mineralokortikoidler, diyetlerinde tuz sınırlandırılmamış hayvanlarda birkaç gün içinde sodyum birikimine neden olur. Bu birikim dönemi sonunda sodyum dengesi, mineralokor-

tikoid alımının devam edilmesine rağmen korunur ve idrarda sodyum atılımı yaklaşık olarak alınan miktar kadardır. Bu durum "kaçış" olarak tanımlanır. Mineralokortikoidlerin tuz biriktirici etkisinden kaçıştır ve bütün memelilerde yaygındır. Kronik mineralokortikoid fazlalığı ile birlikte olan klinik ve deneysel durumlarda belirgin ödem gelişmesinden sorumludur ve primer hiperaldosteronizmde çok belirgindir (33).

Mineralokortikoidler, distal tübül ve toplayıcı kanallarda bazillar, serozal ya da peritübüler plazma membranındaki "pompa" yı aktivite ederek hücre içine potasyum, hücre dışına sodyum taşınmasını hızlandırır. Bu distal tübülüs hücrelerinde potasyum hücre içi konsantrasyonunu arttırır ve böylece potasyum salgılanması artar. Mineralokortikoid eksikliğinde bu peritübüler membran pompası çalışmaz, bu nedenle hücre içi potasyum konsantrasyonu azalır, net sekresyon azalır (33). Friedman ve ark.(17) yaptıkları çalışmada aldosteronun, sodyum transportunu hızlandığını bütün hücrelerde göstermişlerdir.

Aldosteron, sodyum iyonlarının böbreklerde geri emilimini arttırırken, barsak, ter bezi ve tükürük bezleri yolu ile de sodyum transportunu sağlayarak sodyum kaybını azaltır (8,18,26).

Ekstrasellüler sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesi için sodyumun yalnız atılması değil, alımının da kontrolü gereklidir. Tuz eksikliği olan kişilerde tuz isteği doğar. Addison hastalarında bu gözlenir. Bu hastalıkta aldosteron salgılanmadığı için vücudun tuz depoları boşalmıştır (25). Aldosteron eksikliğinde tuz alma isteği artar (9).

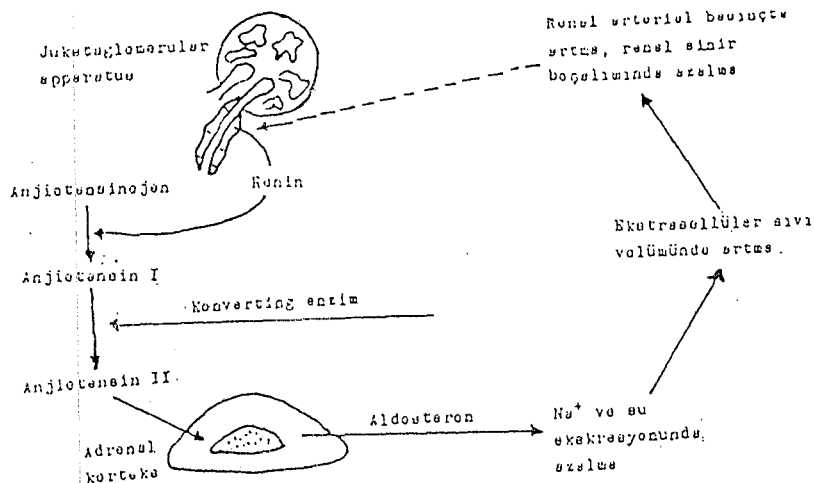
Glikokortikoidler ve mineralokortikoidler, normal glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımının devamında önemli rol oynarlar. Bu steroidlerin tam eksikliğinde renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır. Mineralokortikoid eksikliği ile görülen hiponatremi, ekstrasellüler sıvı hacminde

azalma, hiperkaleminin kardio depressif etkileri kalp debisini azaltır. Kalp debisinde azalma kan hacmini ve sonuçta perfüzyon basıncını azaltır. Bununla birlikte mineralokortikoidlerin RBF ve GFR'yi doğrudan etkilediğine dair kanıt yoktur (33).

Aldosteron Salgısının Düzenlenmesi:

Aldosteron sekresyonunun düzenlenmesi, ekstrasellüler sıvıda elektrolit konsantrasyonu, ekstrasellüler sıvı hacmi, kan hacmi, arter basıncı ve böbrek fonksiyonlarının birçok özel durumlarıyla bağlantılıdır. Aldosteron sekresyonunun düzenlenmesinde rol alan faktörlür 1-Renin-anjiotensin sistemi 2-Sodyum ve potasyum iyonları 3-Adrenokortikal hormon (ACTH)'dur (22,25,58).

Aldosteron salgılanmasında en etkili mekanizma renin-anjiotensin sistemidir. Genel olarak kan hacmi azalması böbreklerden renin salgılanmasına neden olur. Şekil 4'de görüldüğü gibi renin, anjiotensinojeni bir dekapeptid olan anjiotensin I'e dönüştürür. Anjiotensin I'in molekülünden



Şekil 4. Aldosteron salgılanmasının düzenlenme mekanizması (Ganong'dan, 1985)

iki aminoasidin ayrışmasıyla bir oktapeptid olan anjiotensin II meydana gelir. Bu dönüşüm akciğerdeki küçük damarların çeperlerinde bulunan konverting enziminin katalizör etkisi ile olur. Anjiotensin II'de amino peptidaz'ın etkisiyle bir heptapeptid olan anjiotensin III'e dönüşür. Anjiotensin II damarlarda vazokonstriksiyona ve adrenal korteksten aldosteron salgılanmasına neden olur. Anjiotensin III de vazokonstriktör etki yapar ve aldosteron salgılanmasında % 100 etkilidir (18).

Kanda sodyum miktarının düşmesi veya potasyumun artması da aldosteron salgılanmasını kontrol eden bir mekanizma olarak kabul edilir (36).

Hipofiz ön lobundan salgılanan ACTH glikokortikoid salgılanmasını kontrol eder. Aynı zamanda aldosteron salgılanmasına izin verici etkisi vardır (22).

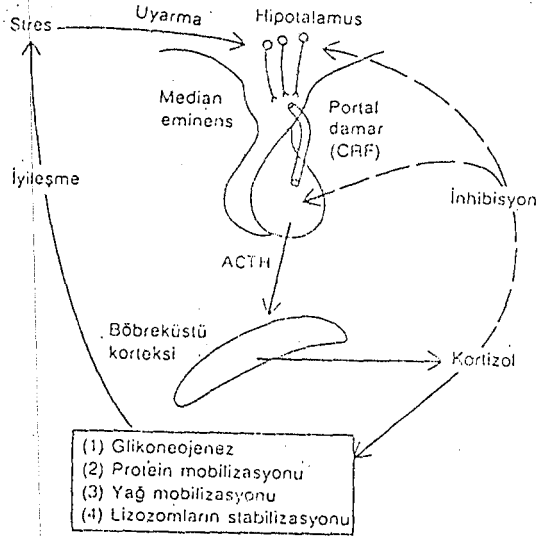
Glikokortikoidler:

Adrenokortikal salgısının glikokortikoid aktivitesinin en az % 95'i glikokortikoidlerden hidrokortizol olarak bilinen kortizol sekresyonundan sağlanır. Glikokortikoid aktivitesinin bir miktarı da kortikosteron ve kortizon'dan elde edilir. Kortizolün büyük bir kısmı kanda kortizol bağlayan protein yada transkortin adı verilen bir globuline bağlanarak, daha az ölçüde de albümine bağlanarak taşınır. Kanda konsantrasyonu 12 µg/100 ml ve salgı hızı günde ortalama 15 mg kadardır (25,31).

Glikokortikoid Salgısının Düzenlenmesi:

Adrenal bezlerden kortizol salgılanması hipotalamus, ön hipofiz bezi ve adrenal bez arasında işleyen bir negatif feed-back mekanizması tarafından kontrol edilir (51) (Şekil 5).

Adrenal korteksi ACTH'nın etkisi altındadır. ACTH, korteks hormonlarının sentez ve sekresyonunu sağladığı gibi bezin hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofisine de neden olur. Stresle oluşan ağrı impulsları beyin sapından hipota-



Şekil 5. Glikokortikoid salgılanmasının düzenlenme mekanizması (Guyton'dan, 1987)

lamusun perifornikal alanına buradan medial bazal hipotalamusa sonunda da median eminense iletilir. Burada kortikotropin-serbestleştirici faktör (CRF) hipofiz portal sisteme salgılanarak hipofiz ön lobundan ACTH sekresyonuna neden olur. ACTH da adrenal bezden glikokortikoidlerin salgılanmasını sağlar. Plazmadaki kortizol seviyesi de ACTH sekresyonunu kontrol eder. Kortizol artmalarında, ACTH sentez ve sekresyonu inhibe edilir. Kortizol azalmalarında ACTH sentez ve salgılanması uyarılır (8,22,25,51).

CRF, ACTH ve kortizol sekresyonu ve bunların plazma düzeyleri bir diüurnal varyasyon (sirkadien ritim) gösterir. Salgılanmaları sabahın erken saatlerinde yüksek, ikindi veya gece vakti düşüktür (18,22,64).

Glikokortikoidlerin Fonksiyonları:

Glikokortikoidler, adrenal yetmezlikli insan ve hayvanlarda azalmış GFR ve RBF'yi arttırır. Glikokortikoidler, böbreğin su geri emilim yeteneğini arttırır ve idrar yoğunluğunun artmasına neden olurlar (33).

Yeni çalışmalar glikokortikoidlerin renal tübüler fonksiyonla ilgili olarak aktif sodyum transportunu etkin şekilde uyardığını, hem sodyum hem de suyun hareketini epitelyal hücre membranlarından sağladığını göstermiştir. Aldosteron ile kortikosteronun benzer yada ayrı yollardan çalıştığı kesin olarak bilinmemektedir. Ayrıca aynı reseptörlere bağlanıp bağlanmadıkları saptanmamıştır (17).

Glikokortikoidler, glikozun dokuda kullanımını azaltarak kan glikoz düzeyini arttırır ve karaciğerde glukoneojenezi arttırırlar (51). Woodbury ve ark.(60) adrenalektomili sıçanlarla yaptığı çalışmada kan şekeri düzeyinde azalma, glikoz yapımında artma gözlemişlerdir.

Başta kortizol olmak üzere glikokortikoidler, karaciğerde protein sentezini arttırırken diğer dokularda DNA ve RNA sentezini inhibe ederek protein yapımını azaltırlar. Kortizol, yağ dokularından yağ asitlerini serbestleştirir. Kandaki eritrosit sayısını arttırır, lenfosit ve eozinofil sayısını azaltır. Kortizolün antiinflamatuvar etkisi vardır. Streslere karşı vücudun direncini arttırır. Glikokortikoidler, kapiller permeabiliteyi azaltırlar (3,8,22,25).

Glikokortikoidlerin kalsiyum metabolizmasına etkileri Avioli ve ark.(9) tarafından çalışılmıştır. Bu araştırmacılar kortizolün farmakolojik dozlarda paratiroid hormonunu antagoneze ettiğini, kortizol fazlalığının vücutta kalsiyum azalmasına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Adrenal Androjenler:

Dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat ve androstenedion zona retikularisin esas androjenleridir.

Adrenal bez dışında, testesteron veya testesteron sülfata dönüştürülerek çok yüksek androjenik aktivite kazanabilirler. Salgılanmaları ACTH tarafından kontrol edilir. Androjenik etkileri zayıftır. Erkek çocuklarda androjen salgısının artması penis büyümesi ve sekonder seks karakterlerinin erken görülmesine neden olur. Kadınlarda konjenital adrenal hiperplazi, Cushing ve adrenal karsinomunda androjen salgısının artması hirsutizm veya virilizm tablolarını ortaya çıkarır (3,22). Adrenal androjenlerin sıvı ve elektrolit dengesine etkileri yoktur (51).

Adrenal Medulla Hormonları:

Adrenal medulladan başlıca adrenalın ve noradrenalin salgılanır. Katekolaminler adı verilen medulla hormonlarının ön maddesi tirozin aminoasididir. Egzersiz, hipoglisemi, kan basıncının düşmesi, kanamalar ve stres olaylarında salgılanmaları artar. Katekolaminler etkilerini, hedef hücrelerinin membranlarındaki alfa ve beta reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Alfa reseptörlerini etkileyerek arterlerde ve venlerde daralma yaparlar ve insülin salgılanmasını engellerler. Beta reseptörlerini etkileyerek vazodilatasyon, kalpte kasılma gücü ve atım sayısında artma, bronşlarda, bronkodilatasyona neden olurlar. Beta reseptörleri aracılıyla glikojenolizi arttırır, dolaşıma serbest yağ asitlerinin bırakılmasını sağlarlar. Katekolaminler intrasellüler ve ekstrasellüler potasyum regülasyonunda önemli rol oynayabilirler. Katekolaminler verildiğinde ilk önce plazma potasyumunda yükselmeye daha sonra ise iskelet kaslarına potasyum girişini arttırarak plazma potasyumunun düşmesine neden olurlar. Katekolaminlerin salgılanmaları ve kontrolünde sempatik sinir sistemi önemli rol oynar (18,22,58).

E. ADRENOKORTİKAL YETERSİZLİK:

Adrenal bezi korteksinin yetersizliği çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar.

a-Adrenal bezin hastalıklarla harabiyetinde adrenal yetmez-

lik oluşur.

b- Hipofiz ön lobunun hipofonksiyonu sonucu, adrenal bezin zona fasikulata ve zona retikularis tabakası atrofiye olur. Zona glomeruloza tabakasının ise bir kısmı atrofiye olur.

c- Adrenal bezde kortizol sekresyonunun doğuştan eksikliği nedeniyle bez hipertrofiye olarak, diğer hormonların aşırı salgılanmasına yol açar.

d- Klinikte adrenal bezi harabiyeti akut ve kronik şekillerde ortaya çıkabilir. Her iki halde hem kortizol hem de aldosteron sekresyonu bozulmuştur (31).

Glikokortikoid Yetmezliği:

İnsanlarda glikokortikoid yetersizliği 7-10 gün içinde ölüme neden olabilir. Eğer mineralokortikoid eksikliği de varsa bu olasılık daha da artar. Glikokortikoid yetersizliğinde kuvvetsizlik ve yorgunluk yaygın olarak görülür. Glikokortikoid yetersizliğinin esas belirtisi kilo kaybıdır. Glikozun periferik dokularda kullanımında artma kilo kaybına neden olabilir. Glikokortikoid yetmezliğinde bulantı, kusma şiddetli olmaya eğilimlidir. Dalak büyümesi, lenfoid dokunun hiperplazisi ve EEG bozuklukları görülebilir. Hastalarda mental gerilik ve depresyon gözlenir. Glikokortikoid yetmezliğinin en önemli etkilerinden biri hipoglisemidir ve bunun teşhis edilememesi bazı ölümlerin esas nedeni olmuştur. Glukoneogenez hızında düşme gözlenir, karaciğerde glikoz yapımında ve glikojen sentezinde azalma görülür. Glikokortikoid yetmezliğinde kalbin kasılma gücü azalır. EKG bozuklukları görülür. Klinik çalışmalarda, glikokortikoid yetmezliğinin kan üresinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (9). Garrod ve ark.(19) GFR ve RBF'nin düşmelerinin sadece glikokortikoidle geriye döndürülebileceğini göstermiştir.

Mineralokortikoid Yetmezliği:

Vücutta mineralokortikoidler bulunmadığı zaman hiponatremi ve buna bağlı ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, hipokloremi, hiperkalemi, hiperkaleminin kardio depresif düzeylere ulaşmasıyla birlikte kalp debisinde azalma, kan hacmi ve böbreklerin perfüzyon basıncında azalma görülür. Na^+-K^+ ATPase aktivitesi azalmıştır. Mineralokortikoid yetmezliği idrarla sodyum kaybına neden olur ve potasyum atılımı bozulur. Ekstrasellüler sıvıda hidrojen iyon birikimi sonucu asidoz oluşur. Vücuttan tuz kaybına bağlı olarak tuz alımında artma gözlenir (9,33).

Kronik Adrenal Yetersizlik (Primer Hipoadrenalizm)- Addison Hastalığı:

Addison hastalığı, adrenal korteksin, adrenokortikal hormon yapımındaki yetmezliği sonucudur. Tüberküloz, kanser, bezin atrofisi Addison hastalığı nedeni olabilir. Mineralokortikoid yetersizliği nedeniyle elektrolit ve su metabolizması bozulur. Sodyum iyonları kaybı ve buna bağlı olarak su kaybı meydana gelir. Bu ise ekstrasellüler sıvı hacminin azalmasına ve hipotansiyona neden olur. Hastada hiperkalemi ve asidoz gelişir. Hipotansiyonun ileri derecede olması kardiovasküler şok tablosunun doğmasına neden olur. Kortizol salgısının yokluğu hipoglisemiye neden olur. Dokulardan protein ve yağların mobilizasyonu azalmıştır. Bunların yanında kaslarda kuvvetsizlik, zayıflama, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, taşikardi, takipne görülebilir. Addison hastalığı bulunan çoğu kişilerin bir başka özellikleri de mukosa ve deride melanin pigmentinin birikmesidir (3,22,51,59).

Akut Adrenal Yetersizlik:

Genellikle kortizol sekresyonu bazal miktarda olan şahıslarda, ani stres sonucu görülür. Kortizol sekresyonunun azlığı adrenal korteks harabiyetine bağlı olabileceği gibi

özellikle kortizon, deksametazon gibi glikokortikoidlerin tedavi nedeniyle uzun süre alınması sonucunda ortaya çıkabilir. Şok, hipotansiyon, oligüri, plazmada üre birikimi, plazma potasyum seviyesinde yükselme, kusma, dehidratasyon gözlenir (31,51,59).

Sekonder Adrenal Yetersizlik:

Adrenal bezlerde patolojik bir durum yoktur. Hipopituitarizm ve hipotalamus lezyonları CRF, ACTH sekresyonunun yetmezliğine neden olarak adrenokortikal hormonların sekresyonunu azaltır. Bu sekonder adrenal yetmezliğin büyük etkisi kortizol üzerinedir. Çünkü kortizol sekresyonu ACTH tarafından uyarılır (51,59).

Hipoaldosteronizm:

Sadece hipoaldosteronizmle seyreden adrenal yetmezliklerine hipoaldosteronizm adı verilir. Bunlar:

- 1- Hiporeninematik hipoaldosteronizm: Genellikle interstisyel nefrit veya nefropati gibi hastalıklarda görülür. Bunlarda böbrekte hidrojen iyonu ve potasyum atılımının bozulması nedeniyle asidoz ve hiperpotasemi meydana gelir. Renin salgılanması az olduğundan aldosteron da az yapılır.
- 2- Konjenital enzim defekti: Aldosteron yapılmasını sağlayan enzimlerdeki defekt nedeni ile yeterli aldosteron yapılamaz.
- 3- Psödohipoaldosteronizm: Böbrek tübülüsleri konjenital bir defekt yüzünden aldosterona cevap veremez (22,59).

F. ADRENOKORTİKAL HİPERFONKSİYON:

Adrenokortikal hormonların hipersekresyonuna bağlı olarak üç sendrom ortaya çıkar. Bunlar Cushing sendromu, primer ve sekonder hiperaldosteronizm ve adrenogenital sendrom'dur (31).

Cushing Sendromu:

Adrenal bezin tüm tabakalarının hiperfonksiyonu söz konusudur. Aldosteronun aşırı salgılanmasına bağlı olarak sodyum iyonları ve buna bağlı olarak su geri emiliminde art-

madan dolayı vücut sıvıları ve kan hacmi artması, hipertansiyon görülür. Vücutta su toplanmasına bağlı hafif ve yaygın ödem vardır. Ayrıca alkaloz ve hipopotasemi kendini gösterir. Kortizol salgılanmasında artma aşırı glukoneojenez'e ve glikoz kullanımında azalmaya neden olur. Bu etkilerle kanda hafif fakat devamlı bir hiperglisemi gözlenir. Cushing hastalığının bir özelliği de vücudun alt tarafındaki yağın, torasik bölgede birikmesi olup bu, hastaya "buffalo" görüntüsü verir. Aşırı steroid salgısı yüzde ödem yaratır ve hormonların bazı androjenik etkileri de akne ve hirsutizm aşırı sakal çıkmasına neden olur. Karaciğer ve plazma proteinleri hariç, vücudun diğer yerlerindeki proteinler büyük ölçüde azalır. Deri altındaki kollojen liflerin azalması deri altı dokularının kolay zedelenebilir hale gelmelerini sağlar ve çizgiler oluşmasına neden olur. Protein kaybı da osteoporoz oluşmasında rol oynar (3,8,22,25,59).

Primer Hiperaldosteronizm:

Primer hiperaldosteronizm adrenal korteksin belirli bir uyarı olmadan kendiliğinden fazla miktarda aldosteron salgılaması demektir. Genellikle primer aldosteronizmin nedeni adrenal kortekste fazla aldosteron yapan bir tümördür (Conn Sendromu). Sodyumun fazla miktarda geri emilimi ekstraselülüler sıvı hacminin artmasına, kan basıncının yükselmesine ve renin yapımının engellenmesine sebep olur. Hipertansiyon başlıca belirtidir, poliüri, polidipsi sık görülür. Potasyum fazla atılımı nedeni ile hipokalemi, alkaloz, kas kuvvetsizliği, refleks kayboluşu, EKG'de değişiklikleri görülür (3,23,58,59).

Sekonder Hiperaldosteronizm:

Başlıca nefrotik sendrom ve karaciğer sirozunda olmak üzere bazı durumlarda sekonder olarak aldosteron salınması artar. Böbrek üstü korteksinin renin-anjiyotensin sistemi tarafından uyarılması karşısındaki normal cevabı aldosteron

salgılamasıdır. Aldosteron sodyum tutulmasına ve potasyum atılımına neden olur. Sodyum tutulması ekstrasellüler sıvı hacminin artmasına yol açar ve aynı zamanda daha fazla renin salgılanmasını engeller. Ağır dehidratasyon, sodyum kaybı, hemorajiler, serum albümünün azalması, renal arterin daralması ile böbreğe gelen kanın azalması renin ve aldosteron salgılanmasını arttırır. Jukstaglomerüler hücre hiperplazisi (Barther Sendromu) de plazmada renin artmasına, sekonder aldosteronizme sebep olabilir (3,58,59).

G. ADRENALEKTOMİNİN ETKİLERİ:

Adrenalektomi idrarla sodyum atılımına ve plazma potasyumunun yükselmesine neden olur. Bunlara bağlı plazma hacminin azalması sonucu hipotansiyon, dolaşım yetmezliği ve şok gözlenir. Bu değişiklikler tuz alımının arttırılması ve mineralokortikoid tedavisi ile önlenabilir (18). Köpekte, adrenalektomiden sonra kardiovasküler yetmezlikten sorumlu mekanizmalar Swingle ve ark.(55) tarafından çalışılmıştır. Bu araştırmacılar sodyum klorür verilmesi ile hayvanda şiddetli yetmezliğin önlenebileceğini göstermişlerdir. Friedman ve ark.(17) kan basıncının adrenal bezlerin çıkarılmasından 3 saat sonra düştüğünü bildirmişler, hem sistolik hem de diastolik basınçta belirgin azalma saptamışlardır. Bu sırada plazma sodyumunda düşme potasyumunda ve hemotokritte belirgin yükselme gözlemişlerdir. Bauman ve Kurland (6) adrenalektomili kedilerde ve tavşanlarda hiponatremi, hipokloremi, hiperkalemi ve hemotokritte artma bildirmiştir. Lefer ve Boykin (9) adrenalektomili köpeklerde kalp kontraktilesinin ve atım volümünün azaldığını göstermişler ve glikokortikoid ile düzeltilebileceğini bildirmişlerdir. Adrenalektomili köpeklerde GFR ve RBF'nin düştüğü fakat bunların her ikisinin sıvı hacmi arttırılması ve adrenal korteks hormonları ile düzeltilebileceği gösterilmiştir (33). Crabbe ve Nichols (53) böbrek korteksinde amonyak serbestleşmesinin adrenalektomili hayvanlarda aldosteron ile stimüle edilebileceğini göstermişlerdir.

3. G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Çalışmamızda, ağırlıkları 150-250 gram arasında değişen (ortalama 200 g) Wistar cinsi albino her iki cinsiyetten sıçanlar kullanıldı. Deneyler 6 grupta yapıldı. Bütün gruplara standart sıçan yemi verildi.

GRUPLAR:

GRUP 1 : Kontrol grubu (n=10): Bu gruptaki sıçanlara normal içme suyu verildi.

GRUP 2 : Sham operasyon grubu (n=10): Bu gruptaki sıçanlara sham operasyondan sonra 5 gün normal içme suyu verildi.

GRUP 3 : Bilateral adrenalectomi grubu (n=10): Bu gruptaki sıçanlara bilateral adrenalectomiden sonra 5 gün normal içme suyu verildi.

GRUP 4 : % 1 NaCl verilen kontrol grubu (n=10): Bu gruptaki sıçanlara 5 gün % 1 NaCl içme suyu olarak verildi.

GRUP 5 : % 1 NaCl verilen sham operasyon grubu (n=10): Bu gruptaki sıçanlara sham operasyondan sonra 5 gün % 1 NaCl verildi.

GRUP 6 : % 1 NaCl verilen bilateral adrenalectomi grubu (n=10): Bu gruptaki sıçanlara bilateral adrenalectomiden sonra 5 gün % 1 NaCl verildi.

Sham operasyon ve Bilateral Adrenalectomi

Sham operasyon ve bilateral adrenalectomi hafif eter anestezisi altında, vücut ısısının normal sınırlar içinde tutulmasını sağlamak için bir ısıtıcı üzerinde yapıldı. Sham operasyon ve adrenalectomi Kosten ve Contreras (34) yöntemine göre yapıldı. Sham operasyonda; hayvan sırt üstü yatırıldı. Subkostal 2 cm uzunluğunda longitudinal insizyon yapıldı. Deri ve kas tabakası ayrıldı. Böbrekler ve adrenal bezler görüldükten sonra tekrar kas ve deri tabakası dikildi. Bilateral adrenalectomide de sham operasyonda olduğu gibi hayvan sırt üstü yatırıldı. Subkostal

2 cm uzunluğunda longitudinal insizyon yapıldı. Deri ve kas tabakası ayrıldı. Adrenal bezler, adrenal bez etrafındaki yağ ve bağ dokusundan izole edilerek vücuttan çıkarıldı. Deri ve kas tabakası dikildi. Sham operasyon ve adrenalektomi bilateral olarak yapıldı. Adrenalektomi ve sham operasyondan sonra hayvanlar kafeslerine konuldu, iyileşmeyi çabuklaştırmak için operasyonlardan sonra hayvanlar 8 saat sıcak tutuldu.

İdrar Toplanması

Günde idrarla atılan Na^+ , Ca^{2+} , üre nitrojeni ve kreatinin miktarlarını saptamak amacıyla bütün gruplarda 24 saatlik idrar toplandı. Bunun için hayvanlar özel yapılmış idrar toplama kafeslerine konuldu. Bu işlem sham operasyon yapılan gruplarda (Grup 2 ve Grup 5) ve bilateral adrenalektomi yapılan gruplarda (Grup 3 ve Grup 6) sham operasyon veya bilateral adrenalektomiden sonra 5. gün yapıldı. % 1 NaCl verilen kontrol grubunda (Grup 4) ise hayvanlara % 1 NaCl verilmesinin 5. günü 24 saatlik idrar toplandı. Bütün gruplarda idrarlar deiyonize şişelerde toplandı ve hacimleri saptandı. 3000 devir/dak'da 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar deiyonize tüplere alındı, iyon analizi, kreatinin ve üre nitrojeni ölçümüne kadar dondurularak saklandı.

Kan Alınması ve Serumun Elde Edilmesi

Sığıçanlardan kan, 24 saatlik idrar toplanmasından hemen sonra, hafif eter anestezisi altında enjektörle direkt kalbe girilerek alındı ve deiyonize santrifüj tüplerine konuldu. 30 dakika beklendikten sonra 3000 devir/dak'da 20 dakika santrifüj edilerek serumları deiyonize tüplere alındı ve serumda hemen iyon analizi yapıldı.

Analitik İşlemler

Serumda Na^+ ve K^+ konsantrasyonları, idrarda Na^+ konsantrasyonu flame fotometrede (Instrumentation Laboratory System 501) saptandı. Serum ve idrarda Ca^{2+} , titrimetrik EDTA yöntemi (21) ile idrarda kreatinin, alkalın pikrat yöntemi (45) ile ölçüldü. İdrarda üre nitrojeni, üreaz-nessle-rizasyon yöntemine (45) göre saptandı.

Doku İyon Analizi

Sıçanlardan kardiyak kan örnekleri alınmasından hemen sonra bir böbrek çıkarıldı ve etrafındaki yağ dokusundan temizlendikten sonra makroskobik olarak korteksi ayrıldı ve hemen korteks dokularının yaş ağırlıkları saptandı. Bu dokular önceden darası alınmış deiyonize şişelere konuldu. Dokular 48 saat 105°C deki etüvde kurutulduktan sonra kuru ağırlıkları saptandı ve ezilerek toz haline getirildi. Ekstraksiyon işlemi Friedman ve ark.'nın (17) bildirdiği yöntemle yapıldı. Her bir şişeye 5 ml 0.75 N nitrik asit eklenerek 1 hafta beklendi ve nitrik asit ekstraktı elde edildi. Nitrik asit ekstraktları 8 saat bir çalkalayıcıda çalkalandıktan sonra santrifüje edildi ve süpermatantta Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} iyon analizi yapıldı.

Dokuda Na^+ ve K^+ konsantrasyonları flame fotometrede (Jenway-Tfp.7) saptandı. Dokuda Ca^{2+} konsantrasyonu titrimetrik EDTA yöntemi (21) ile saptandı.

İstatiksel Analiz

Gruplar arası karşılaştırmada varyans analizi kullanıldı (43). Sonuçlar, ortalama±standart hata olarak P ve F değerleriyle birlikte verildi.

4. B U L G U L A R

Serumda Na⁺, K⁺, Ca²⁺ bulguları:

Bütün grupların serum parametrelerinin ortalama değerleri standart hataları ile Çizelge 1'de verilmiştir. Serumda Na⁺ düzeyi Şekil 6'da, K⁺ düzeyi Şekil 7'de, Ca²⁺ düzeyi Şekil 8'de gösterilmiştir.

Normal İçme Suyu Verilen Gruplar

Serum Na⁺ konsantrasyonu, bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 3) kontrol ve sham operasyon gruplarına (Grup 1 ve Grup 2) göre anlamlı azalmıştır (P<0.001). Serum K⁺ ortalama değerleri, kontrol ve sham operasyon gruplarına (Grup 1 ve Grup 2) göre bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 3) anlamlı olarak artmıştır (P<0.001). Kontrol, sham operasyon ve bilateral adrenalectomi gruplarında (Grup 1, Grup 2 ve Grup 3) serum Ca²⁺ ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (P>0.05).

% 1 NaCl Verilen Gruplar

Bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 6) serum Na⁺ konsantrasyonunun, kontrol ve sham operasyon gruplarına (Grup 4 ve Grup 5) göre anlamlı azaldığı görülmüştür (P<0.001). Serum K⁺ ortalama değerlerinde, kontrol ve sham operasyon gruplarına (Grup 4 ve Grup 5) göre bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 6) belirgin artma bulunmuştur (P<0.001). Gruplar arası karşılaştırmada serum Ca²⁺ ortalama değerlerinde, anlamlı farklılık bulunmamıştır (P>0.05).

İdrarda Na⁺, Ca²⁺, kreatinin ve üre nitrojeni bulguları:

İdrar Na⁺, Ca²⁺, kreatinin ve üre nitrojeni ortalama değerleri, standart hata değerleri ile birlikte Çizelge 2'de verilmiştir. İdrarla atılan Na⁺ düzeyi Şekil 9'da, Ca²⁺ düzeyi Şekil 10'da, kreatinin düzeyi Şekil 11'de, üre nitrojeni düzeyi Şekil 12'de gösterilmiştir.

Normal İçme Suyu Verilen Gruplar

İdrarla Na⁺, Ca²⁺, kreatinin ve üre nitrojeni atılımı

ortalama değerlerinin, gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($P > 0.05$).

% 1 NaCl Verilen Gruplar

% 1 NaCl verilen kontrol, sham operasyon ve bilateral adrenalectomi gruplarında (Grup 4, Grup 5 ve Grup 6) idrarla Na^+ , Ca^{2+} , kreatinin ve üre nitrojeni atılımı ortalama değerleri arasında belirgin farklılık saptanmamıştır ($P > 0.05$).

24 saatlik idrar miktarı bulguları:

24 saatlik idrar miktarları Çizelge 3 ve Şekil 13'de verilmiştir.

Normal İçme Suyu Verilen Gruplar

Gruplar arası karşılaştırmada 24 saatlik idrar hacimleri ortalama değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P > 0.05$).

% 1 NaCl Verilen Gruplar

24 saatlik idrar hacimleri bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 6) kontrol ve sham operasyonu gruplarına (Grup 4 ve Grup 5) göre anlamlı artmıştır ($P < 0.05$).

Dokuda Na^+ , K^+ , Ca^{2+} bulguları:

Bütün grupların doku parametrelerinin ortalama değerleri standart hata değerleri ile birlikte Çizelge 4'de verilmiştir. Dokuda Na^+ düzeyi Şekil 14'de, K^+ düzeyi Şekil 15'de, Ca^{2+} düzeyi Şekil 16'da gösterilmiştir.

Normal İçme Suyu Verilen Gruplar

Doku Na^+ , Ca^{2+} ortalama değerlerinde, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık görülmemiştir ($P > 0.05$). Doku K^+ konsantrasyonu, bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 3) kontrol ve sham operasyon gruplarına (Grup 1 ve Grup 2) göre anlamlı artmıştır ($P < 0.001$).

% 1 NaCl Verilen Gruplar

Bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 6) doku Na^+ , K^+ konsantrasyonları, kontrol ve sham operasyon gruplarına (Grup 4 ve Grup 5) göre anlamlı azalmıştır ($P < 0.001$). Doku

Ca^{2+} ortalama değerlerinde de bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 6) kontrol ve sham operasyon gruplarına göre anlamlı azalma bulunmuştur ($P < 0.05$).

Normal içme suyu ve % 1 NaCl verilen bilateral adrenalectomi gruplarının karşılaştırılması:

Serum parametreleri Çizelge 5, Şekil 6,7,8'de gösterilmiştir.

Serum Na^+ ve Ca^{2+} ortalama değerlerinde, her iki bilateral adrenalectomi grubu arasında belirgin farklılık bulunmamıştır ($P > 0.05$). Normal içme suyu verilen bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 3) serum K^+ konsantrasyonu, % 1 NaCl verilen bilateral adrenalectomi grubuna (Grup 6) göre anlamlı artmıştır ($P < 0.001$).

İdrar Na^+ , Ca^{2+} , kreatinin ve üre nitrojeni bulgularının karşılaştırılması Çizelge 6, Şekil 9,10,11,12'de verilmiştir.

İdrarla Na^+ atılımının, % 1 NaCl verilen bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 6) normal içme suyu verilen bilateral adrenalectomi grubuna (Grup 3) göre anlamlı artma bulunmuştur ($P < 0.001$). İdrarla Ca^{2+} , kreatinin ve üre nitrojen atılımında, iki grup arasında belirgin farklılık görülmemiştir ($P > 0.05$).

24 saatlik idrar hacminin, % 1 NaCl verilen bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 6) normal içme suyu verilen bilateral adrenalectomi grubuna (Grup 3) göre anlamlı arttığı saptanmıştır ($P < 0.05$) (Çizelge 7) (Şekil 13).

Doku parametreleri Çizelge 8 ve Şekil 14,15,16'da verilmiştir.

Her iki bilateral adrenalectomi grubunda doku Na^+ , Ca^{2+} ortalama değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P > 0.05$). Doku K^+ 'u ise normal içme suyu verilen bilateral adrenalectomi grubunda (Grup 3) % 1 NaCl verilen bilateral adrenalectomi grubuna göre belirgin artma göstermiştir ($P < 0.001$).

Çizelge 1. Serumda Na⁺, K⁺ (mEq/L) ve Ca²⁺ (% mg) düzeyleri.

	Normal İçme Suyu Verilen Gruplar		
	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=10)
Serum Na ⁺ (mEq/L) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=6.96 P<0.001	146.125±3.3 B	143.143±2.34 B	133.4±1.97 A
Serum K ⁺ (mEq/L) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=28.42 P<0.001	4.857±0.16 A	5.214±0.09 A	7.629±0.25 C
Serum Ca ²⁺ (% mg) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=2.41 P>0.05	10.4±0.23 A	10.019±0.41 A	9.62±0.21 A
	% 1 NaCl Verilen Gruplar		
	Grup 4 (n=10)	Grup 5 (n=10)	Grup 6 (n=10)
Serum Na ⁺ (mEq/L) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=6.96 P<0.001	143.875±3.44 B	143.778±1.66 B	130.5±2.41 A
Serum K ⁺ (mEq/L) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=28.42 P<0.001	4.871±0.29 A	4.443±0.32 A	6.614±0.22 B
Serum Ca ²⁺ (% mg) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=2.41 P>0.05	10.038±22 A	10.333±0.26 A	9.333±0.24 A

Çizelge 2. İdrarla atılan Na^+ (mEq/24 st), Ca^{2+} , kreatinin ve üre nitrojeni (mg/24 st) düzeyleri

	Normal İçme Suyu Verilen Gruplar		
	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=10)
İdrar Na^+ (mEq/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=12.8 P>0.05	0.368±0.09 A	0.492±0.1 A	0.566±0.05 A
İdrar Ca^{2+} (mg/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=1.58 P>0.05	1.231±0.23 A	1.29±0.24 A	0.726±0.11 A
İdrar kreatinin (mg/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=1.4 P>0.05	6.159±0.72 A	7.033±0.78 A	4.939±0.44 A
İdrar üre nitro- jeni (mg/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=0.72 P>0.05	130.478±13.71 A	168.75±18.17 A	139.585±10.1 A
	% 1 NaCl Verilen Gruplar		
	Grup 4 (n=10)	Grup 5 (n=10)	Grup 6 (n=10)
İdrar Na^+ (mEq/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=12.8 P>0.05	2.233±0.37 B	2.005±0.4 B	2.54±0.39 B
İdrar Ca^{2+} (mg/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=1.58 P>0.05	1.284±0.22 A	1.149±0.09 A	1.039±0.16 A
İdrar kreatinin (mg/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=1.4 P>0.05	6.006±0.79 A	6.77±0.44 A	6.607±0.7 A
İdrar üre nitro- jeni (mg/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=0.72 P>0.05	145.28±17.27 A	140.672±14.33 A	148.422±10.09 A

Çizelge 3. 24 saatlik idrar hacim (ml/24 st) düzeyleri

	Normal İçme Suyu Verilen Gruplar		
	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=10)
İdrar hacmi (ml/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=2.47 P>0.05	7.30±1.22 A	12.83±1.85 A	9.86±0.86 A
	% 1 NaCl Verilen Gruplar		
	Grup 4 (n=10)	Grup 5 (n=10)	Grup 6 (n=10)
İdrar hacmi (ml/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=2.47 P<0.05	11.91±1.68 A	11.18±1.33 A	13.58±1.83 B

Çizelge 4. Dokuda Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ (mg/g kuru ağırlık) düzeyleri

	Normal İçme Suyu Verilen Gruplar		
	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=10)
Doku Na ⁺ (mg/g kuru ağırlık) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=7.58 P>0.05	46.98±4.48 A	63.938±2.58 A	69.334±6.5 A
Doku K ⁺ (mg/g kuru ağırlık) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=10.19 P<0.001	651.36±57.16 A	759.31±44.48 A	1774.86±255.80 B
Doku Ca ²⁺ (mg/g kuru ağırlık) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=2.73 P>0.05	1.756±0.26 A	0.671±0.13 A	1.31±0.24 A
	% 1 NaCl Verilen Gruplar		
	Grup 4 (n=10)	Grup 5 (n=10)	Grup 6 (n=10)
Doku Na ⁺ (mg/g kuru ağırlık) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=7.58 P<0.001	88.561±2.37 B	75.138±8.32 B	59.279±3.66 A
Doku K ⁺ (mg/g kuru ağırlık) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=10.19 P<0.001	1992.31±93.22 B	1608.91±255.40 B	638.54±28.10 A
Doku Ca ²⁺ (mg/g kuru ağırlık) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=2.73 P<0.05	2.806±0.44 B	2.72±0.65 B	1.789±0.59 A

Çizelge 5. Serumda Na^+ , K^+ (mEq/L) ve Ca^{2+} (% mg) düzeyleri

	Adrenalektomi Gruplarının Karşılaştırılması	
	Grup 3 (n=10)	Grup 6 (n=10)
Serum Na^+ (mEq/L) Ortalama \pm St Hata Karşılaştırma F=6.96 P>0.05	133.4 \pm 1.97 A	130.5 \pm 2.41 A
Serum K^+ (mEq/L) Ortalama \pm St Hata Karşılaştırma F=28.42 P<0.001	7.629 \pm 0.25 C	6.614 \pm 0.22 B
Serum Ca^{2+} (% mg) Ortalama \pm St Hata Karşılaştırma F=2.41 P>0.05	9.62 \pm 0.21 A	9.333 \pm 0.24 A

Çizelge 6. İdrarda Na^+ (mEq/24 st), Ca^{2+} , kreatinin ve üre nitrojeni (mg/24 st) düzeyleri

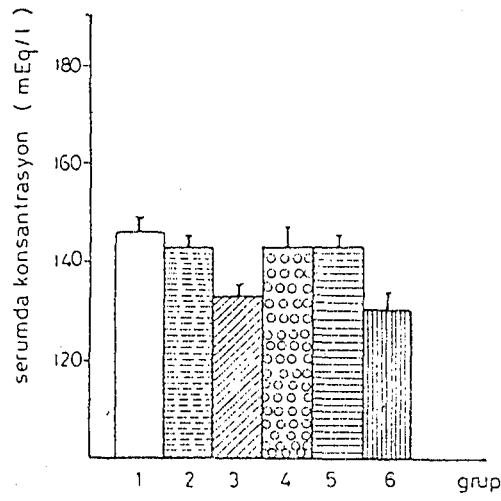
	Adrenalektomi Gruplarının Karşılaştırılması	
	Grup 3 (n=10)	Grup 6 (n=10)
İdrar Na^+ (mEq/24 st) Ortalama \pm St Hata Karşılaştırma F=12.8 P<0.001	0.566 \pm 0.05 A	2.54 \pm 0.39 B
İdrar Ca^{2+} (mg/24 st) Ortalama \pm St Hata Karşılaştırma F=1.58 P>0.05	0.726 \pm 0.11 A	1.039 \pm 0.16 A
İdrar kreatinin (mg/24 st) Ortalama \pm St Hata Karşılaştırma F=1.4 P>0.05	4.939 \pm 0.44 A	6.607 \pm 0.7 A
İdrar üre nitro- jeni (mg/24 st) Ortalama \pm St Hata Karşılaştırma F=0.72 P>0.05	139.585 \pm 10.1 A	148.422 \pm 10.09 A

Çizelge 7. 24 saatlik idrar hacim (ml/24 st) düzeyleri

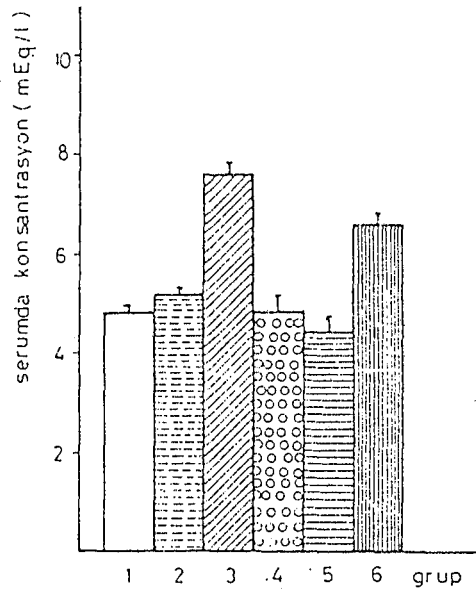
	Adrenalektomi Gruplarının Karşılaştırılması	
	Grup 3 (n=10)	Grup 6 (n=10)
İdrar hacmi (ml/24 st) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=2.47 P<0.05	9.86±0.86 A	13.58±1.83 B

Çizelge 8. Dokuda Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ (mg/g kuru ağırlık) düzeyleri

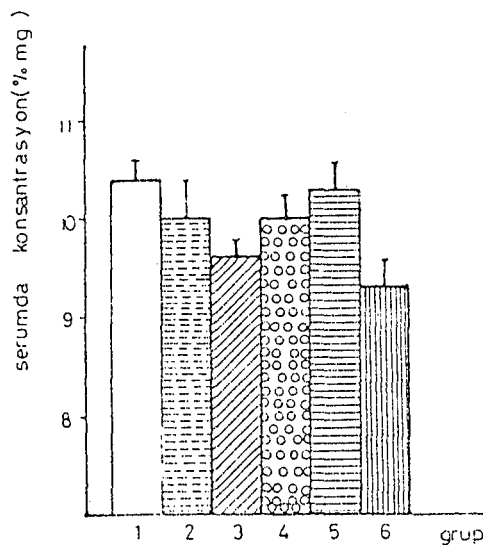
	Adrenalektomi Gruplarının Karşılaştırılması	
	Grup 3 (n=10)	Grup 6 (n=10)
Doku Na ⁺ (mg/g kuru ağırlık) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=7.58 P>0.05	69.334±6.5 A	59.279±3.66 A
Doku K ⁺ (mg/g kuru ağırlık) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=10.19 P<0.001	1774.86±255.80 B	638.54±28.10 A
Doku Ca ²⁺ (mg/g kuru ağırlık) Ortalama±St Hata Karşılaştırma F=2.73 P>0.05	1.31±0.24 A	1.789±0.59 A



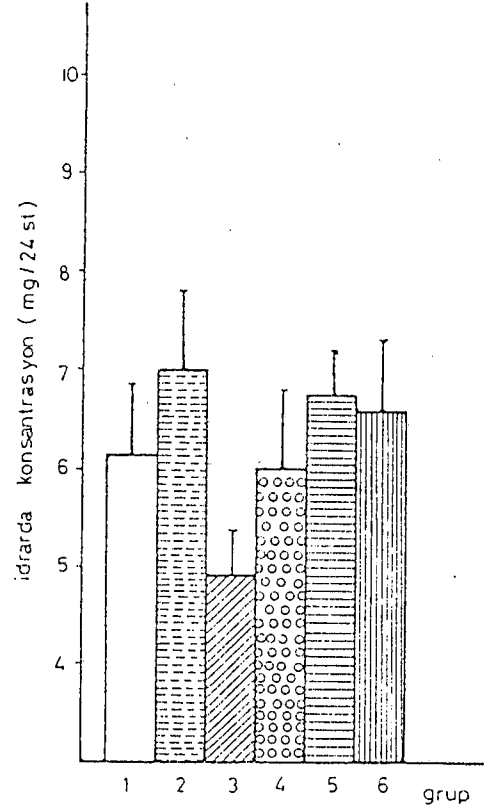
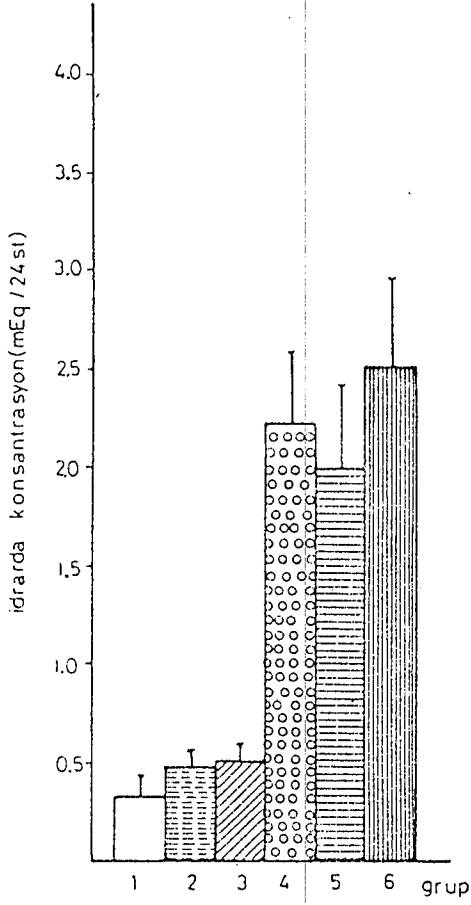
Şekil 6. Serumda Na^+ düzeyi (mEq/L)



Şekil 7. Serumda K^+ düzeyi (mEq/L)

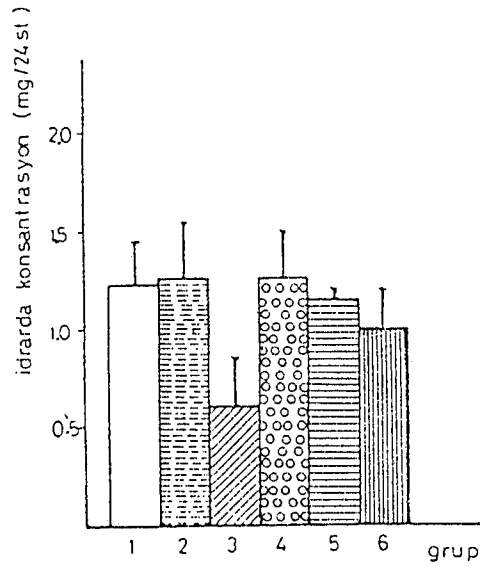


Şekil 8. Serumda Ca^{2+} düzeyi (% mg)

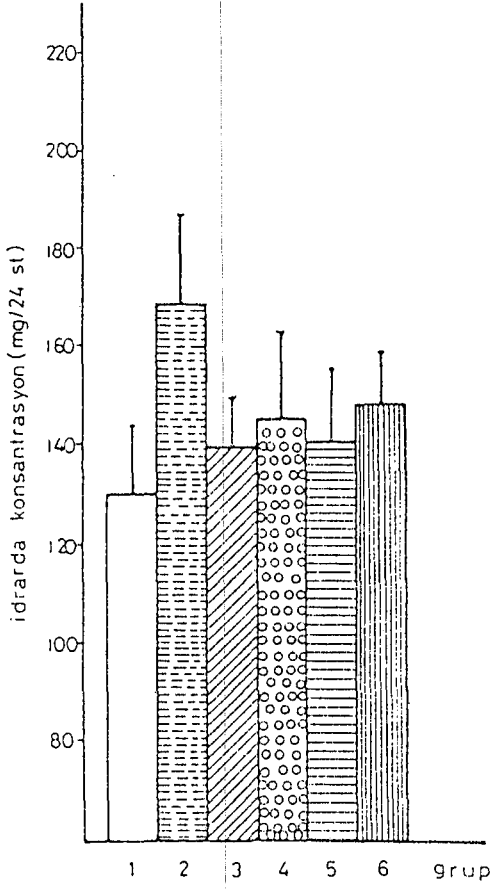


Şekil 9. İdrarla atılan Na^+ düzeyi (mEq/24 st)

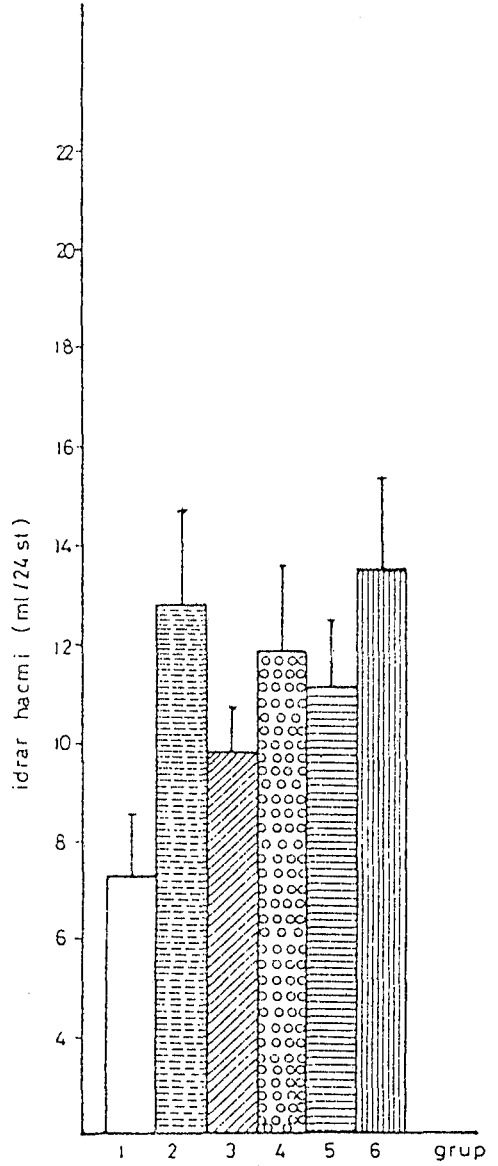
Şekil 11. İdrarla atılan kreatinin düzeyi (mg/24 st)



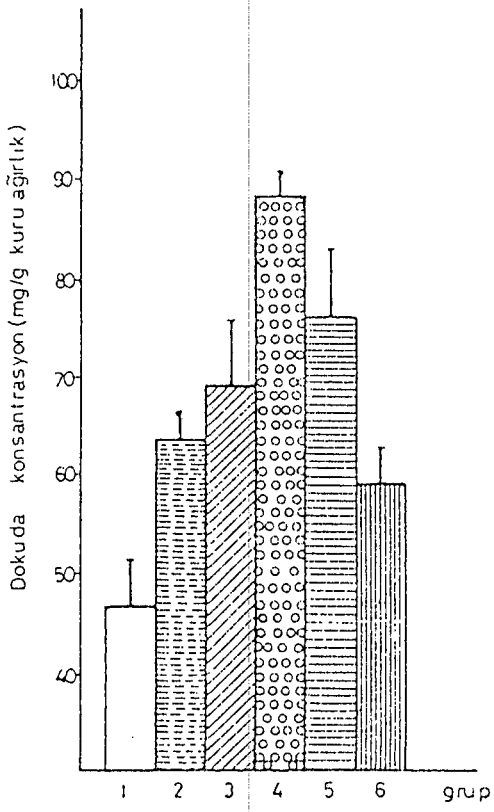
Şekil 10. İdrarla atılan Ca^{2+} düzeyi (mg/24 st)



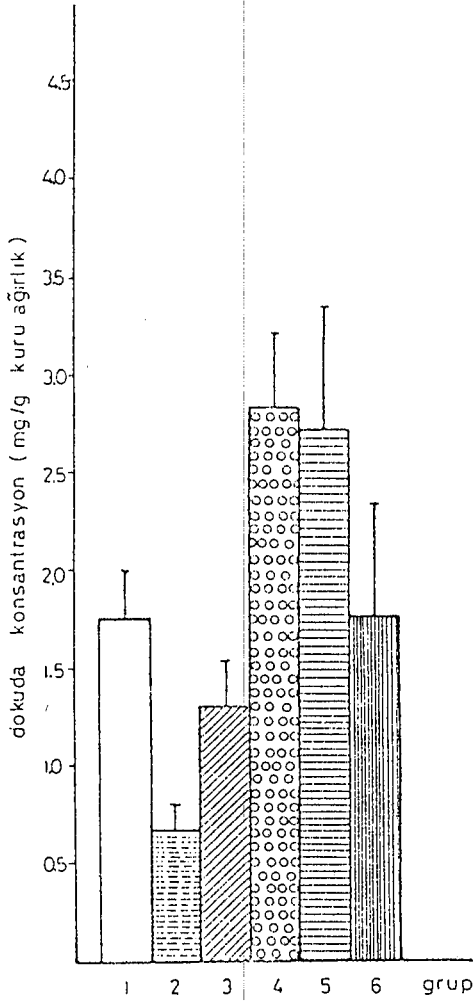
Şekil 12. İdrarla atılan üre nitrojen düzeyi (mg/24 st)



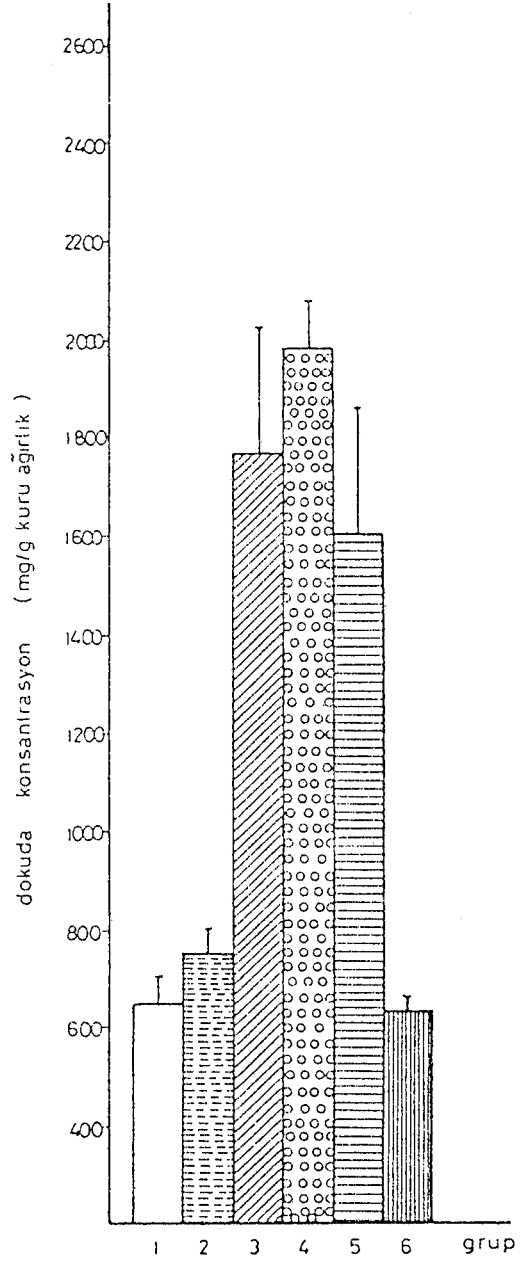
Şekil 13. 24 saatlik idrar hacimleri (ml/24 st)



Şekil 14. Dokuda Na⁺ düzeyi (mg/g kuru ağırlık)



Şekil 16. Dokuda Ca²⁺ düzeyi (mg/g kuru ağırlık)



Şekil 15. Dokuda K⁺ düzeyi (mg/g kuru ağırlık)

5. T A R T I Ő M A V E S O N U Ç

Adrenalektominin birçok çalışmalarda serum sodyum konsantrasyonunu azalttığı, potasyum konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (14,16,17,33,47,54,61). Çalışmamızda her iki adrenalektomi gruplarında kontrole göre serum sodyum konsantrasyonunda azalma, potasyum konsantrasyonunda artma gözledik. Hiponatremi, sodyum birikiminin olmayışı hiperkalemi ise potasyum boşaltımında azalma nedeni ile ortaya çıkmaktadır (47). Antidiüretik hormon (ADH)'da artmanın da adrenal yetersizlikte hiponetremiden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Nefrektomi ve adrenalektomiden sonra ekstrasellüler sıvıdan sodyum azalması, sodyumun hücrelere girişi ile açıklanmıştır. Bununla birlikte sodyumun ekstrasellüler sıvıdan barsaklar özellikle kolon yolu ile atıldığı hakkında kanıtlar vardır (17). Adrenalektominin sıçan kuyruk arterinde hücrelerden sodyum kaybına neden olduğu gösterilmiştir (17). Kronik adrenal yetersizlikte distal tübülüslerden potasyum salgılanması bozulur. Adrenalektomiden sonra köpeklerde yapılan çalışmalar hiperkaleminin potasyumun böbrekler yolu ile atılımında azalma ile tam olarak açıklanamayacağını göstermiştir. Ayrıca normal potasyum atılımına rağmen deksametazon verilmiş sıçanlarda hiperkalemi bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak kronik adrenal yetersizlikte hiperkalemi oluşmasında böbrek dışı mekanizmaların önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (7). Birçok çalışmalarda potasyum homeostazisi akut adrenalektomi uygulanmış hayvanlarda çalışılmıştır. Bu hayvanların gerçekten tam bir mineralokortikoid eksikliği göstermemeleri olasıdır. Çünkü aldosteronun biyolojik etkisinin hormonun yarı ömründen uzun sürmesi beklenir. Aldosteronun biyolojik etkisi plazma seviyesi azaldıktan sonra da devam eder. Bu nedenle adrenalektomiden sonra saatlerce hayvanların total mineralokortikoid eksikliği göstermemeleri mümkündür (33). Adrenalin, kronik

adrenal yetersizlikte sıçanlarda ekstrarenal potasyum homeostazisindeki bozukluğa katkıda bulunur. Adrenalektomiden sonra adrenalın belirgin olarak azalır (7). Rosa ve ark.(49) adrenalın'ın insanlarda ekstrarenal yolla potasyum atılımını arttırmada önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Benzer sonuçlar hayvanlarda da bulunmuştur (37).

Adrenal yetersizlikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır. Ekstrasellüler sıvı hacminde azalma ve adrenal glikokortikoidlerin yokluğunun direkt etkisi GFR'yi azaltır (47). Addison hastalarında su diürezinde bozukluk uzun zamandan beri bilinmektedir (33). Adrenal yetmezliği olan hayvan ve insanlarda idrarın dilüsyonunda bir bozukluğun varlığı doğrulanmıştır (1,2). Bu görüşe göre bu bozukluğun esas nedeni herhalde ADH yokluğunda bile toplayıcı kanalların ve nefronun dilüsyon segmentinin suya geçirgenliğinin artmasıdır. Glikokortikoidlerin su diürezi sırasında bu segmentleri suyu geçirmez duruma getirdikleri düşünülmektedir (33). Başka bir görüşe göre adrenal yetmezlikte idrarın dilüsyonundaki bozukluk dolaşımında ADH'nın fazla olmasına dayanır (2). Adrenalektomili hayvanlarda ve Addison hastalarında ADH salgılanmasına güçlü osmotik olmayan uyaranlarda vardır. Bu uyaranlar arasında hacim azalması, kalp debisinde ve kan basıncında azalma, bulantı, kusma ve ağrı sayılabilir (33). Adrenalektomili hayvanlarda su atılımında bozukluğun gelişiminde zaman faktörleri de önemlidir (33). Ufferman ve Schrier (57) adrenalektomi yapılmış köpeklerde negatif sodyum dengesine eğilim adrenalektomiden sonra 4 gün içinde tuz verilmesi ile engellendiği zaman idrarın dilüsyonunu normal bulmuşlardır. Bu hayvanlarda glikokortikoid eksikliğine rağmen su atılımının normal olduğunu bildirmişlerdir. Cortney, M. A.(12) adrenalektomi uygulanmış sıçanlarda ortalama idrar miktarını kontrolden biraz az bulmuştur. Stanton, B. ve ark.(54) idrar miktarını % 1 NaCl verilen adrenalektomili sıçanlarda distile su verilen kontrollere göre belirgin yüksek bulmuşlardır. Stanton, B. ve ark.(54)'nın % 1 NaCl verilen adre-

nalektomi grubundaki bulguları bizim deneylerimizdeki % 1 NaCl verilen adrenalektomili sıçanlardaki yüksek idrar miktarı bulgumuza benzerlik göstermektedir.

Adrenalektomi uygulanmış hayvanlarda hiponatremi ve hiperkalemi total vücut sodyumunda azalma ve potasyumunda artma ile birlikte dir. Aynı zamanda sodyumun renal klirensi artar, potasyumun renal klirensi azalır. Bu anormal klirensler adrenal korteks ekstratları ile hızla düzelir (33). Stanton, B. ve ark.(54) % 1 NaCl ve % 1.5 glikoz çözeltisi verilen ve 3 ml/saat hızında Ringer çözeltisi (145 mM NaCl, 5 mM KHCO_3) infüzyonu yapılan adrenalektomili sıçanlarda distile su verilen kontrollere göre idrarla sodyum atılımında belirgin artma bulmuşlardır. Friedman, S. M. ve ark.(16) % 1 NaCl verilen sıçanlarda adrenalektominin 8. günü mide tübü ile 3 ml % 3.3 NaCl verilmesinden 2 saat sonra sodyum atılımını ölçmüşler ve adrenalektomili sıçanlarda idrarla sodyum atılımını kontrolden az bulmuşlardır. Sebastian, A. ve ark.(52) ise adrenalektomili 6 hastada mineralokortikoid verilmesi kesildiği zaman idrarla sodyum ve klor atılımında belirgin artma bulmuşlardır. Bunu plazma sodyumunda azalma izlemiştir. Kortizol eksikliğindeki hiponatremide idrarda sodyum konsantrasyonu yükselir (9). Çalışmamızda normal içme suyu verilen adrenalektomili sıçanlarda ve % 1 NaCl verilen adrenalektomili sıçanlarda kontrol ve sham operasyon gruplarına göre idrarla atılan sodyum miktarlarında anlamlı farklılık bulamadık. Her iki adrenalektomi gruplarında 24 saatlik idrar miktarları kontrole göre artmıştı ve % 1 NaCl verilen adrenalektomi grubunda kontrole göre 24 saatlik idrar miktarında anlamlı bir artma vardı.

Friedman, S. M. ve ark.(16)'nın % 1 NaCl verilen adrenalektomili sıçanlarda gastroknemius kasında ve aortada yaptıkları çalışmalarda ekstrasellüler ve intrasellüler kompartımanlarda sodyum kaybı, ekstrasellüler potasyum artması, intrasellüler potasyum kaybı bulmuşlardır. Friedman, S. M.

ve ark.(17) % 1 NaCl verilen sıçanlarda adrenalektominin kuyruk arterinde hücre sodyumunu azalttığını potasyumunu ise etkilemediğini bildirmişlerdir. Adrenalektomi, adrenal sekresyonların mineralokortikoid ve glikokortikoid aktivitelerini kaldırır. Adrenalektomide katyon değişikliklerine karbohidrat metabolizması değişikliklerinin neden olması mümkün görülmektedir. Çünkü normal karbohidrat metabolizması sırasında serum potasyum ve glikoz konsantrasyonları birlikte yükselir ve düşer. Adrenalektomi kan glikozunu düşürür ve özellikle genç hayvanlarda hızla hipoglisemi oluşur, fakat adrenalektomide serum potasyumunda düşme değil yükselme görülür ve aldosteron verilmesi normal doku elektrolit konsantrasyonlarını devam ettirir (14). Çalışmamızda her ne kadar iyon analizi bütün böbrek korteksinde yapılmışsa da ölçülen elektrolitler sadece kortikal hücrelere değil aynı zamanda bu dokudaki kana, tübüler hücrelerin bir tarafındaki ekstrasekretuar sıvıya ve diğer tarafındaki luminal sıvıya aittir. Çalışmamızda normal yem ve içme suyu verilen adrenalektomili sıçanlarda böbrek korteksinde sodyum konsantrasyonunun kontrole göre değişmediğini halbuiki potasyum miktarının anlamlı olarak arttığını bulduk. French, I. W. ve Manery, J. F.(14) normal diyet ve içme suyu verilen sıçanlarda böbrek korteksinde sodyum konsantrasyonunda belirgin azalma, potasyum konsantrasyonunda belirgin artma bulmuşlardır. French, I. W. ve Manery, J. F.(14)'nın doku potasyum bulgusu bizim doku potasyum bulgumuzu desteklemektedir. Normal diyet ve % 1 NaCl verilen sıçanlarda sodyum konsantrasyonunda kontrole göre artma değil azalma bulduk. Bu grupta doku potasyum konsantrasyonunda anlamlı azalma vardı. French, I. W. ve Manery, J. F.(14) normal diyet ve izotonik NaCl verilen sıçanlarda adrenalektominin böbrek korteksinde sodyumu anlamlı arttırdığını potasyum konsantrasyonunu ise değiştirmedeğini bulmuşlardır. Fakat idrarla sodyum ve potasyum atılımlarını ölçmemişlerdir. Deneylerimizde % 1 NaCl ve normal yem verilen adrenalektomi grubunda 24 saatlik idrar miktarı kontrole göre önemli derecede fazla bulundu. Ayrıca bu grupta

idrarla sodyum atılımı normal içme suyu verilen adrenalektomi grubundan çok yüksek olduğu görüldü. Böbrek dışı yollardan sodyum atılımı da mümkündür (17). Adrenalektomide elektrolitlerle ilgili bulgulardaki değişiklik hayvanların türüne, yaşına, diyetteki tuz miktarına, hayvanların cinsiyetine göre değişiklik gösterir. Yaşlı hayvanlar adrenalektomi sırasında alınamayan bir miktar adrenal dokuya sahip olabilirler. Bu nedenle klinik ve laboratuvarlarda bu faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir (14). Normal ve adrenal bezleri çıkarılmış köpeklerde plazmada kalsiyum miktarları ölçülmüş ve adrenal yetmezlikte plazmada iyonize kalsiyumda bir artış bulunmamıştır (40,48). Mineralokortikoid salgısı yokluğunun kalsiyum düzeyini yükselttiği hakkında kanıt yoktur (9). Kortikosteroidler kalsiyumun renal tübüller geri emilimini inhibe ederler (46). Kalsiyumun idrarla atılımı hem hayvanlarda hem de insanlarda glikokortikoidler tarafından genellikle arttırılır. Cushing sendromlu hastalarda genellikle idrarla kalsiyum atılımı fazladır. Bunlarda kalsiyum atılımı adrenalektomiden sonra azalır. İdiyopatik hiperkalsinüria'lı hastalara kortizol verildiğinde idrarla kalsiyum atılımında ek bir artış görülür (39). Deneylerimizde her iki adrenalektomi gruplarında kontrol ve sham operasyon gruplarına göre serumdaki Ca^{2+} düzeylerinde ve idrarla kalsiyum atılımında anlamlı bir farklılık bulamadık. Dokuda kalsiyum normal içme suyu verilen adrenalektomi grubunda kontrole göre anlamlı değişmedi, fakat % 1 NaCl verilen adrenalektomi grubunda doku kalsiyumunda kontrole göre anlamlı azalma bulundu. Doku kalsiyum değişmesinin tartışmasına giremeyeceğiz. Çünkü adrenalektominin böbrek dokusu kalsiyumuna etkisi ile ilgili literatüre rastlayamadık. Fakat % 1 NaCl verilen adrenalektomi grubunda doku kalsiyum değişmesi adrenalektominin böbrek dokusu kalsiyum miktarını etkileyebileceği izlenimini vermiştir.

Adrenalektomiden sonra idrarla üre nitrojeni ve kreatinin atılımını ölçtük. Her iki adrenalektomi grubunda kont-

rol ve sham operasyon gruplarına göre idrarla üre nitrojeni ve kreatinin atılımında anlamlı bir farklılık saptayamadık ve bunlarla ilgili çalışmalara da rastlayamadık. Bu sonuçlarımız adrenalektominin, idrarla üre nitrojeni ve kreatinin atılımını etkilemediği kanısını vermiştir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Ackerman, G.L. and Lindsay-Miller, C.: Role of hypovolemia in the impaired water diuresis of adrenal insufficiency. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 30: 252-258, 1970.
2. Ahmed, A.B., George, B.C., Gonzales-Auwert, C. and Dingman, J.F.: Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucocorticoids. *J. Clin. Invest.*, 46: 111-123, 1967.
3. Alp, H., Molvalılar, S.: Endokrin hastalıklar. Bayrak Matbaası, İstanbul, 1987.
4. Ankara Tıp: Preklinik patoloji ders notları. Vio Yayını, Aşama Matbaası, Ankara, 1988.
5. Aras, K., Erşen, G.: Klinik biyokimya. Ankara Üniv. Diş Hekimliği Fak. Yayınları, Sayı:2, Ankara Üniv. Basımevi, Ankara, 1975.
6. Bauman, E.J. and Kurland, J.: Changes in the inorganic constituents of blood in suprarenalectomized cats and rabbits. *J. Biol. Chem.*, 71: 281-302, 1972.
7. Bia, M.J., Tyler, K.A. and DeFronzo, R.A.: Regulation of extrarenal potassium homeostasis by adrenal hormones in rats. *Am. J. Physiol.*, 242: 641-644, 1982.
8. Bilge, M.: Fizyoloji dersleri, Hormonlar bilimi. İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayını, Çeltüt Matbaası, İstanbul, 1975.
9. Burke, C.W.: Adrenocortical Insufficiency. *Clinics in Endocr. and Metab.*, 14: 947-975, 1985.
10. Clemente, C.D.(Ed.): Anatomy of the Human Body. Thirtieth American Edition, Lea x Febiger Philadelphia, 1985.
11. Cleghorn, R.A.: Cardiovascular failure in experimental adrenal insufficiency: A historical revival. *Perspectives in Biol. and Medicine*, 27: 135-155, 1983.
12. Cortney, M.A.: Renal tubular transfer of water and electrolytes in adrenalectomized rats. *Am. J. Physiol.*, 216: 589-598, 1969.

KAYNAKLAR DİZİNİ

13. Field, M.J., Giebisch, G.J.: Hormonal control of renal potassium excretion. *Kidney International*, 27: 379-387, 1985.
14. French, I.W. and Manery, J.F.: The effect of aldosterone on electrolytes in muscle, kidney cortex and serum. *Can. J. Biochem.*, 42: 1459-1476, 1964.
15. Friedman, S.M., Nakashima, M. and Friedman, C.L.: The extrarenal effect of adrenalectomy on sodium and potassium distribution in the rat. *Endocrinology*, 62: 259-267, 1958.
16. Friedman, S.M., Sreter, F.A., Nakashima, M. and Friedman, C.L.: Adrenal cortex and neurohypophyseal deficiency in salt and water homeostasis of rats. *Am. J. Physiol.*, 203: 697-701, 1962.
17. Friedman, S.M., McIndoe, R.A. and Tanaka, M.: Na⁺ transport and blood pressure in the adrenalectomized rat. *Am. J. Physiol.*, 247: 902-908, 1984.
18. Ganong, W.F.: Review of medical physiology. Twelfth Edition, California, 1985.
19. Garrod, O., Davis, SA. and Cahill, G.: The action of cortisone and desoxycorticosterone acetate on glomerular filtration rate and sodium-water exchange in the adrenalectomized dog. *J. Clin. Invest.*, 34: 761-776, 1955.
20. Gotshall, R. W. and Lebric, S.J.: Water and electrolyte distribution in adrenalectomized-nephrectomized rats. *Am. J. Physiol.*, 223: 198-206, 1972.
21. Gökhan titrimetrik EDTA metodu.
22. Görpe, A., Görpe, U.: Pratik endokrinoloji. Ermete Matbaası, İstanbul, 1987.
23. Groth, H., Vetter, W. and et all.: Adrenalectomy in Primary Aldosteronism: A long-term follow-up study. *Cardiology*, 72: (Suppl 1) 107-116, 1985.
24. Guyton, A.C.: Tıbbi Fizyoloji (Çev. N. Gökhan, H. Çavuşoğlu) Cilt: 1, Merk Yayıncılık, İstanbul, 1986.
25. Guyton, A.C.: Tıbbi Fizyoloji (Çev. N. Gökhan, H. Çavuşoğlu) Cilt: 2, Merk Yayıncılık, İstanbul, 1987.
26. Harper, H.A.: Fizyolojik kimyaya bakış (Çev. N.K. Menteş, G. Menteş) 14. baskı, Ege Üniv. Tıp Fak. Yayınları, No:100, Ege Üniv. Matbaası, İzmir, 1976.

KAYNAKLAR DİZİNİ

27. Harrison, H. and Darrow, D.C.: Distribution of body water and electrolytes in adrenal insufficiency. *J. Clin. Invest.*, 17: 77-86, 1938.
28. Harrop, G., Soffer, L.J. and Trescher, J.H.: Studies on the suprarenal cortex III. Plasma electrolytes and electrolyte excretion during suprarenal insufficiency in dogs. *J. Exptl. Med.*, 58: 17-38, 1933.
29. Hierholzer, K. and Stolte, H.: The proximal and distal tubular action of adrenal steroids on sodium reabsorption. *Nephron*, 6: 188-204, 1969.
30. Hornsby, P.J.: Physiological and pathological effects of steroids on the function of the adrenal cortex. *J. Steroid. Biochem.*, 27: 1161-1171, 1987.
31. Irmak, S., Emiroğlu, F., Gökhan, N.: *Fizyoloji dersleri*. Cilt:2, Sermet Matbaası, İstanbul, 1972.
32. Kassirer, J.P., London, A.M., Goldman, D.M., Schwartz, W.B.: On the pathogenesis of metabolic alkalosis in hyperaldosteronism. *Am. J. Med.*, 49: 306-315, 1970.
33. Kleeman, C.R., Levi, J. and Better, O.: Kidney and adrenocortical hormones. *Nephron*, 15: 261-278, 1975.
34. Kosten, T. and Contreras, R.J.: Adrenalectomy reduces peripheral neural responses to gustatory stimuli in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 99: 734-741, 1985.
35. Lancaster, L.E.: Renal and endocrine regulation of water and electrolyte balance. *Nursing Clinics of North America*, 22: 761-772, 1987.
36. Lobo, M.U., Marusic, E.T. and Aguilera, G.: Further studies on the relationship between potassium and sodium levels and adrenocortical activity. *Endocrinology*, 102: 1061-1068, 1978.
37. Lockwood, R.H. and Lum, B.K.: Effects of agonists and antagonists on potassium metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 189: 119-129, 1974.
38. Loeb, R., Atchley, D.W., Benedict, E.M. and Leland, J.: Electrolyte balance studies in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium. *J. Exptl. Med.*, 57: 777-792, 1933.
39. Massry, S.G. and Coburn, J.W.: The hormonal and non-hormonal control of renal excretion of calcium and magnesium. *Nephron*, 10: 66-112, 1973.

KAYNAKLAR DİZİNİ

40. Myers, W.P.L., Rothschild, E.O., Lawrence, W.: Adrenal factors in plasma calcium regulation in bone and tooth. First European Symposium. Edi Blackwood, H.J., Pergamon, J., London, 1964.
41. NG, L.L., Evans, D.J. and Burke, C.W.: The human leucocyte sodium pump in adrenocortical insufficiency. Clin. Endoc., 27: 232-243, 1987.
42. Odar, İ.V.: Anatomi ders kitabı. Cilt:2, Ankara, 1984.
43. Özdamar, K., Dinçer, S.: Bilgisayarla istatistik değerlendirme ve veri analizi. Bilim Teknik Yayını, İstanbul, 1987.
44. Özer, F., Tanalp, R.: Beden sıvıları ders kitabı. Ankara Üniv. Tıp Fak. Yayınları, Sayı:154, Ankara Üniv. Basımevi, 1965.
45. Özkan, K. ve Türkvan, M.: Klinik biyokimya laboratuvar el kitabı. Bursa Üniv. Tıp Fak. Yayınları, No:2, Seyhan Matbaası, Bursa, 1977.
46. Raman, A.: Effect of adrenalectomy on ionic and total plasma calcium in rats. Horm. Metab. Res., 2: 181-183, 1970.
47. Ribeiro, A.B. and Krakoff, L.R.: Adrenal gland in experimental renal hypertension. Am. J. Physiol., 237: 267-272, 1978.
48. Robinson, B.H.B., Walser, M.: Plasma calcium concentration in relation to adrenal function in bone and tooth. Proceedings of the First European Symposium. Ed. Blackwood, H.J., Pergamon, J., London, 1964.
49. Rosa, R.M., Silva, P. and et all.: Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. N. Engl. J. Med., 302: 431-439, 1980.
50. Saatçi, Ü.: Sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları ve tedavisi. Hacettepe Üniv. Yayınları, Ankara, 1982.
51. Schira, M.G.: Steroid-dependent states and adrenal insufficiency. Nursing Clinics of North America., 28: 837-841, 1987.
52. Sebastian, A., Sutton, J.M., Hulter, H.N., Schambelan, M. and Poler, S.M.: Effect of mineralocorticoid replacement therapy on renal acid-base homeostasis in adrenalectomized patients. Kidney International., 18: 762-773, 1980.

53. Snart, R.S. and Taylor, E.: Aldosterone effects on renal metabolism. *J. Physiol.*, 274: 447-454, 1978.
54. Stanton, B. Giebisch, G., Klein-Robbenhaar, G., Wade, J. and DeFronzo, R.A.: Effects of adrenalectomy and chronic adrenal corticosteroid replacement on potassium transport in rat kidney. *J. Clin. Invest.*, 75: 1317-1326, 1985.
55. Swingle, W.W., Brannick, L.J. and Parlow, A.F.: Effect of 2 methyl-9 alpha flurohydrocortisone on internal distribution of fluid and electrolytes of fasted adrenalectomized dog. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 94: 156-159, 1957.
56. Terzioğlu, M.: Fizyoloji ders kitabı. Cilt:1, İstanbul Univ. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, İstanbul, 1980.
57. Ufferman, R.C. and Schrier, R.W.: Importance of sodium intake and mineralocorticoid hormone in the impaired water excretion in adrenal insufficiency. *J. Clin. Invest.*, 51: 1639-1646, 1972.
58. Urgancıoğlu, İ., Hatemi, H., Kapıcıoğlu, T., Seyahi, V.: Endokrinoloji. *Dergah Tıp Yayınları*, İstanbul, 1983.
59. Williams, R.H.(Ed.): *Textbook of Endocrinology*. Fourth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1968.
60. Woodbury, C., Byrne, R., Spangler, F., Ramey, E. and Penhos, J.C.: Metabolic effects of adrenalectomy in eviscerated rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 161: 1-6, 1979.
61. Yagıl, Y., Koreen, R. and Krakoff, L.R.: Role of mineralocorticoids and glucocorticoids in blood pressure regulation in normotensive rats. *Am. J. Physiol*, 251: 1354-1360, 1986.
62. Young, D. B., McCao, R.E., Pan, Y.J. and Guyton, A.C.: effectiveness of the aldosterone-sodium and potassium feed-back control system. *Am. J. Physiol.*, 231: 945-953, 1976.
63. Young, D.B.: Relationship between plasma potassium concentration and renal potassium excretion. *Am. J. Physiol.*, 242: 599-603, 1982.
64. Zılva, J.F., Pannall, P.R.: Tanı ve tedavide klinik biyokimya (Çev:T. Özgünen) Güven kitabevi yayınları, Ankara, 1978.