

Akut Böbrek Yetmezliği

ÇETİN TURGAN'
SALİ ÇAĞLAR*
ÜNAL YASAVUL*

Akut böbrek yetmezliği (ABY) böbrek fonksiyonlarının kısa dönemde azalması ile oluşan bir tablodur. Bu tablo içinde yer alan üre ve kreatinin yükselmesine çoğunlukla oligüri de eşlik eder. Uygulanan çağdaş tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen, ABY günümüzde hekimin karşılaştığı en ciddi sorunlardan birisi olmağa devam etmektedir. ABY'nin dönüşebilir bir özellik göstermesi konunun önemini arttıran bir hususdur.

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENLERİ:

Hastalık klinikte prerenal, renal ve postrenal nedenlerle oluşabilir (Tablo 1). Böbrek dışı nedenlerle oluşan renal hipoperfüzyon ve üriner obstrüksiyon gibi prerenal ve postrenal nedenlerin düzeltilmesi ile ABY tablosu süratle ortadan kalkar. Postiskemik ve nefrotoksik ABY'nden başka renal parankimal hastalıklar ve renal vasküler obstrüksiyon ABY'nin renal nedenleri arasındadır. Tubüler nekroz histolojik bir bulgudur ve ABY tablosundaki hastalarda her zaman görülmeyebilir.^{1,2} Terminoloji yönünden akut tubüler nekroz (ATN) yerine, nedene göre postiskemik veya nefrotoksik ABY terimleri günümüzde daha çok kullanılmaya başlanmıştır.

Batı toplumunda obstetrikal nedenlerle oluşan ABY olgularının sayısında önemli bir azalma olduğu ve olguların yarısından fazlasında ABY'nin cerrahi girişimler ve travma ile ilgili olduğu görülmektedir.^{3,4} Hastanemizde izlediğimiz olgulara göre ülkemizde ABY'nin en önemli nedeninin septik abortus olduğu dikkati çekmektedir.⁵

ABY PATOGENEZİ

ABY oluşumunda çağdaş anlayışa ulaşanadek geçmişte çeşitli çalışmalar yapılmıştır, özellikle son 15 yıldır değişik deneysel modeller üzerinde yapılan yoğun çalışmalara karşın hastalığın patogenezinde görüş birliği sağlanamamıştır. ABY patogenezinde üstünde en çok durulan mekanizmalar şunlardır:

A— Tubüler Obstrüksiyon:

Tübüler obstrüksiyon ABY patogenezinde ileri

sürülen ilk mekanizmalardan olup, günümüzde de tartışılması devam etmektedir. Bu hipoteze göre, tubülüsler içinde harab olan hücrelerin veya silendirlerin birikmesi veya intertisyel ödemin baskısı ile oluşan tubüler obstrüksiyon intratübüler basıncı arttırarak glomerüler filtrasyonun çok düşük düzeylere inmesine veya durmasına neden olmaktadır.

Değişik deneysel modeller üzerinde mikroponksiyon tekniği ile yapılan bir çok çalışmalarla ABY'nde intratübüler basıncın artmadığı bildirilmiştir.^{6,7} Son zamanlarda iskemik tipte deneysel bazı ABY modellerinde ise intratübüler basıncı, glomerüler filtrasyonu durduracak düzeyde bulmuşlardır.^{8,9}

Değişik deneysel modellerde farklı sonuçların alınması intratübüler basıncın ABY patogenezindeki rolünün değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. İnsanlardaki ABY'de İntratübüler obstrüksiyonun varlığını gösteren kanıtlar henüz yeterli değildir.

B— Geri Diffüzyon

Bu hipoteze göre ABY'nde esas olay, iskemik veya toksik nedenlere bağlı tubüler epitelyal nekrozdur. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon normal olduğu halde renal tubüler bütünlüğün kaybı ile glomerüller filtratın geri emilime uğrayarak azotemi ve oligürinin oluştuğu düşünülür.¹⁰

Cıva klorür injeksiyonu ile oluşturulan deneysel ABY'de I.V. verilen lissamine yeşilinin distal tubülüslerde görülmemesi geri diffüzyonun varlığı ile yorumlanmıştır.¹¹ Lissamine yeşili normalde tubülüslerden reabsorbe edilmeyen bir boyadır.

Değişik modeller üzerinde yapılan deneysel çalışmaların çoğunda ise glomerüler filtrasyonun azaldığı gösterilmiştir.^{12, 13, 14, 15}

Uranyl nitrate ile oluşturulan deneysel ABY'nde renal histolojik lezyonların minimal olduğu erken dönemde böbrek fonksiyonlarında belirgin anormallikler saptanmıştır.¹⁶

Deneysel modellerdeki gözlemler ve insanlardaki ABY'nde böbrek fonksiyonları ile tubüler epitelyal nekroz arasında sabit bir ilişkinin olmayışı, geri diffüzyonun ABY patogenezinde primer bir mekanizma olmadığını düşündürmektedir.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları öğretim Üyesi

Tablo: 1**Akut Böbrek Yetmezliğinin Nedenleri****A— Prerenal azotemi nedenleri:****1— Hipovolemi**

- Kanama
- Gastrointestinal kayıp (kusma, diyare)
- Deri yolu ile kayıp (terleme, yanıklar)
- Renal kayıp (Diüretikler, Diabetes mellitus'da osmotik diürez)
- Peritonit, yanıklar.

2— Kardiyovasküler yetmezlik

- Miyokardiyal yetmezlik (infarktüs, tamponat, ağır aritmiler)
- Periferik vazodilatasyon (anafilaksi, sepsis)

3— Hepatorenal sendrom**B— Postrenal azotemi nedenleri:**

- 1— Obstrüksiyon (Üriner sistemde taş, tümör, Ureteral kateterizasyon, ureterlerin yanlışlıkla bağlanması).
- 2— Mesane rüptürü.

C— Renal nedenler:**1— İskemik**

- Prerenal azotemi oluşturan hipovolemi ile ilgili faktörlerin hepsi.
- Majör travma
- Crush sendromu
- Septik şok
- Transfüzyon reaksiyonları
- Miyoglobini
- Gebelikle ilgili nedenler
- Postoperatif

2— Nefrotoksinler.

- Ağır metaller (Cıva, arsenik, kurşun, bizmut, uranyum, kadmiyum)
- Karbon tetraklorür.
- Etilen glikol
- Antibiyotikler (özellikle aminoglikozid ve sefalosporin grubu, meticillin).
- Diğer bazı ilaç ve kimyasal maddeler

3— Böbrek parankiması hastalıkları:

- Akut poststreptokokkal glomerülonefrit.
- Sistemik lupus eritematozus
- Poliarteritis nodoza
- Subakut bakteriyel endokardit
- Henoch—Schönlein purpurası
- Goodpasture sendromu
- Malign hipertansiyon
- Hemolitik—Üremik sendrom

- İlaç ile oluşan vaskülitler
- Gebelikle ilgili (Eklampsi, postpartum böbrek yetmezliği)
- İntratübüler presipitasyon (Sulfanamidler, ürik asid, okzalat, multipl myeloma)
- ™ Akut interstisyel nefrit.
- Şiddetli hiperkalsemi.

4— Vasküler obstrüksiyon.

- Bilateral renal arter trombozu veya embolisi
- Bilateral renal ven trombozu

C— Renal Hemodinamik Değişiklikler ve Renin- Anjiotensin Sisteminin Rolü:

Farklı nedenlere bağlı deneysel ABY'lerinde mikroprensiyon tekniği ile tek nefron glomerüler filtrasyon hızında azalma bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir.^{9,12, 18-23} Deneysel ABY modellerinde renal kortikal kan akımında belirgin azalma olduğu saptanmıştır.^{9,12,23} İnsanlardaki ABY'lerinde renal kan akımının normalin %30—50 düzeylerine indiği ve böbrek yetmezliğinin devamı süresince düşük kaldığı gösterilmiştir.³

Deneysel ve klinik ABY'lerinde renin anjiotensin sisteminin aktivitesinde artma saptanması, bu sistemin ABY patogeneziindeki rolünü düşündürmüştür.^{4,10,11,25,27}

Tuzlu su ile kronik yüklenen deney hayvanlarının nefrotoksik ABY'nden korunduğu gösterilmiştir.¹⁸

ABY'nden bu korunma renin--anjiotensin sistemindeki inhibisyona bağlanmıştır. Renin sekresyonunu inhibe eden KCl yüklenmesinin veya propranolol'un deneysel ABY'de kısmi koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir.^{31,33}

Biz de sıçanlarda yaptığımız deneysel çalışmada HgCl₂ injeksiyonundan önce 3 hafta süre ile oral potasyum ve propranolol verilen sıçan gruplarında ABY'nin, düşük sodyumlu diyet ve normal sodyumlu diyet verilen sıçan gruplarmkinden daha az şiddette oluştuğunu gözledik.³⁴

Thurau ve arkadaşlarına göre, ABY'nde iskemik veya nefrotoksik hasara bağlı olarak tübüler reabsorpsiyonu azalan sodyumun makula densa'da konsantrasyonunun artması intrarenal renin anjiotensin sisteminin aktive eder ve glomerüler arterioller vazokonstriksiyona ve glomerüler filtrasyonun azalmasına yol açar.^{35,37}

Anjiotensin konvertan enzim inhibitörlerinin veya kompetitif antagonistlerinin infüzyonunun deneysel ABY oluşumunu önleyemediği gösterilmiştir.^{38,40} Biz de yaptığımız çalışmada, deneysel nefrotoksik ABY'nde bir anjiotensin-II antagonist olan Sar¹-İle⁸ Ali'nin renal arter içine injeksiyonunun ABY gidişini etkilemediğini gördük.⁴¹ Klinikte de postiskemik ABY olan hastalara I.V. verdiğimiz Sar¹-İle⁸ Ali infüzyonunun ABY gidişini etkilemediğini gözledik.⁴¹ Sar¹-İle⁸ Ali, anjiotensin H'nin etkin ve uzun tesirli

bir kompetitif antagonistidir.⁴²

Renin—anjiotensin sisteminin A B Y oluşumundaki rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır.

D—Glomeniler Ultrafiltrasyon Koefisientinde Azalma.

Son senelerde bazı deneysel A B Y modellerinde intravenöz ringer solüsyonu vererek intravasküler volüm genişletilmesinin, renal kan akımını normal düzeylere getirdiği fakat oligiirinin sürdüğü gözlenmiştir.⁴³⁻⁴⁴ Işık mikroskopu ile normal görünüme rağmen elektron mikroskopu ile glomerüler epitelyal yapılarında anormallikler saptanmıştır.⁴³⁻⁴⁴ Bu ve benzer gözlemlere dayanarak glomerüler kapiller permeabilitede azalmanın anüri veya oligüriden sorumlu primer mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Oldukça ilgi uyandıran bu patojenik mekanizma üzerinde çalışmalar sürmektedir.

A B Y oluşumunda diğer bir patogenetik mekanizma olarak glomerüler endotelial hücre şişmesinin rolü ileri sürülmüştür.⁴⁵ Böbreklerden prostaglandin yapımındaki azalmanın renal kortikal vazokonstriksiyona yol açarak A B Y oluşturduğu ortaya atılmıştır.⁴⁶

Bu son iki mekanizmanın A B Y patogenezinde primer bir faktör olmadığı görülmektedir.

ABY TANISI

1— Dikkatli bir hikaye alma ve fizik inceleme yapılması ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir.

2— İdrar volümünün, sedimentinin ve idrarın biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Komplet anüri postiskemik veya nefrotoksik A B Y (ATN) de alışılmış değildir. Bu durumda özellikle üriner obstrüksiyon, kortikal nekroz, bilateral renal arter tıkanması ve nadir olarak görülen anürik glomerülonefrit elimine edilmelidir. Günlük idrar volümü 400 ml nin altında ise oligürük A B Y'den bahsedilir. Olguların yaklaşık % 20'sinde azotemiye rağmen idrar miktarında azalma yoktur. Bu şekle non—oligürük veya yüksek output'lu A B Y denir. İdrarda fazla miktarda protein bulunması (>3 gr/gün) ve sedimentte çok sayıda eritrosit silendirlerinin görülmesi akut glomerülonefriti düşündürür. İdrar sedimentinde lökosit ve lökosit silendirlerinin varlığı ise pyelonefrit lehinedir. Nekrotik renal papilla ucunun görülmesi papiller nekroz için tipiktir. İdrarda sellüler elementlerin ve proteinürinin bulunmaması prerenal veya postrenal azotemi ile uyumludur. A B Y de idrar sedimentinde tubüler hücreler, bir kaç eritrosit ve lökosit görülebilir. Proteinini belirgin değildir. Etilen glikol ve methoxyfluorane toksisitesinde idrarda çok miktarda okzalit kristalleri görülür. İdrarın biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi tanı yönünden büyük önem taşır (Tablo 2).⁴⁷⁻⁴⁸

Tablo: 2

AB Y'liğinde İdrar Tam İndeksleri

	Prerenal Azotemi	A B Y
İdrar sodyum konsantrasyonu (mEq/L)	< .20	>30-40
İdrar osmolaritesi (mOsm/kgH ₂ O)	İ500	< 350-400
İdrar/Plazma osmolarite oranı	>1.5	<1.1
İdrar/Plazma üre oranı	>15	<8
İdrar/Plazma kreatinin oranı	>40	< 20
Böbrek yetmezliği indeksi*	< 1	
Fraksiyonel sodyum ekskresyonu**	<4	>1

* Böbrek yetmezliği indeksi: İdrar sodyumu/ıdrar kreatininin plazma kreatinine oranı

** Fraksiyonel sodyum ekskresyonu: (ıdrar sodyumunun plazma sodyumuna oranı/ıdrar kreatininin plazma kreatinine oranı) x 100

Postrenal A B Y'nin erken döneminde idrar tanı indeksleri prerenal azotemide görülene benzer.

3— Radyolojik çalışmalar: Bu incelemelerin en önemli nedeni obstrüktif bir olayı ekarte etmektir. Direkt batın grafisinde radyopak taş görünümü dikkati çekebilir. Yüksek doz kontrast maddenin infüzyonu ve nefrotomografi bu amaç için yararlı olabilir. Gerekirse retrograd pyelografi uygulanır. Renal vasküler tıkanmalara bağlı A B Y düşünülen olgularda gecikmeden renal anjiyografi yapılmalıdır. A B Y (ATN) da böbrekler normal büyüklükte veya normalden büyüktür.

4— Radyoizotopik çalışmalar: Non—invazif bir teknik olarak özellikle vasküler kaynaklı A B Y'lerinin tanısında yararlı olabilir.

ABY (ATN) KLİNİK GİDİŞ VE TEDAVİSİ

A B Y'de oligüri süresi çoğunlukla 1—2 haftadır. Birkaç saat kadar kısa olabileceği gibi 6 hafta kadar uzun sürebilir.⁴⁹ Oligüri 4 haftadan fazla sürerse kortikal nekroz, glomerülonefrit ve vaskülit gibi nedenler düşünülmelidir.

Komplikasyonsuz olgularda kanda günlük üre yükselmesi 10—20 mg/100 ml, kreatinin artışı 0.5—1 mg'dır. Yaygın doku travması, sepsis gibi nedenlerle hiperkatabolizması olan hastalarda bu değerler kan üresi için 40—100 mg/100 ml/gün, serum kreatinini için 2—5 mg/100 ml/gün veya daha yüksek düzeylere ulaşabilir.

Oligürük dönemde su ve tuz yüklenmesi hastada volüm artışına neden olur ve akciğer ödemeine yol açabilir.

Hiperkatabolik hastalarda ekzojen potasyum alımının kısıtlanmasına rağmen serum potasyum artışı

çok süratli olabilir. Hiperpotasemi ileri döneme kadar asemptomatik kalabilir ve ventriküler fibrilasyona yol açabilir.

Hiperkatabolik hastalarda serum bikarbonat düzeylerinde süratli düşme olur ve metabolik asidoz klinik olarak belirgin hale gelir.

Hipokalsemi ve hiperfosfatemi gelişebilir. Fakat kronik böbrek yetmezliğinde görülen düzeylere çoğunlukla erişmez.

Kardiyak aritmiler, perikardit ve volüm fazlalığına bağlı konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon ortaya çıkabilir. Erken dializ uygulanması ile bu tür komplikasyonlar günümüzde daha az sıklıkla görülmektedir.⁹

Akut üremiye bağlı olarak gastrointestinal komplikasyonlar (Bulantı, kusma, erozif G.İ. kanama), nörolojik ve psikiyatrik belirtiler ortaya çıkabilir.

Anemi, lökositoz, trombositopeni, trombosit fonksiyonlarında defektler, kanamaya eğilim ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi hematolojik komplikasyonlar nadir değildir.

Akut üremide infeksiyon sık görülen bir komplikasyondur ve günümüzde ABY'de ölümün en sık nedenidir.^{6,10,11}

İdrar miktarında artış ve poliüri ile diürez dönemi başlar. Poliüri'ye rağmen glomerüler filtrasyon miktarı başlangıçta düşüktür ve infeksiyon başta olmak üzere diğer komplikasyonlar bu dönemde de görülebilir. Sıvı ve elektrolit kaybına karşı hastalar dikkatle izlenmelidir.

Diürez döneminin başlamasından 1—2 hafta sonra böbrek fonksiyonlarında önemli bir düzelmeye görülür. Böbrek fonksiyonlarının normale gelmesi 3—12 ay kadar sürebilir.⁶

ABY de prognoz önemli ölçüde ABY'ni oluşturan nedene bağlıdır. Travma ve cerrahi girişimden

sonra oluşan ABY'de mortalité % 60, nefrotoksinlere bağlı olanlarda % 30, obstetrikal nedenlere bağlı olanlarda % 10-20, yanıklı hastalarda ise % 90'dır.⁶ Üremik komplikasyonlara bağlı ölüm günümüzde çağdaş tedavi yöntemleri ile çok azalmıştır. Fakat böbrek yetmezliğini oluşturan primer hastalık ve infeksiyon başlıca ölüm nedenleridir.^{6,11}

Yaşlılarda mortalité daha yüksektir. Non—oligürik ABY'nda prognoz daha iyidir.

Postiskemik ABY profilaksisinde sıvı ve kan kaybının geciktirilmeden yerine konması çok önemlidir. ABY profilaksisinde mannitol'un yararı olabilir. Fakat diüretiklerin etkinliği hakkında fikir birliği yoktur.

ABY'de tedavide amaç konservatif önlemlerle veya dializ uygulayarak hastanın böbrek fonksiyonları düzeline kadar oligürik dönemi komplikasyonsuz geçirmesini sağlamaktır.

Hiperkatabolik olmayan hastaların kısa zaman süresi için konservatif yöntemlerle kontrolde tutmak olasıdır. Bu gaye için sıkı sıvı, sodyum ve potasyum kısıtlaması yapılması, hastanın kalori gereksiminin yeterince karşılanması gerekir. Hastanın temel protein gereksinimi özellikle esansiyel amino asit içeren proteinli gıdalardan karşılanmalıdır. İnfeksiyon varsa uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Ülkemizde hala sorun olmaktan devam eden septik abortusa bağlı ABY olgularında infeksiyon kaynağının gerekirse cerrahi girişimle tedavisi yapılmalıdır. Konservatif tedavi ile kontrol edilemeyen olgularda peritoneal dializ veya hemodializ uygulanmalıdır. Hiperkatabolik hastalarda dializ uygulanmasında gecikilmemelidir. Üremik belirtiler ortaya çıkmadan uygulanan erken dializin prognoz üzerinde olumlu etkisi vardır (Profilaktik dializ). Katabolizması çok yüksek hastalarda tercihan hemodializ uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Levinsky, N.G.: Pathophysiology of acute renal failure. N. Engl. J. Med. 296:1453-1458, 1977.
- Dunnill, M.S.: A review of the pathology and pathogenesis of acute renal failure due to acute tubular necrosis. J. Clin. Path. 27:2-13, 1974.
- Bomer, H., and Klinkmann, H.: Pathogenesis of acute noninflammatory renal failure. Nephron 25: 261-266, 1980.
- Brown, J.J., Gleadle, R.I., Lawson, D.H., Lever, A.F., Linton, A.L., MacAdam, R.F., Prentice, E., Robertson, J. I. S., Tree, M.: Renin and acute renal failure: Studies in man. Br. Med. J. 1: 253-258, 1970.
- Solez, K., Morel-Maroger, L., and Spaer, J.D.: The morphology of "Acute tubular necrosis" in man: Analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model Medicine (Baltimore). 58: 362-376, 1979.
- Levinsky, N.G., and Alexander, E.A.: Acute renal failure The Kidney (Brenner, B. M., Rector, F. C, eds), W.M. Saunders Co., 1976, Volume 11, pp. 820-824.
- Kennedy, A.C., Lindsay, R.M., Allison, M.E.M., Edward N., Dargie, N.J.: Factors affecting the prognosis in acute renal failure. O.J. Med, 42: 73, 1973.
- Gürçay, A., Çağlar, Ş., Turgan, Ç.: Clinical evaluation of 57 acute tubular necrosis (ATN) cases (etiology, therapeutic approach and prognosis). XVth Congress of the European Dialysis and Transplant Association İstanbul, 1978, Abstracta. P. 248.
- Flamenbaum, W.: Pathophysiology of acute renal failure. Arch. Intern. Med. 131:911-928, 1973.
- Thurau, K., Boylan, J.W., Mason, J.: Pathophysiology of acute renal failure. Renal Disease (Black, S.D., and Jones, N.F., eds), Blackwell Scientific Publications, 1979, pp. 64-92.
- Oken, D.E.: Pathogenetic mechanisms of acute renal failure (vasomotor nephropathy). Pediatric Kidney Disease (Edelmann, C.M. ed.), Boston, Little, Brown and Co., 1978, pp. 189-205.
- Finn, W.F.: Acute renal failure. Strauss and Welt's Diseases of the Kidney Third Edition (Farley, L.E., and Gottschalk, C.W., eds), Boston, Little, Brown and Co., 1979, Volume 1, pp. 167-210.
- Oken, D.E., Arce, M.L., Wilson, D. R.: Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. Micro-puncture study of the development of oliguria. J. Clin. Invest. 45: 724-735, 1966.

14. Tanner, G.A., and Steinhausen, M.: Tubular obstruction in ischemia induced acute renal failure in the rat. *Kidney Int.* 10 (suppl. 6): 65-73, 1976.
15. Burke, T.J., Cronin, R.E., Duchin, K. L., Peterson, L.N., and Schrier, R.W.: Ischemia and tubule obstruction during acute renal failure in dogs: Mannitol in protection. *Ame. J. Physiol.* 238: F305-F314, 1980.
16. Cronin, R.E., Torrente, A., Miller, P.D., Bulger, R.E., Burke, T.J., and Schrier, R.W.: Pathogenic mechanisms in early norepinephrine-induced acute renal failure: Functional and histological correlates of protection. *Kidney int.* 14:115-125, 1978.
17. Bank, N., Mutz, B.F., and Aynedjian, U.S.: The role of leakage of tubular fluid in anuria due to mercury poisoning. *J. Clin. Invest.* 46: 659-704, 1967.
18. DiBona, C.F., McDonald, F.D., Flamenbaum, W., Damin, G. J., and Oken, D.E.: Maintenance of renal function in salt loaded rats despite severe tubular necrosis induced by HgCl₂. *Nephron.* 8: 205-220, 1971.
19. Flamenbaum, W., McDonald, F.D., Dibona, G.F., Oken, D.E.: Micropuncture study of renal tubular factors in low dose mercury poisoning. *Nephron* 8: 221-234, 1971
20. Henry, L.N., Lane, C.E., and Kashgarian, M.: Micropuncture studies of the pathophysiology of acute renal failure in the rat. *Lab. Invest.* 19: 309-314, 1968.
21. Flamenbaum, W., Hamburger, R.J., Huddleston, M.X., Kaufman, J., McNeil, J.S., Schwartz, J. II., and Nagie, R.: The initiation phase of experimental acute renal failure: An evaluation of uranyl nitrate induced acute renal failure in the rat. *Kidney int.* 10 (suppl. 6): 115-122, 1976.
22. Daugharty, T.M., Ueki, I.F., Mercer, P.F., and Brenner, B.M.: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. *J. Clin. Invest.* 53: 105-116, 1974.
23. Stein, J.H., Lifschitz, M.D., and Barnes, L.D.: Current concepts on the pathophysiology of acute renal failure. *Amer. J. Physiol.* 234 (3): F171-F181, 1978.
24. Flamenbaum, W., McNeil, J. S., Kotchen, T.A., and Saladino, A.J.: Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog. *Cir. Res.* 31: 692-698, 1973.
25. Massani, Z. M., Finkielman, S., Worcel, M., Agrest, A., and Paladini, A.C.: Angiotensin blood levels in hypertensive and nonhypertensive diseases. *Clin. Sci.* 30: 473-483, 1966.
26. Kokot, F., and Kuska, J.: Plasma renin activity in acute renal insufficiency. *Nephron* 6: 115-127, 1969.
27. Ochoa, E., Finkielman, S., and Agrest, A.: Angiotensin blood levels during the evolution of acute renal failure. *Clin. Sci.* 38:225-231, 1970.
28. Flanigan, W.J., and Oken, D.E.: Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury-induced acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 44: 449-457, 1965.
29. McDonald, F.D., Thiel, G., Wilson, D.R., DiBona, G.F., and Oken, D.E.: The prevention of acute renal failure in the rat by long-term saline loading: A possible role of the renin-angiotensin axis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 131:610-614, 1969.
30. Thiel, G., McDonald, F.D., and Oken, D.E.: Micropuncture studies of the basis of protection of renin depleted rats from glycerol induced acute renal failure. *Nephron* 7:67-79, 1970.
31. Flamenbaum, W., Koethen, T.A., Nagle, R., and McNeil, J.S.: Effect of potassium on the renin-angiotensin system and HgCl₂ induced acute renal failure. *Am. J. Physiol.* 224: 305-311, 1973.
32. Laina, A., Solomon, S., Eliahou, H.E.: Reduction in severity of acute renal failure in rats by beta adrenergic blockade. *Lancet* 2: 157-159, 1975.
33. Soiez, K., Freswater, M.W., Su, Chi-Tsung.: The effects of propranolol on postischemic acute renal failure in the rat. *Transplantation* 24: 148-151, 1977,
34. Turgan, Ç., Çağlar, Ş.: Deneysel nefrotoksik akut böbrek yetmezliği oluşumuna potasyum ve propranololun etkisi. (Basımda),
35. Thureau, K., Boylan, J.W.: Acute renal success. The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. *Ame. J. Med.* 61: 308-315, 1976.
36. Mason, J.: Tubulo-glomerular feedback in early stages of experimental acute renal failure. *Kidney int.* 10 (suppl 6): 106-114, 1976.
37. Thureau, K., Vogt, C, and Dahlheim, H.: Renin activity in juxtaglomerular apparatus at the rat kidney during postischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 10 (suppl): 177-182, 1976.
38. Oken, D.E.: Role of prostaglandins in the pathogenesis of acute renal failure. *Lancet* 1: 1319-1322, 1975.
39. Ishikawa, I., and Hollenberg, N.K.: Pharmacologic interruption of the renin angiotensin system in myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int.* 10 (suppl. 6): 183-190, 1976.
40. Oken, D.E.: Local mechanisms in the pathogenesis of acute renal failure. *Kidney Int.* 10 (suppl 6): 94-99, 1976.
41. Turgan, Ç., Çağlar, Ş., Gürçay, A., Yasavul, C: Akut böbrek yetmezliği oluşumunda renin-anjiotensin sistemi ile antagonistleri arasındaki ilişki (Basımda).
42. Türker, R.K., Hall, M.M., Yamamoto, M., Sweet, C.S., and Bumpus, F.M.: A new, long-lasting competitive inhibitor of angiotensin, *Science.* 177: 1203-1205, 1972.
43. Cox J.W., Baehler, R.W., Sharna, H., O'Dorisio, T., Osgood, R.W., Stein, J.H., and Ferris, T.F.: Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 53:1546-1558, 1974.
44. Stein, J. H., Gottach U, J., Osgood, R. W., and Ferris, T! F.: Pathophysiology of a nephrotoxic model of acute renal failure. *Kidney Int.* 8: 27-41, 1975.
45. Summers, W.K., and Jamison, R.L.: The no reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab. Invest.* 25: 635-643, 1971.
46. Torres, V.E., Strong, C.G., Romero, J.C., and Wilson, D.M.: Indomethacin enhancement of glycerol-induced acute renal failure in rabbits. *Kidney Int.* 7: 170-178, 1975.
47. Held, E.: Protective effects of renomedullary autotransplants upon the course of postischemic acute renal failure in rabbits. *Kidney Int.* 10 (suppl 6): 201-207, 1976.
48. Cioffi, R.F., O'Connell, J. M. B., and Shalhoub, R. J.: Effect of prostaglandin A₂ on acute renal failure in the rat. *Nephron* 15: 29-34, 1975.
49. Schrier, R.W., Conger, J.D.: Acute renal failure: Pathogenesis, Diagnosis, and Management, *Renal and Electrolyte Disorders* (Schrier, R.W., de Wardener, H. E., eds) Boston Little, Brown and Co., 1976, pp. 289-303.