T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEK TARAFLI PARSİYEL ÜRETEROPELVİK DARLIK OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ALFUZOSİNİN RENAL REZİSTİF İNDEKS, İDRAR ELEKTROLİTLERİ VE TGF ß-1 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. FAİK KÖSE

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZAFER TÜRKYILMAZ

ANKARA

TEMMUZ 2015

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda bilgi, deneyim ve görüşleriyle yol gösteren hocam sayın Prof. Dr. Can BAŞAKLAR'a,
Aldığım eğitim süresince beni fikirleriyle ve tecrübeleriyle destekleyen Anabilim Dalı başkanımız hocam sayın Prof. Dr. Kaan SÖNMEZ'e,
Cerrahinin sadece bir iş olmadığını keyifle gösteren, onunla çalışırken yüzümün hep gülmesini sağlayan hocam sayın Prof. Dr. Zafer TÜRKYIMAZ'a
Gerçekten çok zor ama çok önemli bir iş yaptığımızı en sıkıntılı zamanlarında bile tutkuyla çalışarak öğreten, bazen hoca ama hep abla olan hocam sayın Prof. Dr. Billur DEMİROĞULLARI'na,
Gerek asistanlık eğitimim gerekse bu tez çalışmamın her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen, zor zamanlarda gönül rahatlığıyla ulaşabildiğim abim, hocam sayın Prof. Dr. Ramazan Karabulut'a,
Eğitimime başladığım ilk günden itibaren hayata, hekimliğe ve çocuk cerrahisine daha farklı bakmamı sağlayan, gelecek planlarımda tecrübeleriyle yol gösteren abim, hocam sayın Prof. Dr. Onur ÖZEN'e,
Çalışmaktan çok büyük keyif aldığım kıdemlilerim, meslektaşlarım Op. Dr. Bilge CAN HASDE'ye, Op. Dr. Mehmet Celal ŞEN'e, Op. Dr. Aslı ÖZBAYOĞLU'na, Op. Dr. Cem KAYA'ya ve Op. Dr. Yıldız PEHLİVAN'a,
Son zamanları hep beraber geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım Dr. Nurcan GÖKALP, Dr Sibel ÇETİNKAYA, Dr. Kıvanç ŞEREF ve Dr Teymursha MURADİ'ye,
Uzun bir zaman boyunca birlikte çalıştığımız kliniğimizin değerli hemşire ve personellerine,
Bir şekilde yolumuzun kesiştiği, birlikte çalıştığımız diğer tüm bölümlerin hoca, uzman, asistan, hemşire ve personellerine,
Hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen bugünlere gelmemde büyük emek sahibi sevgili anneme, babama ve hep iyiki var dediğim kardeşime,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Faik KÖSE

SİMGELER ve KISALTMALAR

AII:	Anjiotensin
α bloker:	alfa adrenerjik bloker
ACE:	anjiotensin converting enzim
ADH:	antidiüretik hormon
ANP:	Atriyal natriüretik peptid
AQP:	Aquaporin
ARA:	Adrenoreseoptör antogonistleri
ARİ:	Arteriyel rezistif indeks
$AT_{1:}$	AII reseptörü
BKA:	Böbrek Kan Akımı
Ca:	Kalsiyum
Cl:	Klor
DMSA:	Dimerkaptosuksinik asit
DTPA:	Dietilentriaminpentaasetik asit
EAU:	European association of Urology
ECM:	Ekstrasellüler matriks
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
ET-1:	Endotelin-1
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
GFR :	Glomerüler filtrasyon hızı
grup A:	Alfuzosin grubu
grup K:	Kontrol grubu
grup S:	Sham grubu
grup UPD	Üretereopelvik darlık grubu
grup UPT:	Üretreopelvik darlık tedavi grubu
IL-1:	İnterlökin-1

Ig A:	İmmunglobulin A
IVP:	İntravenöz pyelografi
İYE:	İdrar yolu enfeksiyonu
K:	Potasyum
LAP:	Latency –associted protein
$MAG_{3:}$	Merkaptoasetiltriglisin
MCP-1:	Monosit Kemotaktik Peptid-1
MM:	Multip myeloma
MMP:	Matriks metalloproteinazlar
Mg:	Magnezyum
MPDİ:	Metalloproteinaz doku inhibitörleri
Na:	Sodyum
NAG:	N-Asetil-beta-D-glukozaminidaz
NO:	Nitrik oksit
P :	Fosfor
PDGF:	Platelet türevi büyüme faktörü
PTH:	Paratiroid hormon
PUV:	Posterior üretral valv
RAA:	Renin anjiotensin aldesteron
SFU:	Society for Fetal Urology
TNF- α:	Tümör nekrozis faktör- α
TGF-$ß_{1:}$	Transforming growth faktör-$ß_1$
USG:	Ultrasonografi
UP:	Üretreopelvik
UPB:	Üreteropelvik bileşke
UVB:	Üreterovezikal bileşke
VCI:	Vena Cava Inferior
VUR:	Vezikoüreteral reflü
WBC:	White blood cell

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR…….....I

SİMGELER ve KISALTMALAR……..…….....II

İÇİNDEKİLER…….....……..IV

1. GİRİŞ VE AMAÇ…….....……....1

2. GENEL BİLGİLER…….....……... 3

2.1.EMBRİYOLOJİ…….....…….....3

2.2 ANATOMİ…….....…….....4

2.2.1.Böbrek…….....4

2.2.2. Üreter…….....…….....7

2.3.FİZYOLOJİ…….....…9

2.3.1. Böbreğin Görevleri…….....…….....9

2.3.2. Nefron Birimi ve Fonksiyonları…….....…….....10

2.3.3.Üreteropelvik Bileşke Fizyolojisi…….....….....15

2.4. HİDRONEFROZ…….....16

2.5. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE TIKANIKLIĞI.....17

2.5.1 Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonlarının Histopatolojisi.....17

2.5.2. Üreteropelvik Darlık ile Birlikte Olan Anomaliler.....17

2.5.3. Üreteropelvik Darlık Semptomları.....18

2.5.4. Üreteropelvik Darlık Patofizyolojisi.....18

2.5.5. Etyolojisi.....20

2.5.6. Üreteropelvik Darlık Kliniği.....20

2.5.7. Üreteropelvik Darlık Değerlendirme Yöntemleri.....21

2.5.8. Üreteropelvik darlıklarda Tedavi ve Prognoz.....30

2.6. ALFUZOSİN VE ÜRİNER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ.....32

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....34

3.1. DENEYSEL UP BİLEŞKE DARLIĞI MODELİNİN OLUŞTURULMASI.....34

3.2. USG İLE BÖBREKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....35

3.3. İDRAR ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....37

3.4. DENEYİN SONLANDIRILMASI.....37

3.5. KANDA ELEKTROLİTLERİN VE BÖBREK FONKSİYON PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....37

3.6. BÖBREK DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ.....38

3.7. İDRAR VE KAN TGF-B1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....39

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....40

4. BULGULAR.....41

4.1. İDRAR DANSİTESİ.....41

4.2. β2 MİKROGLOBULİN.....41

4.3. İDRAR ELEKTROLİTLERİ.....42

4.4.KAN ELEKTROLİTLERİ.....42

4.5. KAN VE İDRAR TGF-β1.....43

4.6. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....43

4.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....44

5. TARTIŞMA.....45

6. SONUÇ.....48

7. KAYNAKLAR.....49

8. ÖZET.....62

9. SUMMARY.....63

10. TABLOLAR, SEKİLLER, RESİMLER DİZİNİ.....64

11. ÖZGEÇMİŞ.....66

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üreteropelvik bileşke (UPB) tıkanıklığı, idrarın pelvisden üretere geçişinin anatomik veya fonksiyonel sebeplerle engellenmesidir. Üreteropelvik (UP) tıkanıklık çocukluk çağı hidronefrozun en sık sebebi olup 1250 canlı doğumda bir görülür. Çocuklarda böbrek yetmezliğinin en sık sebepleri arasındadır (1).

Abdominal ultrasonografide (USG), hidronefrozun her ölçümde biraz daha artmış olması ve karşı böbreğin normalden daha hızlı büyümesi (kompansatuar hipertrofi) UP tıkanıklık lehinde bulgular olarak kabul edilmektedir. USG'nin tanısal doğruluğunu artırmak için kullanılan yöntemlerden biri de doppler inceleme ile renal arteriyal rezistif indeks (ARİ) ölçülmesidir. Son yıllarda arteriyal rezistif indeksin hidronefrozun obstrüktif olup olmadığının tanımlanmasında kullanılabileceği bildirilmektedir. Sağlıklı bireylerde normal değerler 0.57-0.64 arasındadır. Obstrüktif üropatilerde daha yüksek ARİ değerleri elde edilir (2, 3, 4). Sıçanlarda daha önce arteriyal rezistif indeks çalışmaları sık yapılmadığı için, bu çalışma ile ölçümü yapılacak arteriyel rezistif indeks değerleri sağlıklı rat popülasyonu için bir temel oluşturulmasına yardımcı olacaktır.

UPB tıkanıklıklarında özellikle renal tübüler hasar meydana gelmektedir (5). Renal tübüler fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak proksimal ve distal tübüller ile toplayıcı kanallarda idrarın konsantre edilmesini sağlayan aquaporinlerin, sodyum ve üre taşıyıcı proteinlerin sayılarının azaldığı gösterilmiştir (6, 7, 8, 9). Obstrüktif üropatinin tanısında ultrasonografi, sintigrafik çalışmalar, intravenöz pyelografi ve magnetik rezonans ürografi gibi değişik inceleme yöntemleri kullanılmakla birlikte, idrarda non invaziv bazı belirteçlerin düzeylerinin ölçülmesi rutin olarak kullanıma girmemiştir (10).

Obstrüktif renal hasarın en önemli ögelerinden birini oluşturan ve renal fonksiyon bozukluğuna neden olan tübülointerstisyel fibrozis oluşumunda transforming growth faktör-$ß_1$ (TGF-$ß_1$)'in rolü olduğu düşünülmektedir. Anjiotensin II'nin UPB tıkanıklığında TGF-$ß_1$ ekspresyonunu artırdığı, anjiotensin converting enzim (ACE) veya anjiotensin II reseptör (AT_1) inhibisyonunun ise TGF-$ß_1$ ekspresyonunu, dolayısıyla da tübülointerstisyel fibrozisi azalttığı bildirilmektedir (11, 12, 13).

Alfuzosin üroselektif $alfa_1$ adrenoresoptör antagonisti olup daha çok proksimal üreterde bulunan α_{1a} blokajı yapmaktadır. Yetişkin insanlarda beningn prostat hipertrofisi ve çocuklarda mesane boynunu gevşetmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Selektif $alfa_1$ blokerlerden biri olan alfuzosin sıklıkla prostat hipertrofisinde kullanılmasına rağmen

son dönemlerde üreter taşlarının sorunsuz düşmesinde kas kontraksiyonlarını inhibe etmek içinde kullanılmaya başlamıştır (14). Ratlarda 10mg/kg alfuzosin tedavisinin antioksidan etki gösterdiği, nitrik oksit (NO) salınımını düzelttiği ve sempatomimetik etkileri azalttığı gösterilmiştir (15). Bu ilacın bu üsteki etkilerinin dışında üreterdeki intra luminal basınçları azaltması nedeniyle literatürde ilk kez parsiyel üreteropelvik obstruksiyon modelinde kullanarak tübüller ve böbrek üzerinde koruyucu etkilerinin olup olmadığını araştırmak hedeflendi.

Bu çalışmanın temel amacı, böbrek arteriyal rezistif indeks ölçümleri, idrar elektrolitleri ve $ß_2$ mikroglobulin düzeyleri ve histopatolojik böbrek hasarı gibi parametrelerin yardımıyla, sıçanlarda deneysel tek taraflı kronik üreteropelvik darlık tedavisinde alfuzosinin koruyucu etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesidir. Aynı zamanda; UP tıkanıklığında idrarda ve serumda TGF-$ß_1$ cevabı, alfuzosinin bu cevaba etkisi ve dolayısıyla tübülointerstisyel fibrozis oluşumunu engelleyip engellemediği de araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EMBRİYOLOJİ

Ürogenital sistem büyük ölçüde embriyonun dorsal vücut duvarı boyunca yerleşen intermediyer mezoderm plağından gelişir. İnsanlarda üriner sistem, intrauterin yaşam boyunca nefrojenik kord üzerinde kranialden kaudale birbirinden farklı üç sistem tarafından oluşturulur (16). Bu sistemlerden birincisi olan pronefroz, rudimenter ve işlevsizdir sadece bazı primitif amnionlu vertebralılarda üropoetik fonksiyona sahiptir ve 6-10 çift tübülden ibarettir (17). İkinci sistem olan mezonefrozun ise intrauterin yaşamın erken evrelerinde kısa bir süre işlev gösterdiği düşünülmektedir (16). 4-8 haftalarda erken embriyonik yaşamın başlıca ekskretuar organıdır (17).

Bununla birlikte mezonefrik (Wolffian) kanaldan ayrılarak üçüncü ve son sistem olan metanefrozu farklanması için uyaran üreter tomurcuğu insan üriner sisteminin gelişiminde kilit bir öneme sahiptir. İntrauterin 5. haftada belirmiş olan metanefrik doku da üreter tomurcuğunu uyarır. Üretral tomurcuk sefalik pozisyonda metanefrik blasteme penetre olur ve bu karşılıklı etkileşim sonucunda üreter tomurcuğundan toplayıcı sistem (üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve toplayıcı tübüller) gelişirken, yeni oluşan her bir toplayıcı tübülü örten metanefrik doku şapkasından ise boşaltım birimleri (nefronlar) oluşur (16). İntaruterin 10. hafta da nefron matür hale gelir ve idrar yapmaya başlar. Amniyotik sıvının tamamı 18. haftadan sonra fetal idrardan oluşmaya ve 18. haftadan itibaren amniyotik sıvı volümünün devamlılığını sağlama kabiliyeti fetusun büyüme ve gelişmesini etkilemeye başlar (18). Yirminci haftada toplayıcı sistemin tamamı ve nefronların 1/3'ü mevcuttur. Nefrogenezis 34-36. haftaya kadar devam eder. Doğumda yenidoğan böbrekleri erişkinlerdeki gibi toplam iki milyon nefron içermesine rağmen erişkinlerin ancak %17'si kadar hücreye sahiptirler (16).

Başlangıçta pelviste yer alan kalıcı böbrekler, 9-12. haftalar arasında yükselerek normal seviyelerine yerleşirler. Bu yükseliş sırasında böbrek, aortanın gittikçe daha yukarı kesimlerinden aldığı arterler yoluyla beslenmesini sürdürürken aşağıda kalan arterler genellikle kaybolurlar. Aynı anda mediale doğru 90° dönen böbrek, öne bakan pelvisinin mediale bakmasına neden olur (16).

Üreterlerin gelişimi sırasında tıkanma ve rekanalizasyon evrelerinden geçtiği düşünülmektedir (16). Bütün bu embriyolojik gelişim süreciyle birlikte üreteropelvik bileşke etkilenmesi özelikle şu aşamalarda olmaktadır. Üreterik tomurcuğun ya da metanefrozun farklılaşması beraberinde çeşitli renal ve kollektör sistem anomalilerine

neden olur (19). Üreter 6. gestasyon haftasında solid doku formundadır ve midüretral segment ile başlayan kanalizasyon genişleyerek devam eder. Obstrüksiyon ve rekanalizasyon prosesinde seviye bu nedenle midüretral seviyededir (5). Başlangıçta daha uzun ve bükümlü olan fetal üreterler, fetus boyunun uzaması ve böbreklerin yükselmesiyle düzleşirler. Kıvrım ve bükümlerin kaybolması konjenital üreteral tıkanıklıkların bir başka açıklaması olabilir (16).

Bazı araştırıcılar üreteropelvik bileşke (UPB) ve üreterovezikal bileşke (UVB) obstrüksiyonlarının sefalokaudal inkomplet rekanalizasyonun sonucunda meydana geldiğini speküle etmişlerdir. UPB ve UVB son kanalize olan segmentlerdir. Bunların kanalizasyonu sırasında gelişen membranların (Ostling-Chwalle) kaybolmasının gecikmesi hidronefroza ve ya hidroüreteronefroza yol açabilir (20).

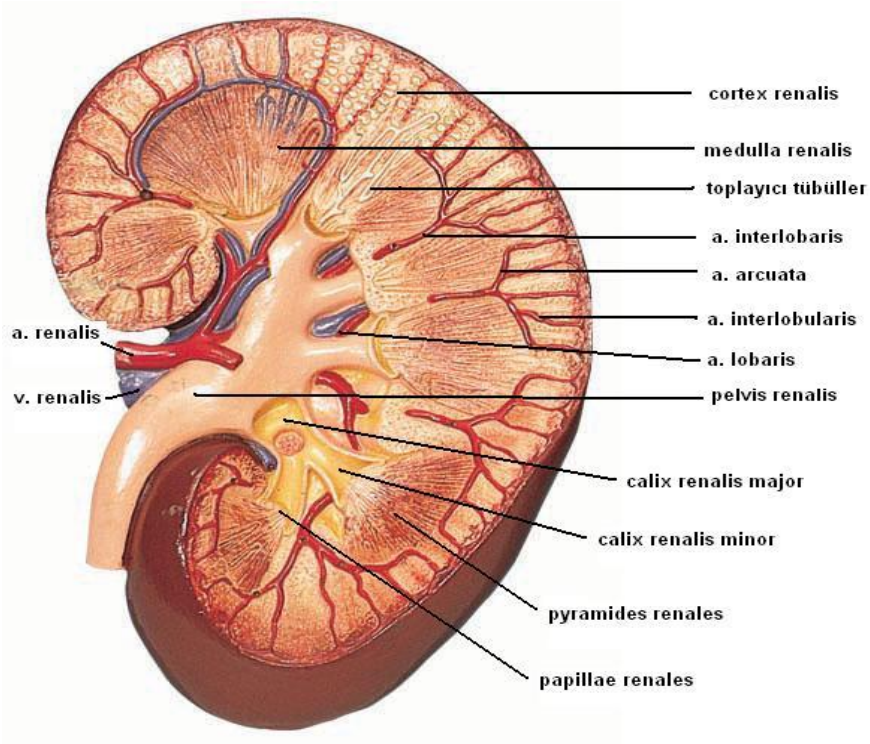
İnsan fetüsünün üriner sistemde düz kas diferasiasyonu, gestasyonun 7. haftasında mesanede başlayıp, yukarı doğru ilerleyerek 16. hafta da üreterin üst kısımlarına ulaşır. Bir nedenle UPD'de düz kas diferansiasyonu yeterli gerçekleşmediğinde bu bölgede aperistaltik bir üreter segmenti ortaya çıkmaktadır. Bu durum UPB darlıklarının etyopatogenezinde anatomik defektler yanında fonksiyonel etkenlerin rol aldığını da düşündürmektedir (21, 22).

Normalde UPB'nin luminal çapı fetüste olduğu gibi erişkinde de istirahat halindeki üreterin çapından daha küçüktür (23) ve düz kas hücrelerinin sayısı UPB'nin gelişim süresince sürekli olarak azalır (24). Klinik olarak UPB darlığı bu bölgede var olan normal darlığın anlamlı patolojik sonucu yüzünden olabilir. Genetik spesifik rekombinasyon mühendisliği sayesinde UPB obstrüksiyonunun nedeni ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır (25, 26). Üreter tomurcuğu ve metanefrik blastem arasındaki etkileşim bozulduğunda blastemin normal nefronlara dönüşemediği gösterilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde üreterin erken gelişim aşamalarında üreter tomurcuğunun sap kısmına yakın yerleşimli olan anjiotensin 2 (AT2) geninin zedelenmesiyle, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunu da içeren üriner sistemin konjenital anomalilerinin daha sıklıkla görüldüğü izlenmiştir (27, 28).

2.2 ANATOMİ

2.2.1.Böbrek

Böbrekler retroperitoneal bölgede torakal 12 ve lomber 3 vertebraların arasında yerleşmiş bir çift organdır. Karın boşluğunda sağ üst kadranda karaciğerle komşu olması nedeni ile sağ böbrek 1-2 cm daha aşağıda yerleşmiştir.



ŞEKİL 1. Böbreğin anatomik yapısı ve damarları

Ağırlığı ve Boyutları: Erişkinlerde ortalama 11 cm vertikal uzunluğa, 6 cm transvers ene ve 3 cm anteroposterior kalınlığa sahiptir. Yenidoğanda yaklaşık 12,5 gram olan böbrek, erişkin erkeklerde ortalama 150 gr, kadınlarda ise 135 gr a ulaşır (29).

Şekli: Fasulyeye benzeyen böbreğin ön ve arka yüzleri (facies anterior, facies posterior), iç ve dış kenarları (margo medialis, margo lateralis) ile üst ve alt olmak üzere iki ucu (extremitas superior, extremitas inferior) vardır. Doğumda lobule olan böbreklerin bu görünümü süt çocukluğu döneminde kaybolur (29).

Histolojik yapısı: Böbreği dıştan içe doğru saran tabakalar fascia renalis, capsula adiposa ve capsula fibrosadır. Böbrek parankimi ise dışta cortex renalis ve içte medulla renalis olmak üzere iki kısımdan oluşur (Şekil 1). Cortex renalisin medullayı dıştan saran kısmına arcus corticalis, meduller piramitlerin arasına girerek pelvis renalise kadar uzanan parçasına ise columna renalis (Bertini kolonları) adı verilir. Medulla tabanı renal kortekse, tepesi renal sinuslere bakan, sayıları 8-14 arasında değişen koni şekilli renal piramidlerden oluşmuştur. Tepelerindeki minör renal kalikslerin içine doğru uzanan yapılara renal papilla denir. Genellikle bir, bazen de iki veya üç papillayı içine alan minör renal kalikslerin birkaç tanesinin birleşmesi ile majör renal kaliksler oluşur ve bunların sayısı her böbrekte iki veya

üç tanedir. Majör renal kaliksler de birleşek renal pelvisi oluştururlar. Huni şeklindeki pelvis renalis birinci lumbal vertebranın spinal çıkıntısı hizasında üreter ile devam eder (29,30).

Mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi, her bir böbrekte sayısı yaklaşık 2 milyon kadar bulunan nefrondur (Şekil 2). Bir nefronun yapısı glomerül ve Bowman kapsülü, proksimal tübülüs, henle kulpu, distal tübülüs ve kollektör kanallardan oluşmaktadır. Glomerüller, proksimal ve distal tubuluslar kortexte, kollektör kanallar ve henle kulpunun bir kısmı medullada bulunmaktadır (31, 32).

Damarları: Birinci ve ikinci lomber vertebralar arasındaki intervertebral disk seviyesinde pars abdominalis aortadan ayrılan renal arterin sağ böbreği besleyeni sola göre daha uzun ve aşağıdadır. Arterler böbrek hilusuna gelmeden önce iki dala (ramus anterior ve ramus posterior) ayrılır. Bu dallar da hilum renalede 5 adet segmental arteri oluşturur. Segmental arterler her renal piramide bir tane lober arter gidecek şekilde dallara ayrılırlar (Şekil 1). Her bir lober arter ise renal piramidlerin kenarlarından kortekse doğru uzanan iki veya üç adet interlober artere ayrılır. Kortikomeduller sınırda interlober arterler dallanarak piramitlerin tabanlarında birbirleriyle anastamoz yapmayacak şekilde bir ark oluşturan arcuat arterleri meydana getirirler (Şekil 1,2). Arcuat arterlerden ayrılan interlobuler arterler ise Bowman kapsülüne girerek bir kılcal damar yumağı oluşturan getirici glomerüler arteriollere ayrılır (Şekil 2). Bu kapiller yumak arteriola glomerularis efferens şeklinde Bowman kapsülünü terk eder. Bu efferent arteriyol proksimal ve distal tübülleri besleyecek olan peritübüler kapiller ağı (plexus capillaris peritubularis) oluşturur (Şekil 2). Ayrıca arcuat arterler veya götürücü glomerüler arteriollerden ayrılarak peritübüler kapiller ağın özelleşmiş bir kısmını oluşturan vasa recta dalları ise medullayı besler. Peritübüler kapiller ağdan ayrılan venüller sırasıyla İnterlobuler venler, arcuat venler, interlober venler ve renal vene dökülürler. Renal hilustan çıkan renal ven ise alt ana toplardamara (Vena Cava Inferiora) (VCI) açılır (29,33).

Renal arter ve venin varyasyonları %25-40 oranında görülür. En sık görülen tip aksesuar renal arterdir (genellikle 2 veya 3 adet). Bunlar ana arterin alt ya da üstünde ve ona paralel uzanarak hiluma girerler. Ancak bazı aksesuar arterler alt ya da daha sık olarak üst kutba doğrudan girebilirler. Nadiren ve daha sıklıkla ektopik böbreklerde çöliak plexus, superior mezenterik arter ve iliak arterlerden aksesuar dallar gelebilir. Alt kutba giden aksesuar arterler UPB'yi çaprazlayarak doğumsal darlık izlenimi verirler. Sağ alt polün aberran arteri VCI 'yı daha çok yukardan çaprazlarIar (31, 32).

Sinirleri: Çöliak ganglion, çöliak plexus, aorticorenal ganglia, splenik imus siniri, lumbal splenik 1. sinir ve aortikoabdominal ganliondan gelen sempatik lifler ve vagal sinirden gelen parasempatik lifler renal plexusu oluşturur. Sempatik lifler damarları kasarak geçen kan miktarının azalmasını sağlarlar (29).

Renal kapsülün ani gerilmesine neden olan patolojilerde ağrının olması kadar, kronik olaylarda (kronik üreteral obstrüksiyona bağlı hidronefrozlarda) ağrının az ya da hiç olmaması da önemlidir (31).

2.2.2. Üreter

Renal pelvis renal sinüsden çıktıktan sonra daralarak, böbreklerde üretilen idrarı peristaltik hareketlerle mesaneye taşımakla görevli olan üreter ile devam eder. Üreter, erişkinlerde yaklaşık 25-30 cm uzunlukta olup retroperitoneal yerleşimli bir kanaldır. Abdominal ve (Pars abdominalis) pelvik parça (pars pelvica) olmak üzere iki kısımda incelenir. Üreter içten dışa mukoza, kas tabakası ve seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Mukozal tabakada üreterde idrar olmadığında lümene doğru çıkıntı yapan kıvrımlar vardır. Mukozal tabakanın lümene bakan kısmında tranzisyonel epitelyum hücreleri bulunur. Epitel alttaki lamina propriadan daima bir bazal lamina ile ayrılır. Lamina proprianın dış yaprağı gevşek karakterdedir; burası bazı yazarlarca submukoza olarak kabul edilir.

Kas tabakası, içte longitidünal, dışta sirküler ve oblik yapıda iki düz kas tabakası içerir. İntramural üreterde ise sadece longitudinal kas lifleri yer almaktadır. Tunika adventisya en dışta ince bir tabaka halindedir ve kan damarları, lenfatikler ve zengin bir sinir ağı içermektedir (27,34).

Üreterin üç yerinde rölatif darlık bölgeleri vardır:

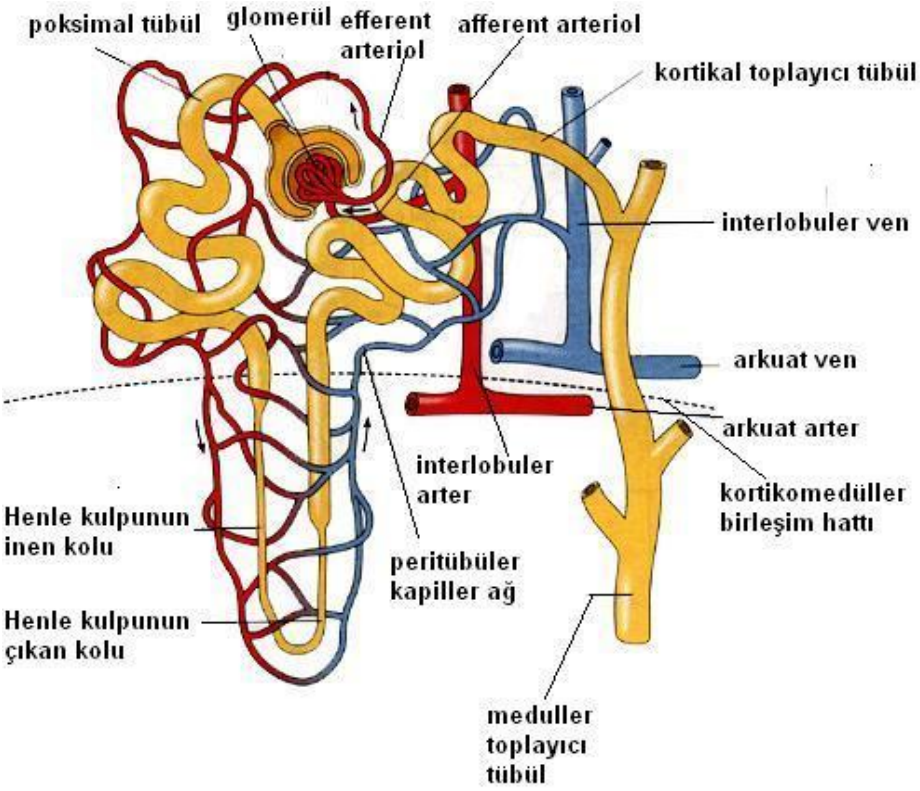
- Üreteropelvik bileşke
- Üreterlerin iliak damarları çaprazladığı bölge
- Üreterlerin mesaneye girdiği yerler (en dar yeri) (35)

Damarları: renal arter, abdominal aorta, testiküler ya da ovaryan arter, ana iliac arter, internal iliac arter, superior vezikal arter, erkeklerde inferior vezikal arter ve kadınlarda uterin arterden gelen dallar üreterin seyri boyunca uzunlamasına anastamoz yaparak üreteri beslerler. Arterlere venler eşlik eder (29).

Sinirleri: Medulla spinalis'in T10-12 ve L1 segmentlerinden renal plexus, aortic plexus, üst ve alt hipogastrik plexus aracılığı ile gelen sempatik lifler ile S2-4 segmentlerinden gelen

parasempatik lifler ureteric plexusu oluştururlar. Bu sinir liflerinin peristaltik hareketlerden sorumlu oldukları sanılmaktadır (29).

Transplantasyon ya da denervasyon sonrası üreteral peristaltizmin devam etmesi, sinir inervasyonu olmadan da peristaltik hareketlerin oluşabileceğini kanıtlamaktadır. Üreterin hem noradrenalin içeren sempatik, hemde asetilkolin içeren parasempatik sinirler taşıdığı gösterilmiştir. Kolinerjik yani parasempatomimetik ajanlar genel olarak üreter kontraksiyon fonksiyonu üzerine stimülan etki gösterir, böylece sıklık ve kasılma kuvvetinde artma izlenir. Parasempatik blokör ajanların prototipi olan atropinin üreteral aktiviteyi inhibe etmesine karşın, insanlarda da olmak üzere yapılan birçok araştırmada üreteral aktivite üzerinde direkt bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.



ŞEKİL 2. Nefronun yapısı

Sempatik sinir sisteminin de üreter üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Alfa adrenerjik agonist olan norepinefrin, üreter kasılmalarının gücünü artırmaktadır. Ortamda noradrenalin etkilerini bloke eden(alfa adrenerjik bloker: α bloker) fentolamin olduğunda ise kasılmaların gücü azalmaktadır. Bunun yanında beta- adrenerjik agonist olan izoproterenol üreter kontraktilitesini azaltmaktadır (27, 28, 36, 37)

2.3.FİZYOLOJİ

2.3.1. Böbreğin Görevleri

Böbrekler ekskretuar ve regülatuar fonksiyonları yanında endokrin işlevi de olan organlardır. Böbreklerin homeostatik rolü sayesinde vücuttaki dokular ve hücreler nispeten sabit bir hemodinamik ortamda fonksiyon görürler (38).

Böbreğin başlıca görevleri:

- Vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi:

Vücut sıvısındaki elektrolitlerin kontrolü, dokulardaki normal hücre volümünün korunması için gereklidir. Vücuttaki sıvı miktarının kontrolü ise kardiovasküler sistemin normal fonksiyon görmesi için gerekirlidir. Böbrekler ayrıca sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), bikarbonat (HCO_3), hidrojen (H), kalsiyum (Ca) ve fosfat (P) gibi bazı inorganik iyonların miktarlarının düzenlenmesi rolünü üstlenirler. Bu maddelerin vücutta birikmemeleri için idrarla atılmaları gerekir (38).

- Asit-baz dengesinin sağlanması:

Vücuttaki pek çok metabolik olay pH'ya oldukça duyarlıdır. Bu nedenle pH değerinin çok dar bir aralıkta tutulması gerekir. pH; böbrek, akciğerler ve karaciğerin koordine çalışması ve vücut sıvılarındaki tamponlarla dengede tutulmaya çalışılır (38).

- Metabolik artık ürünlerin ve yabancı maddelerin atılması:

Üre, ürik asit, kreatinin, hemoglobin metabolizmasının son ürünleri ve hormonların metabolitleri böbrekler vasıtasıyla vücuttan atılır. Böbrekler aynı zamanda, ilaçlar, pestisitler ve diğer kimyasal maddeleri de vücuttan uzaklaştırırlar (38).

- Endokrin fonksiyon (renin, kalsitriol, eritropoetin üretilmesi):

Böbrekler; renin, kalsitriol, eritropoetin üreten önemli endokrin organlardır. Renin, Na^+-K^+ dengesini ve kan basıncını düzenlemeye yardımcı olan renin anjiotensin aldosteron (RAA) sistemini aktive eder. Kalsitriol [1,25(OH)2D3], kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilmesi ve kemiklere yerleşmesi için gereklidir. Eritropoietin, kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarır (38)

- Kan basıncının düzenlenmesi:
- Glikoz sentezi (Uzun süreli açlıkta):

2.3.2. Nefron Birimi ve Fonksiyonları

İnsanlarda her böbrek idrar oluşturma yeteneğine sahip bir milyon kadar nefrondan oluşur. Gelişimini tamamlamış bir böbrekte yeni nefron yapılamadığı gibi 40 yaşından sonra her on senede işlev gören nefron sayısı %10 oranında azalır. Buna rağmen geride kalan nefronların adaptif yetenekleri sayesinde böbrek fonksiyonları korunur (39, 40)

Nefronların en tepesinde yer alan glomerüler kapiller yumak Bowman kapsülü ile sarılmıştır (Şekil 2). Glomerüler kapillerler içindeki yüksek hidrostatik basınç sayesinde plazma filtratı Bowman kapsülüne geçerek proksimal tübüle doğru ilerler. Glomerüllerdeki filtrat, proteinler ve proteinlere bağlı olan kalsiyum ve yağ asitleri ile hücresel elemanlar dışındaki tüm maddeleri plazmayla hemen hemen aynı konsantrasyonda içerir.

Glomerülden Bowman aralığına birim zamanda filtre olan sıvı miktarına glomerüler filtrasyon hızı (GFR: glomerular filtration rate) denir. GFR, böbrek fonksiyonunun bir göstergesidir.

Tübüler reabsorbsiyon, çeşitli maddelerin kolaylaştırılmış transport mekanizması ve difüzyonla hareket etmesidir. Glukoz, tübüler geri emilimin aktif olanına, üre ise pasif taşınmaya iyi bir örnek teşkil eder. Tübüler sekresyon ise kılcal damarlardan maddenin tübül lümenine taşınmasıdır. Tübüler reabsorbsiyon gibi tübüler sekresyon da aktif veya pasif difüzyonla gerçekleşir. Dışarı atılan hidrojen iyonu ve potasyumun büyük bir kısmı filtrasyondan çok tübüler sekresyonla oluşturulmaktadır. Vücuda giren pek çok yabancı kimyasallar da tübül lümenine sekresyonla verilir (41).

Glomerüler filtrasyon sonucu oluşan filtrat böbreğin korteksinde bulunan ve nefronun en uzun parçasını meydana getiren proksimal tübüllere geçer (Şekil 2). Burada aminoasitlerin ve glukozun tamamı, elektrolitlerin %65 kadarı reabsorbe edilir. Sodyum peritübüler boşluğa aktif transportla taşınırken su ve klor pasif transport ile sodyumu izlediği ve proksimal tübül suya aşırı geçirgen olduğu için nefronun bu kısmındaki filtratın osmolaritesi değişmez (40).

İzotonik filtrat, renal medullanın derinliklerine doğru uzanan Henle kulpuna geçer. Henle kulpu; inen ince, çıkan ince ve çıkan kalın olmak üzere üç kısımdan oluşur (Şekil 2). Henle kulpunun inen ince kolu filtre edilen suyun yaklaşık %20'sini geri emerken, çıkan ince ve kalın kollar suya geçirgen değillerdir. Filtre edilen sodyum, potasyum, klor yükünün %25'i, büyük bölümü Henle kulpunun çıkan kalın kolunda olmak üzere geri emilir.

Henle kulpunun bu özellikleri sayesinde değişik koşullar altında idrar osmolaritesinin ayarlanmasını sağlayan hiperosmolar renal medulla meydana gelmektedir. Vasa rectalardaki ters akım da renal medulladaki hiperosmolaritenin korunmasına yardımcı olur. Sonuçta Henle kulpunun sonuna varmış olan filtrat hipotoniktir (40,41).

Henle kulpunun distal tübüle açıldığı yerde maküla densa adı verilen, GFR ve kan akımını kontrol eden bir plak yer alır. Distal tübüllerin proksimali ile Henle kulpunun çıkan kalın kısmı arasında geri emilim özellikleri açısından oldukça fazla benzerlik göze çarpar. Distal tübüllerin ikinci yarısı ve bunları takip eden kortikal toplayıcı tübüller aktif olarak sodyum ve suyu geri emerken, lümene potasyum salgılarlar. Ayrıca aktif olarak hidrojen iyonlarını salgılayarak bikarbonat ve potasyum iyonlarını geri emerler. Bu bölgelerdeki potasyum ve sodyumun geri emilim ve sekresyon mekanizmaları aldosteronun, suyun geri emilimi ise antidiüretik hormonun (ADH) kontrolündedir.

Medullar toplayıcı kanallara geçen filtrattan su ve sodyum geri emiliminin %10'u gerçekleşir. Medullar toplayıcı kanalların suya geçirgenlikleri de ADH tarafından kontrol edilir. Medullar toplayıcı kanallar distal tübüller ve kortikal toplayıcı tübüllerden farklı olarak üreye geçirgendir. Bu sayede geri emilen üre meduller osmalaritenin yükselmesine katkıda bulunur. Medullar toplayıcı kanallar da aktif olarak hidrojen iyonlarını salgılayabildikleri için distal tübüller ve kortikal toplayıcı tübüller gibi asit-baz dengesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar. Medullar toplayıcı kanallar renal papillalarda sonlanırlar (40).

Bütün nefronlar yukarıda belirtilen komponentlere sahip olmalarına rağmen kortekstekі yerleşim yerlerine uygun olarak bazı farklılıklar içerirler. Korteksin dış kısmında yerleşmiş olan kortikal nefronların medullaya az bir mesafe inen kısa Henle kulpları varken, nefronların %20-30'unu oluşturan ve korteksin medullaya yakın kesiminde yerleşmiş olan jukstameduller nefronların medullanın derinliklerine kadar inen uzun Henle kulpları mevcuttur. Kortikal nefronlardaki tübüler sistemin çevresi tamamen peritübüler kapillerlerle sarılıdır. Jukstameduller nefronlarda ise glomerülden dış medullaya kadar uzanan uzun efferent arteriyoller ve bu arteriyollerin Henle kulpunun çevresinde oluşturduğu özel bir peritübüler kapiller ağ olan vasa rectalar vardır (39, 40).

GFR ve Böbrek Kan Akımını Etkileyen Faktörler

Sempatik sinirler: Renal sempatik sinirlerin GFR'yi azaltmada en önemli etkileri şiddetli kanama gibi akut durumlarda ortaya çıkar. Normal istirahatteki insanda böbreklerde sempatik tonus fazla etkili değildir.

Anjiotensin II: Hem sistemik dolaşımda bulunan hem de böbreklerde yapılan anjiotensin II özellikle efferent arteriyollerin kasılmasına neden olarak glomerüler hidrostatik basıncı artırır ve GFR'nin azalmasını önler, fakat böbrek kan akımını (BKA) azaltır. Ayrıca efferent arteriyol daralması ile peritübüler kapiller akım azalır ve bu durum su ve sodyum emiliminin artması ile sonuçlanır.

Prostaglandinler (PGE_2 ve PGI_2): Kanama gibi patolojik durumlarda böbreklerde lokal olarak üretilirler ve GFR değerini etkilemeksizin BKA'yı arttırırlar. Böylece zararlı olabilecek şiddetli vazokonstrüksiyon ve renal iskemi engellenmiş olur.

Endotelin: AII, bradikinin, epinefrin ve endotel kesilmesine cevap olarak böbrek damarlarının endotel hücreleri ile mezengial ve tübüler hücreler tarafından salgılanır. Vazokonstriktör bir madde olup GFR ve BKA'nı azaltır.

Norepinefrin ve epinefrin: Afferent ve efferent arteriyolleri daraltarak GFR ve BKA'yı azaltırlar. Genellikle kan seviyeleri sempatik sinir sisteminin aktivitesi ile paralel olduğu için şiddetli kanama gibi durumlar haricinde böbrek hemodinamiğine etkileri çok azdır.

Nitrik oksit (NO): Endotelden kaynaklanan NO damar direncini azaltır. NO yapımını inhibe eden ilaçların verilmesi, böbrek damar direncini artırarak GFR'yi ve sodyum itrahını azaltır ve kan basıncının yükselmesine sebep olur.

Bradikinin: GFR ve BKA değerini arttırır.

Adenozin: Böbreklerde üretilir ve afferent arteriyollerin kasılmasına sebep olarak GFR ve BKA'yı azaltır.

Atriyal natriüretik peptid: GFR ve BKA'yı hafifçe arttırır.

Glukokortikoidler: Tedavi edici dozda GFR ve BKA'yı arttırırlar.

Histamin: GFR değerini arttırmaksızın BKA'yı arttırır.

Dopamin: BKA değerini arttırıp böbreklerden renin salınımını azaltır (38, 40).

Su ve Elektrolitlerin Tübüllerde Düzenlenmesi

Böbreklerde su dengesinin moleküler seviyede nasıl kurulduğu aquaporinlerin (AQP) bulunması ile anlaşılmaya başlanmıştır. AQP'lerin en az 7 tanesinin böbreğin çeşitli bölgelerinde yerleşmiş olduğu bilinmektedir(42). AQP-1'ler, proksimal tübül ve inen ince kulpta bulunur ve nefron proksimalindeki su geri emiliminden sorumludur (43). AQP-2'ler, toplayıcı tübüllerde yerleşmiş olup başlıca görevi toplayıcı tübüllerdeki ADH bağımlı su geri emilimidir. Su dengesini sağlamak için akut düzenleme gerektiğinde ADH uyarısı ile intraselüler kaynak ile membran arasında taşınırlarken, kronik (adaptasyonel) durumlarda ekspresyonları düzenlenmektedir (44). AQP-3 ve AQP-4 böbrek toplayıcı kanal basolateralinde yerleşmiştir. Yapılan çalışmalar AQP-2 ve AQP-3'ün idrarın konsantre edilmesinde önemli işlevleri olduğunu göstermektedir (45). AQP-6 ve AQP-8 toplayıcı kanallarda ve proksimal tübüllerde, AQP-7 ise proksimal tübül fırçamsı kenar membranlarında bulunur (42).

Proksimal nefronlarda filtrattaki su ve sodyumun %60-70'i, HCO_3^-'ın ise yaklaşık %90'ı geri emilir. Bu emilim glomerülotübüler denge, AII, endotelin, sempatik innervasyon, paratiroid hormon, dopamin ve asit- baz dengesi tarafından kontrol edilmektedir (46). Emilimi sağlayan ana komponentler, Na^+/H^+ değişimi ve Na^+/K^+-ATPaz'dır. Henle kulpunun kalın çıkan kolunda bazolateral Na^+/K^+-ATPaz ile desteklenen $Na^+2Cl^-K^+$ cotransportu ile filtre edilen NaCl'ün %20-30'u reabsorbe edilir (36). Bu bölgede su emilimi yoktur. Bu taşınma sodyum yükü, prostoglandinler, glukagon, kalsitonin, ADH, adrenalin ve paratiroid hormonun kontrolündedir. Distal tübüllerde bazolateral Na^+/K^+-ATPaz etkisi ile filtre edilen yükün %5-10'u reabsorbe edilir. Toplayıcı kanallarda ADH kontrolü ile su emiliminin %10-15'i, aldosteron ve ADH kontrolü sayesinde de sodyum emiliminin az bir kısmı gerçekleşir. Sağlıklı insanlarda; idrarda sodyum atılımı filtre edilen yükün %0,1-3'ü arasında, su atılımı ise %0,3-15'i arasında değişmektedir (46).

Potasyum atılımı, 3 ana renal işlemin toplamı tarafından belirlenir: (1) glomerüler filtrasyon, (2) tübüler reabsorbsiyon, (3) tübüler sekresyon. Filtre edilen potasyumun yaklaşık %65'i proksimal tübülde absorbe edilir. %25-30'u $Na^+2Cl^-K^+$ cotransportu ile Henle kulpunun kalın çıkan kolunda emilir. Proksimal tübül ve Henle kulpunda filtre edilen potasyum yükünün neredeyse sabit bir fraksiyonu vardır. Distal tübüllerin son kısmı ve toplayıcı kanallarda, esas hücrelerin gerçekleştirdiği bazolateral Na^+/K^+-ATPaz ile desteklenen potasyum sekresyonu olur. Aldosteron, distal tübüler akım hızı, ekstaselüler sıvıdaki K^+ konsantrasyonu ve asidoz potasyum itrahını etkiler. Sağlıklı insanlarda distal

tübüle ulaşan potasyum filratın %8'i kadarken, tübüler sekresyonun da etkisi ile atılan potasyum filtre edilen miktarın yaklaşık %12'sidir (40).

Kalsiyum, glomerüler filtrasyona ve tübüler reabsorbsiyona uğrayarak atılır. Plazma kalsiyumunun %50'si proteinlere bağlı olup sadece serbest olan kısmı glomerüllerde filtre edilebilir. Filtre edilen kalsiyumun %65'i proksimal tübülde, %25-30'u Henle kulpunda ve %4-9 kadarı distal ve toplayıcı tübüllerde geri emilir. Böylece filtrattaki kalsiyumun %1'i atılmış olur. Parathormon, plazmada fosfat düzeyinin artması, metabolik asidoz, kan basıncının veya ekstraselüler sıvı hacminin azalması ve vitamin D_3 kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu artırır (40).

Normal şartlarda, renal tübüllerde en fazla 0,1 mmol/dk fosfat reabsorbsiyonu olur. Bu miktardan daha az fosfat filtratta bulunduğu zaman filtre edilen tüm fosfat geri emilirken, fosfat miktarı bu değeri aşarsa fazla fosfat atılır. Parathormon renal tübüllerdeki maksimum geri emilim değerini düşürerek idrarda atılan fosfat miktarını artırır (40).

Böbrekler normal olarak glomerüler filtrattaki magnezyumun %25'ini proksimal tübülden, %65'ini Henle kulpundan ve %5 kadarını da distal ve toplayıcı tübüllerden geri emerek filtrattaki magnezyumun %10-15 kadarını idrarla atarlar. Magnezyum atılımının düzenlenmesi esas olarak tübüler reabsorbsiyon değiştirilerek sağlanır. Eksraselüler sıvı hacminin genişlemesi ve ekstraselüler sıvıda kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonunun artması idrarda atılan magnezyum miktarını artırır (40).

Tübüler Geri Emilimin Hormonal Kontrolü

Aldosteron: Başlıca etkisini toplayıcı tübüllerin esas hücrelerindeki Na^+/K^+-ATPaz pompasını uyararak ve sodyuma geçirgenliği artırarak gösterir. Böylece sodyum geri emilimi ve potasyum salgılanmasına neden olur.

Anjiotensin II: Vücudun en kuvvetli sodyum tutucu hormonudur. Artmış AII düzeyleri ile genellikle kanama, vücut sıvılarından tuz ve su kaybı veya kan basıncı düşmesinde karşılaşılır. Üç temel etkisi vardır: Birincisi, aldosteron salgılanmasını artırarak sodyumun tutulmasını sağlar. İkincisi, efferent arteriyolleri daralttığı için hem peritübüler hidrostatik basıncı azaltır hem de böbrek kan akımını düşürmek suretiyle glomerülde filtrasyon hızını artırarak peritübüler kapillerde kolloid osmotik basıncı yükseltir. Bu durum sodyum ve su geri emilimine neden olur. Üçüncü olarak, artmış anjiotensin II düzeyleri proksimal tübüldeki Na^+/K^+-ATPaz'ı ve Na^+/H^+ değişimini uyararak sodyum geri emilimini artırır.

ADH: Distal tübüllerin son yarısı, kortikal ve meduller toplayıcı kanallarda suya geçirgenliği artırarak idrarın seyreltilme ve yoğunlaştırılma derecesinde kilit rol oynar.

Atriyal natriüretik peptid (ANP): Özellikle toplayıcı kanalları etkileyerek sodyum ve su geri emilimini inhibe eder.

Paratiroid hormon (PTH): Özellikle kalın çıkan Henle kulpunu etkileyerek kalsiyum geri emilimini artırır.

Sempatik sinirler: Afferent ve efferent arteriyolleri daraltarak etki gösterirler. Böylece hem GFR'yi azaltırlar hem de proksimal tübül ve kalın çıkan Henle kulpunundan sodyum geri emilimini artırırlar. Ayrıca, renin ve AII yapımını uyararak sodyum tutulmasına dolaylı katkı sağlarlar (40).

2.3.3.Üreteropelvik Bileşke Fizyolojisi

Normal idrar akışında, kaliksiyel ve renal pelvis kasılmalarının frekansı proksimal üreter kasılmalarından daha büyüktür ve UPB'nin elektriksel aktivitesinde göreli bir kesinti olur (47). Bu akımlarda renal pelvis dolar ve pelvis içindeki basınç arttıkça idrar başlangıçta çökmüş durumdaki üst üretere atılır. İdrar yükünü hareket ettirmek için üreter içinde oluşan basınç renal pelvis içindeki basınçtan daha yüksek olduğundan, kapalı bir UPB böbreği üreterin geri tepen basıncından korur. Akım hızı arttıkça, UPB'nin engeli kalkar ve üreter ile pacemaker arasında 1:1 eşdeğerlik oluşur (48). İdrar taşınmasının mekanik özellikleri teorik olarak detaylı bir şekilde tarif edilmiştir (49). Normal idrar akımında renal pelvis dolar, burada bir basınç artışı olur ve bundan önce lümeni dar durumda bulunan üst üretere idrar yükü atılır. Kasılma dalgası üreterin en proksimalinden başlar ve idrar yükü önünde olmak üzere distale doğru ilerler. Üretere daha önceden geçen idrarda bu yüke eklenir ve bolus oluşturur. Bu idrar yükünün etkin bir şekilde ileri doğru iletilmesinin sağlanabilmesi için, kasılma dalgasının üreter duvarların tamamen birbiri üzerine yapıştırması gerekir. Bu kasılma dalgasıyla oluşan basınç, intralüminal basınç ölçümlerindeki esas etkendir. Kasılma dalgasının önündeki idrar yükü, üreterin tamamen pasif ve kasılmayan bölgesinde yer alarak itilir. UPB obstrüksiyonu ile daralma alanları ya da sibop benzeri işlevler olabilir (50). Diğer durumlarda UPB'de belirgin bir daralma bulunmaz ve obstrüksiyondaki neden peristaltik kasılmanın anormal iletilmesidir. Bu durumda UPB'de fonksiyonel bir obstrüksiyon vardır ve buradan yetersiz idrar atılımı olmasına rağmen büyük çaplı bir kateter rahatlıkla geçirilebilir (51). Bu fonksiyonel tıkanıklığı UPB'deki kas

demetlerinin yapısındaki farklılıktan kaynaklanmasına bağlamış ve yapılan bir çalışmada UPB'nin yapısındaki kas miktarında azalma göstermişlerdir (52).

2.4. HİDRONEFROZ

Hidronefroz idrarın böbrekten daha aşağı sistemlere akışını engelleyen tam veya tam olmayan bir tıkanıklık nedeni ile idrarın böbrek içinde birikmesi ve buna bağlı olarak böbrek pelvisinin ve intrarenal kalikslerin hidrostatik distansiyonu şeklinde tanımlanabilir (53). Prenatal ultrasonografinin ilerlemesi ile üst üriner sistemdeki minör dilatasyonlar da dahil edildiğinde, hidronefroz prevelansı %0.2-0.5'e kadar çıkmaktadır (54, 55, 56). Genel olarak, böbreğin pelvisi ile mesane arasında her noktada görülebilen bir obstrüksiyon hidronefrozun sebebi olabilir. Bu obstruksiyon idrar yollarının herhangi bir noktasının dışarıdan kompresyonu veya içeriden oklüzyonudur. İnkomplet obstrüksiyon, bulunduğu yerin üzerindeki idrar akımını engeller. Basınç yükselmesi böbreklerde önce kaliksleri etkiler. Kalikslerin konkav görüntüsü bozulur, forniksler küntleşir veya yuvarlaklaşır, intrapelvik basınç yüksekliği devam ettikçe papilla yassılaşır, konkav durumdan konveks bir görüntüye girer (57, 58).

İleri devrelerde ise kaliksler 3-4 cm'lik hidronefrotik poşlar haline gelir. Kaliks içerisindeki basınç artımı ve genişlemeler ile oluşan iskemi papilla atrofisi ve kaliks genişlemeleri ile sonuçlanır. Genellikle kalikslerdeki genişleme ile parankimal atrofi doğru orantılıdır ve intrapelvik basıncın artması sonucu böbrek parankimi renal kapsül ile kaliksler arasına sıkıştığından parankimal atrofi başlar. Normalde böbrek parankim kalınlığı 20 mm iken, kaliksleri 4-6 cm'lik poşlar halini almış hidronefrotik böbrekte 4-6 mm'ye kadar incelir. Obstrüksiyon düzeltilse dahi parankim kaybı fazla olduğundan böbreğin düzelme şansı kalmaz. Az miktarda kalitesiz bir idrar çıkarabilir. Öndeki obstrüktif engel kalkınca boyutları çok büyük hidronefrotik böbrek küçülür ve atrofik görüntü verir. Renal hipertansiyon ve enfeksiyona neden olabilir (57, 58).

Prenatal hidronefrozun belli başlı nedenleri UPD, UVD (üreterovezikal darlık), vezikoüreteral reflü (VUR), üreteral stenoz, posterior üretral valv (PUV), üreterosel ve Prune Belly sendromudur. (22, 59).Antenatal hidronefrozun en sık nedeni ise UPD'dir (60).

2.5. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE TIKANIKLIĞI

UPB tıkanıklığı, idrarın pelvisden üretere geçişinin anatomik veya fonksiyonel sebeplerle engellenmesidir. UP tıkanıklık, çocukluk çağındaki hidronefrozun en sık sebebidir. Yaklaşık 1500-2000 doğumda bir görülür (61). Erkeklerde 3-4 kat daha fazladır (1). Genellikle sporadik olmasına rağmen ailevi bir eğilimi de vardır(48, 62). Olguların 2/3'ü sol taraftadır (1). Çift taraflı görülme olasılığı 6 aydan küçük çocuklarda %21-36 iken daha büyük yaşlarda %5-10'dur (1,63)

2.5.1 Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonlarının Histopatolojisi

Histopatolojik değişiklikler Pinter ve arkadaşları tarafından 5 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: Normal üreteropelvik bileşke.

Grup 2: Lümen bir miktar komprese olmuş ve longitüdinal ve sirküler kas lifleri görülebiliyor, proksimalde hafif hipertrofi ve kısmi kollajen birikimi mevcut.

Grup 3: Lümen daralmış ve iyice komprese olmuş, longitüdinal ve sirküler kas lifleri halen fark edilebiliyor. Submukozal kollajen birikimi ve proksimalde ve renal pelviste belirgin musküler hipertrofi mevcut.

Grup 4: Lümen iyice daralmış. Kollajen birikiminin belirgin olduğu düz kas atrofisi, renal pelvis duvarında düz kas hipertrofisi mevcut.

Grup 5: Lümeni olmayan ve duvarı ileri derecede kalınlaşmış bir üreteropelvik bölge. UPB duvarını belirgin derecede infiltre eden kollajen birikimi arasında komprese olmuş düz kaslar mecut (64).

2.5.2. Üreteropelvik Darlık ile Birlikte Olan Anomaliler

Üreteropelvik bileşke darlığı ile birlikte olan anomaliler genellikle böbrekte sık görülür. UPD olan çocuklarda %50 oranında diğer ürolojik anomaliler görülebilir (65, 66). Karşı böbrekte en sık UPD'ye rastlanır (%10-40). Bilateral UPD insidansı %21-36 olarak bildirilmiştir (67). En sık görülen ikinci patoloji renal displazi ve multikistik böbrek hastalığıdır (61). Unilateral agenezi %5 oranında eşlik eder (52, 65). UPD duplike sistemlerde, hem üst hem de alt sistemde görülebildiği gibi at nalı veya ektopik böbreklerde de görülebilir (68, 69). Etkilenen çocuklarda VUR %40 oranında görülür. VUR olan çocuklarda UPD görülme insidansi yaklaşık %0,5 oranında bulunmuştur (52,70). UPD'ye, VATER komplexi bulunan çocukların % 21'inde rastlanmıştır (71).

2.5.3. Üreteropelvik Darlık Semptomları

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu genellikle konjenital problemdir ve prenatal dönemden geriatrik sürece kadar herhangi bir zamanda görülebilir. Klasik olarak neonatal veya infantların en sık başvuru şekli (ebeveyn tarafından ya da rutin fizik muayenede) palpabl kitledir (61, 72). Bilateral obstrüksiyonu veya soliter böbrekte UPD bulunan az sayıda vakada renal yetmezlik bulguları görülebilir. Konjenital kalp hastalığı gibi başka hastalıkların tanısında kullanılan kontrastlı çalışmalar sırasında rastlantısal olarak UPD bulunabilir (73).

Büyük çocuk veya erişkinlerde episodik olarak karın ya da yan ağrıları ve eşlik eden bulantı ve kusmaya rastlanabilir. Hematüri çocuklarda %25 oranında, spontan olarak yada eşlik eden minör travma sonucu görülebilir. Hematürinin en sık nedeni olarak dilate kollektör sistemdeki mukozal damarların rüptürü veya travma düşünülmektedir (52, 74).

Laboratuvar bulguları olarak mikrohematüri, piyüri veya üriner sistem infeksiyonu görülebilir. Neonatal periyod sonrasında etkilenen çocuklarda %30 oranında üriner sistem infeksiyonuna rastlanabilir (1). Bazı çocuklarda taş bulunabilmekle beraber semptom vermeyebilir ve enfeksiyon da eklenebilir. Hipertansiyon nadir olarak hem çocuklarda hem de erişkinlerde rastlanabilen bir bulgudur (75, 76). Kollektör sistemin genişlemesi sonucunda renal kan akımı azalır ve meydana gelen fonksiyonel iskeminin renin artışıyla hipertansiyona neden olduğu öne sürülmektedir (77).

2.5.4. Üreteropelvik Darlık Patofizyolojisi

Fetal ve neonatal böbrek, erişkin böbreği ile karşılaştırıldığında olağanüstü bir kompliyansa sahiptir. En küçük hacim ve basınç değişikliklerine ve reflüye bile dramatik şekilde genişleyerek yanıt verebilmektedir (53). Hem bu pelvik genişleme yeteneği hem de AII ve ADH etkisiyle idrar akımının azaltılması sonucu üretereopelvik dalıkta intrapelvik basınç tıkanıklık oluştuktan sonra artmasına rağmen birkaç saat içinde normale dönmektedir. UPD'de intrapelvik basıncın normal olması nedeni ile böbrek fonksiyon bozukluğunun doğrudan nefronlara basınç yansımasından kaynaklanmadığı anlaşılmıştır (78).

Sıçan fetüslerinde yapılan çalışmalar, düz kas hücrelerinin önce üreterin mesaneye yakın kısmında görülmeye başladığını ve UPB'ye doğru ilerlediğini göstermiştir (79).

Bu ilerleme UPB'ye yakın bir bölgede herhangi bir nedenle durursa aperistaltik segment ortaya çıkmaktadır. Gelişim evreleri dahil olmak üzere UPB üreterin diğer segmentlerinden

hem daha dardır hem de daha az düz kas hücresi içerir (6, 80). Bu nedenle semptomatik UPB tıkanıklıklarının normalin patolojik bir varyantı olduğu kabul edilebilir.

Kronik parsiyel üreter tıkanıklıklarında hidronefroz yanıtı 1-2 hafta içinde maksimuma ulaşmasına rağmen parankimal hasarın önemli bir kısmı tıkanıklığın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (81, 82). Ayrıca tıkanıklık ne kadar uzun sürerse, tıkanıklık geri döndürüldüğünde böbrek fonksiyonlarının geri dönmesi de o kadar uzun sürmektedir. Gelişmekte ve büyümekte olan böbreklerin parsiyel tıkanıklıklardan matür böbreklere göre daha fazla etkilendikleri gösterilmiştir (83). Buna karşın büyük çocuk ve erişkin hidronefrozlarından farklı olarak yenidoğanlarda tıkanıklığın giderilmesi ile böbrek fonksiyonları hemen hemen normale dönmektedir (84).

Bazı fizyolojik faktörler böbreğin hidronefroza doğru ilerlemesinde ve hidronefrozun derecesinde etkilidir: (a) diürez durumunda idrar miktarı ve akım hızı, (b) UPB anatomisi ve fonksiyonu, (c) glomerüler ve tübüler fonksiyon, (d) pelvik kompliyans.

Akut UPD'de yaklaşık ilk bir saatlik sürede BKA ve renal pelvik basınçta artış olmaktadır. Yaklaşık beş saat süren ikinci aşamada ise BKA azalmasına rağmen renal pelvik basınçtaki yükseklik devam etmektedir. Üçüncü aşamada ise BKA azalmaya devam ederken, renal pelvik basınçta da düşme başlamaktadır. Subakut ve kronik fazlarda BKA düşük seviyesini korumakta ve renal pelvik basınç normal seviyesine gerilemektedir. Sonuçta kronik dönemdeki GFR'deki azalma BKA'daki azalmaya bağlı görünmektedir (85).

Kısmi tıkanıklık sonrası idrar akımının engellenmesi ile oluşan genişleme ilk birkaç gün içinde papillalarda düzleşme, nefronların proksimal tübüllerinde yavaşça atrofiye neden olur. Yedinci günde dilate toplayıcı kanallarda atrofi ve nekroz gelişir. 14. günde distal tübülüslerde dilatasyon artar, proksimal tübül epitelinde atrofi gözlenir. Üçüncü haftadan itibaren medullar kalınlıkta %50 azalma ve kortekste incelme gözlenir, glomerüllerde ve tübüllerde fibrozis eşlik eder (57).

UPD yapılan böbrek atrofi bulgusu içermemesine rağmen karşı taraftaki böbreğe göre küçüktür. UP tıkanıklık yapılan böbrekte glomerüler hacimde azalma, tübüler dilatasyonda artma, glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis meydana gelir (86). UPB tıkanıklığının patofizyolojisi net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen tıkanıklığın zamanla azalabileceği, artabileceği veya intermitan hal alabileceği bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda UPD'de erken dönemden ziyade, izlem sırasında kötüleşme olanlara cerrahi müdahale yapılması benimsenmiştir (53).

2.5.5. Etyolojisi

İntrinsik darlık, valv, polipler: Üreter lümeninin intrinsik bir nedenle idrar akışını engelleyecek şekilde daralması üreter boyunca herhangi bir yerde olsa bile, klinik olarak bu duruma daha çok UPB'de rastlanır. UPB lümeni dardır fakat açıktır. UPB tıkanıklıklarının %75'ini meydana getirir. UPB'de anatomik bir yapı bozukluğuna fonksiyonel bir sorun da eşlik etmektedir. Buradaki asıl sorun, anormal müsküler aktivite nedeniyle peristaltik dalgaların iletilememesinden kaynaklanmaktadır (87). Histolojik olarak dar UPB bölgesinde beklenenden daha az sayıda düz kas hücresi mevcuttur. İntrinsik lezyonların çok nadir bir nedeni de fetal üreter kıvrımlarının kalıntıları olan valv ve poliplerdir (53).

Üreterin pelvise yukarıdan giriş yapması (insersiyon anomalisi): İdrarın huni şeklindeki böbrek pelvisinden rahatça üretere boşalabilmesi için üreter normalde pelvise en alt noktadan bağlanır. UPB obstrüksiyonlarının bir kısmında, üreterin pelvise daha yukarıdan ve sıklıkla da oblik bir giriş yaptığı görülür (53). Üreterin böbrek pelvisine yüksek giriş yapması başlangıçta obstrüksiyona neden olmayabilir. Fakat üreterde bir tıkanıklık olduğunda pelvisin genişlemesiyle yüksek giriş yapmış üreter, UPB obstrüksiyonun nedeni olabilir. İnsersiyon anomalilerine bağlı UPD vakaların %7'sini meydana getirir.

Fibröz bantlar ve yapışıklıklar: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), perkutan nefrostomi yapılması ve radyasyon uygulaması UPB fibrozise neden olabilir. Fibröz bant veya retroperitoneal yapışıklıklara bağlı UPD vakaların yaklaşık %3'ünü oluşturur (38).

Aberan damarlar: Özellikle sol böbrekte alt kutbu besleyen segmental arterler ana renal arterden veya doğrudan aorta veya iliak arterden köken alabilir. Bu aberan arterin oluşumu, intrauterin dönemde böbreğin yükselmesi ve rotasyonu sırasında aortadan gelen ve böbreği geçici sürelerle besleyen arterlerin yok olmamasına bağlanmaktadır. Aberan damar basısına bağlı gelişen UPD tüm olguların %11'ini meydana getirmektedir (88).

2.5.6. Üreteropelvik Darlık Kliniği

Ultrasonografinin yaygınlaşması ile UPD daha çok prenatal dönemde tanı almakla birlikte, tanı almamış bebekler asemptomatik bir kitle şeklinde belirti verebilirler (89). Daha büyük yaşlarda tanı alan kronik olgular ise yan veya karın ağrısı (%50), tekrarlayan İYE, ateş, hematüri, gelişme geriliği, bulantı ve kusma ile başvurabilirler. Çocuklarda kitle bulgusu nadirdir ve çok azında hipertansiyona rastlanır (90).

2.5.7. Üreteropelvik Darlık Değerlendirme Yöntemleri

Ultrasonografi:

USG noninvaziv olması, çabuk ve hasta başında yapılabilmesi, radyoopak madde kullanılmaması ve hastanın radyasyona maruz kalmaması nedeni ile üriner obstrüksiyonu değerlendirmede ilk tercih edilecek yöntemdir. UPD'ye bağlı hidronefroz olgularında genişlemiş pelvis ve kalikslerin göstergesi olarak tek veya birden fazla birbiriyle ilişkili kistik alanlar göze çarpar. USG'de renal pelvis ön-arka çapı, kalikslerin dilatasyon derecesi ve parankim kalınlığı dikkate alınmalıdır. Yenidoğan döneminde yapılan ultrasonografide pelvis ön-arka çapının 12 mm'nin altında olduğu olgularda sonraki yıllarda cerrahi müdahale olasılığı sıfırdır (91). Imaji ve Dewan ise böbrek parankim alanının pelvikaliksiyel bölgeye oranını kullanarak pyeloplasti endikasyonu koymaya çalışmışlardır (92). Fakat, gri-skala renal USG obstrüktif ve non-obstrüktif ayrımını tek başına sıklıkla yapamamaktadır (93).

Hidronefrozun her ölçümde biraz daha artmış olması ve karşı böbreğin normalden daha hızlı büyümesi (kompansatuar hipertrofi) tıkanıklık lehinde bulgular olarak kabul edilmektedir (53, 94).

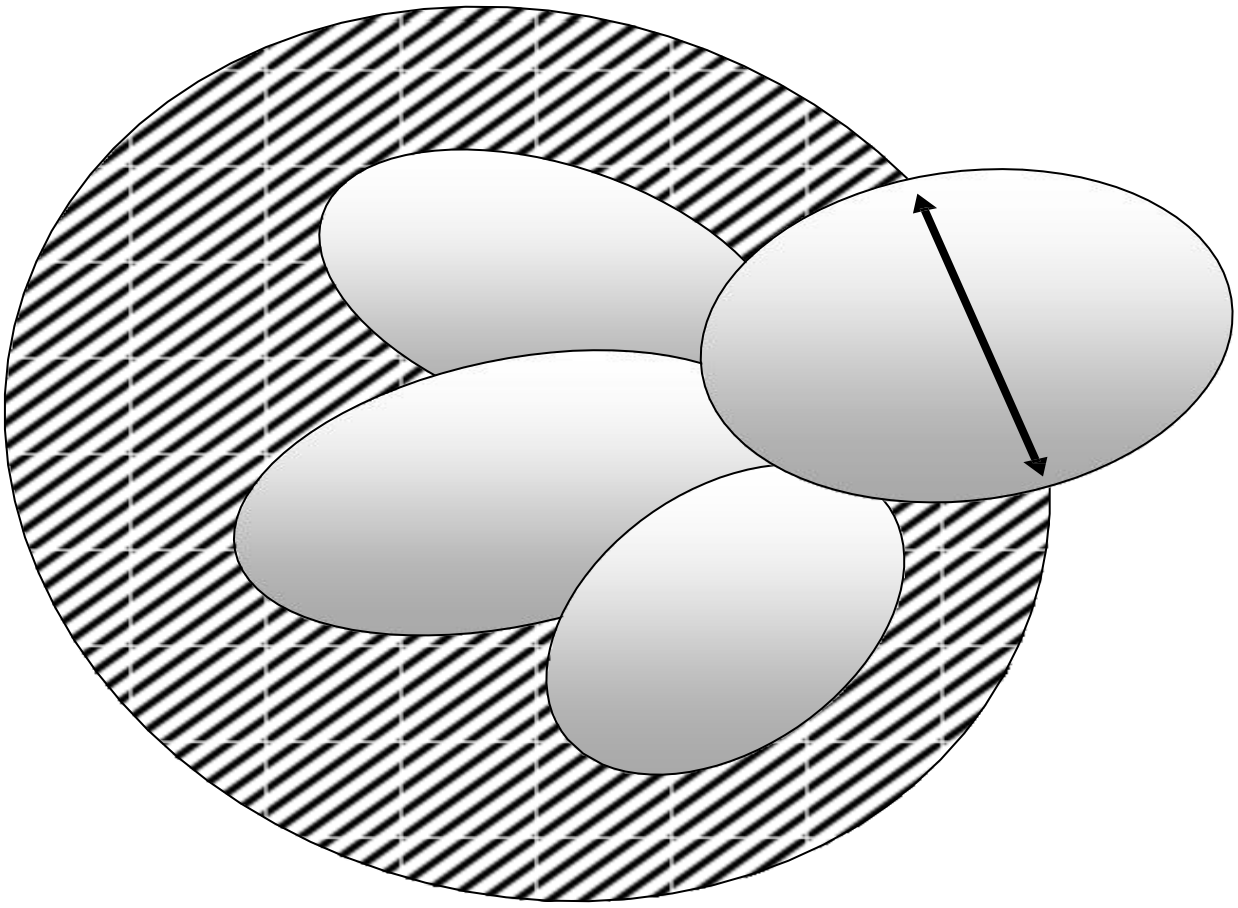
Obstrüktif, non-obstrüktif hidronefroz ayrımında USG'nin tanısal doğruluğunu artırmak için diüretikli USG, Doppler USG, ultrasonografik multivariate skorlama sistemi gibi çalışmalar son dönemlerde artmıştır.

Obstrüksiyon olmadan da bazı durumlarda pelvikaliksiyel sistemde genişleme görülebilir. Ekstrarenal pelvis, belirgin renal vasküler yapı, peripelvik kist, renal arter anevrizması, önceki obstrüksiyonlar sonrası gelişen kalıcı dilatasyon, vezikoüreteral reflü, konjenital megakaliks, papiller nekroz, pyelonefrit, dolu mesane, diabet insipitus ve fazla diürez gibi durumlarda yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir (95).

Ultrason bulgularıyla tanımlanan SFU derecelendirmesi uygulayıcıya göre değişkenlik gösterebilmektedir. Son zamanlarda hidronefroz derecelendirmesinde daha objektif bir değerlendirme olarak kabul edilen transvers USG kesitlerinde ölçülen pelvis renalis ön arka (AP) çapı daha yaygın kullanılmaktadır (Şekil 3). Bu yöntem de hatadan bağımsız olmamakla birlikte daha objektif ve duyarlı karşılaştırma olanağı sağlamaktadır.

Hidronefroz derecesini belirlemek ve izlemde karşılaştırabilmek için yaygın olarak kulllanılan sınıflama Society for Fetal Urology (SFU) tarafından belirlenmiş olandır (Tablo 1) (96)

Great Ormond Street serisinin ele alındığı hidronefroz derecesindeki artış ile cerrahi girişim gereği, diğer bir tanımla obstrüksiyon varlığı arasındaki bağlantıyı irdeleyen kapsamlı bir çalışmada pelvis renalis AP çap ölçümü temel alınmıştır (97). Bu çalışmanın bulgularına göre pelvis renalis AP çapının 20 mm'den düşük ölçüldüğü olgularda cerrahi gereği %3'ü aşmazken, 20-29 mm arasında %20, 30-39 mm arasında %55, 40-49 mm arasında %80'e ulaşmakta, 50 mm üzerinde pelvis renalis AP çap varlığında ise olguların tümünde cerrahi girişimin gerekli olduğu öne sürülmektedir. EAU (European Association of Urology) kılavuzunda SFU sınıflamasına göre 3 ve 4. derece hidronefroz veya izlemde pelvis renalis ön arka çapında artışın cerrahi girişim için endikasyon oluşturduğu belirtilmektedir.



Şekil 3. Hidronefrotik böbrekte pelvis renalis ön arka çap ölçümü (AP çap)

Hidronefroz derecesi	Renal Sinüs Ayrışma Paterni
Grade 0	Ayrışma yok
Grade 1	Minimal ayrışma
Grade 2	İdrar pelvisi (intrarenal veya ekstrarenal), majör kaliksleri dolduruyor. Dilatasyon var.
Grade 3	Grade 2 + minör kalikslerde dilatasyon
Grade 4	Grade 3 + parankimde incelme

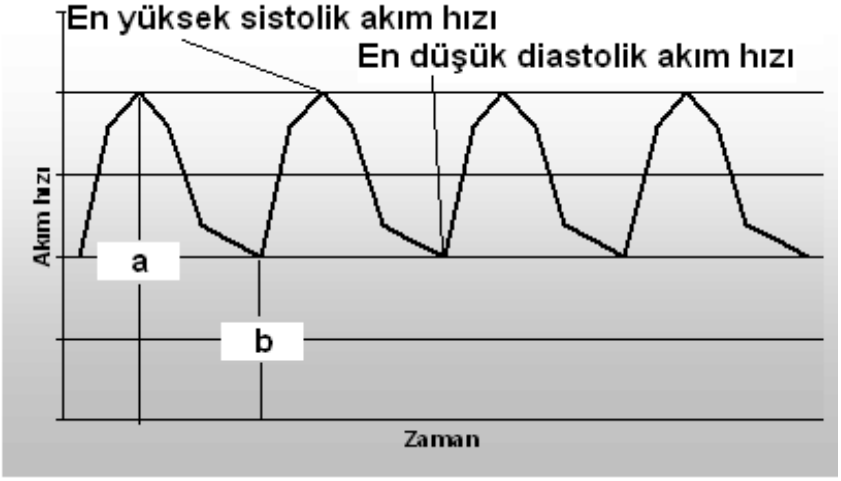
Tablo 1. SFU (Society for Fetal Urology) fetal hidronefroz derecelendirme sistemi

Platt ve arkadaşları 1989 yılında renal arteriyel rezistif indeksi (ARİ) tanımlayarak hidronefrozun obstrüktif olup olmadığının saptanabileceğini göstermişlerdir (98) (Şekil 4). ARİ obstrüksiyonda oluşan renal kan akımı değişikliklerine göre vasküler rezistans değişiklikleri düşünülerek planlanmıştır. Sağlıklı bireylerde ARİ değerleri 0.57-0.64 arasındadır. Obstrüktif üropatilerde daha yüksek değerler elde edilir. Obstrüktif nefropatilerde renal arterlerde vasküler rezistansın artışı diastolik akımın sistolik akıma göre daha fazla azalmasına yol açar. Böylece artan vasküler rezistans ile ARİ'de de artış görülmektedir. ARİ normal değerleri, 4 yaşın altındaki çocuklarda 0,70'den yüksek olmakla beraber, 4 yaşın üzerinde ARİ<0,70 normal olarak kabul edilmiştir (2, 3, 4).

Hidronefrozda artmış renovasküler rezistans ve azalmış renal kan akımı, diastolik kan akımını sistolik kan akımına göre daha belirgin olarak azaltır. Normal erişkin böbreğinde üst sınır genellikle 0.70 olarak kabul edilmektedir (99). Bu değerde duyarlılık %92, özgüllük %88 bulunmuştur (100). Çocuklarda ise diüretik kullanımı ve her hastada üç kez tekrarlanması ile duyarlılığı %76'a, özgüllüğü %88'e ulaşmaktadır (101). ARİ akut tübüler nekroz, interstisyel nefrit, hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi renal hastalıklarda ve dehidratasyon, hipotansiyon ve düşük kalp hızı gibi durumlarda artabilir (100).

Çocuklarda yaş ilerledikçe ARİ değerleri düşerken, ileri yaşlarda renal kan akımının azalmasıyla ilişkili olarak her yıl ARİ değeri 0,002 puan artmaktadır.

Kim ve arkadaşları hem parsiyel hem de tam obstrüksiyonda ARİ değerlerinin yükselebileceğini ve üreter obstrüksiyonunun farklı seviyelerde ve farklı derecelerde olmasının obstrükte böbrekte ARİ'de farklılık yaratmadığını göstermişlerdir (102).



Şekil 4. Tipik intrarenal arteriyel akımın şematik görünümü. ARİ = (a-b) / a şeklinde hesaplanır.

ARİ'nin tanısal doğruluğunu arttırmak için bazı metodlar önerilmistir. Unilateral obstrüksiyonda, fizyolojik serum infüzyonu sonrası furosemid enjeksiyonu yapılmış ve ARİ'nin obstrüksiyon olmayan böbrekte anlamlı derecede düştüğü, obstrüksiyonu olan böbrekte ise arttığı gözlemlenmiştir (100). Ayrıca obstrükte böbreğin ARİ değeri ile obstrükte olmayan böbreğin ARİ değeri farkının (ΔRİ) ve obstrüksiyon olan böbreğin ARİ değerinin normal böbrekteki ARİ değerine oranının (RİR) hesaplanması önerilmektedir. ΔRİ değerleri >0,06-0,10 ve RİR değerleri >1,10-1,15 olması obstrüksiyon tanısını güçlendirmektedir (103).

USG'nin tanısal değerini artırmak için Bateman ve arkadaşları renal venöz impedans ile venöz yapının obstrüksiyona cevabını değerlendirmişlerdir. Venöz impedans indeksin obstrüksiyonda tanısal olabileceğini bildirmişlerdir. Akut renal obstrüksiyonda komplians düşmekte ve intraparankimal venöz akım, arteriyel akımdan daha fazla etkilenmektedir (104).

Oktar ve arkadaşları venöz impedans indeks, ARİ ile birlikte kullanıldığında, kronik obstrüksiyon olgularını akut olgulardan ayrımda yararlı olduğunu göstermişlerdir (105).

İntravenöz Pyelografi:

İntravenöz pyelografi (IVP), normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda üst üriner sistem obstrüksiyonunu göstermek için iyi bir radyolojik seçenektir. IVP renal parankimin, pelvikaliksiyel sistemin, üreterlerin ve mesanenin sınırlarını gösterir. Hem anatomik hem

fonksiyonel bilgiler sağlar. Bunun yanında diferansiyel böbrek fonksiyonlarının gösterememesi, özellikle yenidoğanlarda böbreğin konsantrasyon yeteneğinin yeterli olmaması nedeni ile görüntünün istenen kalitede olmaması, radyasyona maruz kalınması, barsak gazlarının görüntüyü engelleyebilmesi, verilen radyoopak maddelerin osmotik diürez, alerjik reaksiyon ve nefrotoksisite gibi yan etkilerinin olabilmesi IVP'nin dezavantajlarıdır (53).

Diüretik Böbrek Sintigrafisi:

Diüretik böbrek sintigrafisi, obstrüktif üropati tanısında altın standart kabul edilen ve dilate toplayıcı sistemin değerlendirilmesinde daha yaygın kullanıma giren minimal invazif bir yöntemdir (106). IVP ile karşılaştırıldığında radyasyon oranı belirgin şekilde düşüktür ve kontrast maddeye bağlı nefrotoksisitesi yoktur.

Günümüzde ürogenital sistem değerlendirilmesi için kullanılan ajanlar Teknesyum^{99m} 'li ajanlar olan Dimerkaptosuksinik asit (DMSA), Dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) ve Merkaptoasetiltriglisin (MAG_3)'dir.

Furosemid verilmesine rağmen radyofarmasötik ajanın yarısının boşalması için geçen sürenin (T 1/2) 20 dakikanın üzerinde olması tıkanıklık lehine kabul edilse de, tıkanıklığın varlığı belirli aralıklarla tekrarlanan diüretik böbrek sintigrafisinde diferansiyel fonksiyonların izlenmesi ile daha iyi gösterilebilir. Önceki çalışmaya oranla diferansiyel fonksiyonun %10'dan daha fazla azalması böbrek fonksiyonlarının bozulduğunun göstergesidir (107, 108). Ayrıca sintigrafik olarak diferansiyel fonksiyonu %20'nin altında olan olgular kötü, %20-39 arasındakiler orta ve %40'ın üzerindeki böbrekler ise iyi olarak sınıflandırılmaktadır (108).

Diğer Yöntemler:

Hidronefroza neden olabilecek yüksek dereceli VUR'un gösterilmesi için voiding sistoüretrografi yapılmasını öneren yazarlar vardır. Nitekim antenatal olarak saptanan orta derece hidronefrozların %20-40'ında dilatasyonun nedeni VUR'dur (109, 110).

Ayrıca; sistoskopi, retrograd pyelografi, bilgisayarlı tomografi , MR ürografi ve hatta artık tarihsel önemi olduğu düşünülen Whitaker antegrad perfüzyon testi de ayırıcı tanıda kullanılabilecek yöntemlerdir.

Biyokimyasal Parametreler:

Transforming Growth Faktör-$ß_1$ (TGF-$ß_1$)

Obstrükrif renal hasarın en önemli ögelerinden birini oluşturan tübülointerstisyel fibrozis böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Normal şartlarda ekstrasellüler matrikste (ECM) yer alan kollajen ve nonkollajen yapıdaki elemanlarının yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinazlar (MMP), obstrükte böbrekte metalloproteinaz doku inhibitörlerinin (MPDİ) üretiminin artması ile inhibe olurlar (111, 112) (ŞEKİL 5). Böylece obstrükte böbrekte ECM yıkıldığından daha hızlı yapılır. Prolifere olan interstisyel fibroblastlar kollajen sentezini artırırken, bölgeye gelen makrofajlar TGF-$ß_1$, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-6, kompleman C5, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve platelet türevi büyüme faktörü (PDGF) gibi çeşitli inflamatuar sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılayarak tübülointerstisyel fibrozis ve inflamasyona katkı sağlarlar (11, 113, 114). Ayrıca nekrotik hücre ölümü, kalsiyum depolanması ve serbest radikaller de bu olayda rol oynarlar.

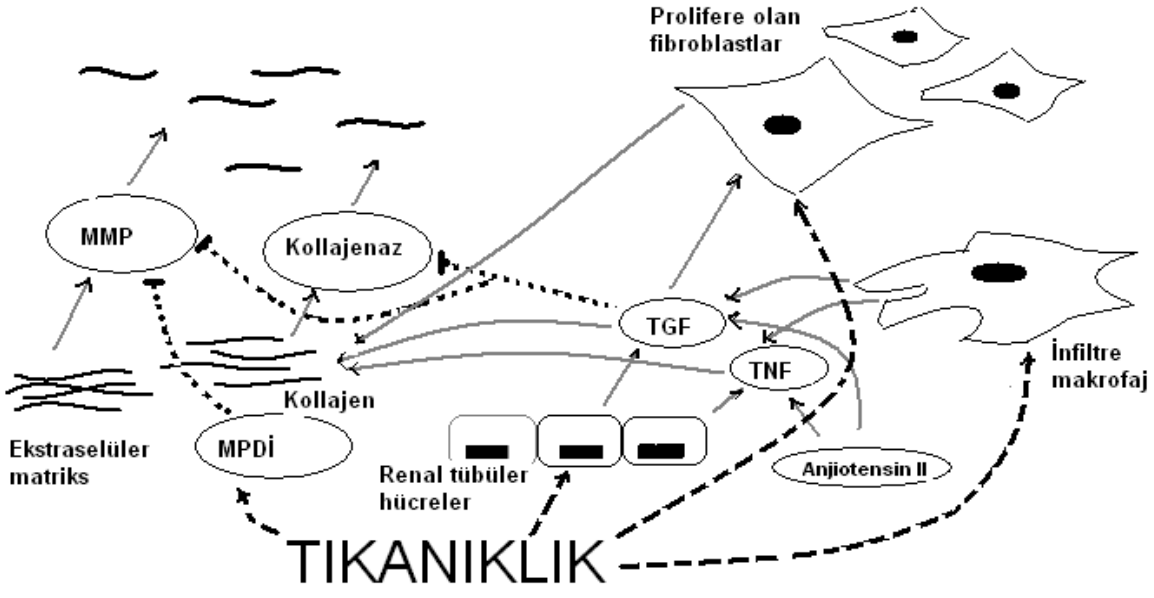
İdrar Belirleyicileri	Böbrekteki yeri	Böbrekteki fonksiyonu	Düzeyi
Transforming Büyüme Faktörü Beta 1(TGF- ß1)	Renal tübüler epitel hücreleri, makrofajlar ve interstisyel fibroblastlar	Doku hasarı sonrası iyileşme sırasındaki ana düzenleyici	Artmış
N-Asetil-beta-D-glukozaminidaz(NAG)	Renal tübüler epitel hücreler	Tübüler hasarın göstergesi	Artmış
Monosit Kemotaktik Peptid-1 (MCP-1)	Renal tübüler epitel hücreler	Monosit kemotaktik ve aktive edici faktör	Artmış
Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	Renal tübüler epitel hücreler	Tübülogenez ve tübüler rejenerasyon mediyatörü	Azalmış
Endotelin-1 (ET-1)	Glomerüller, iç medüller toplayıcı kanallar ve renal damarların endoteli	Endojen vazokonstriktör	Artmış

Tablo 2. Prenatal tanılı unilateral hidronefrozda potansiyel idrar belirleyicileri

TGF-ß1 renal tübüler epitelyal hücreler, makrofajlar ve interstisyel hücreler tarafından salgılanan (115), doku hasarı sonrasında oluşan iyileşme sırasında ana modülatör olarak rol alır (116). Obstrüktif nefropatide önemli rol alan profibrotik bir sitokindir (117, 118). Renal tübüler epitel hücreleri, makrofajlar ve interstisyel fibroblastlarca üretilen TGF-$ß_1$, 25 kd molekül ağırlığındadır ve disülfit bağı ile bağlı iki alt üniteden oluşur. Prohormon olarak üretilir. Salgılanmadan önce amino-terminal propeptid (latency –associted protein (LAP)) ve matür büyüme faktörünü oluşturan karboksi-terminal parçalarına ayrılır. Salgılandıktan sonra LAP'e nonkovalent olarak bağlı kalan matür TGF-ß1'in biyolojik etkisini gösterebilmesi için uyarılmaya ihtiyacı vardır. Bu uyarılma net olmasa da, trombospondin-1 ile MMP-2 ve 9 ile sağlanmaktadır.

Aktif TGF-$ß_1$'in bağlandığı Tip 2 TGF-$ß_1$ reseptörü, Tip 1 TGF-$ß_1$ reseptörünün fosforillenmesine yol açar. Smad ailesinin üyesi olan proteinler de Tip 1 TGF-$ß_1$ reseptörü ile ilişkiye geçerek fosforillenirler ve nükleusta TGF-$ß_1$'in biyolojik etkilerini ortaya çıkarırlar.

Tıkanıklık oluşturulan fetal ve erişkin hayvan modellerinde artmış TGF-$ß_1$ ekspresyonu gösterilmiştir. Renal TGF-$ß_1$ ekspresyonu tıkanıklığın başlaması ile artmakta ve 4-5. günlerde maksimuma ulaşmaktadır. Ayrıca tıkanıklık sonrası TGF-$ß_1$ reseptörlerinin artması da etkisini katlamaktadır. Proksimal tübül, Henle kulpunun inen kolu ve distal tübüllerde TGF-$ß_1$ ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (119).



Şekil 5. Renal tıkanıklığın tübülointerstisyel fibrozise yol açma mekanizmaları (120)

TGF-$ß_1$ fibroblastları uyararak tip 1, 3 ve 4 kollajen, proteoglikanlar, laminin ve fibronektin üretimini artırması yanında matriks metalloproteinazları ve kollejenazı inhibe ederek ECM yıkımını da azaltır (121, 122). (Şekil 5)

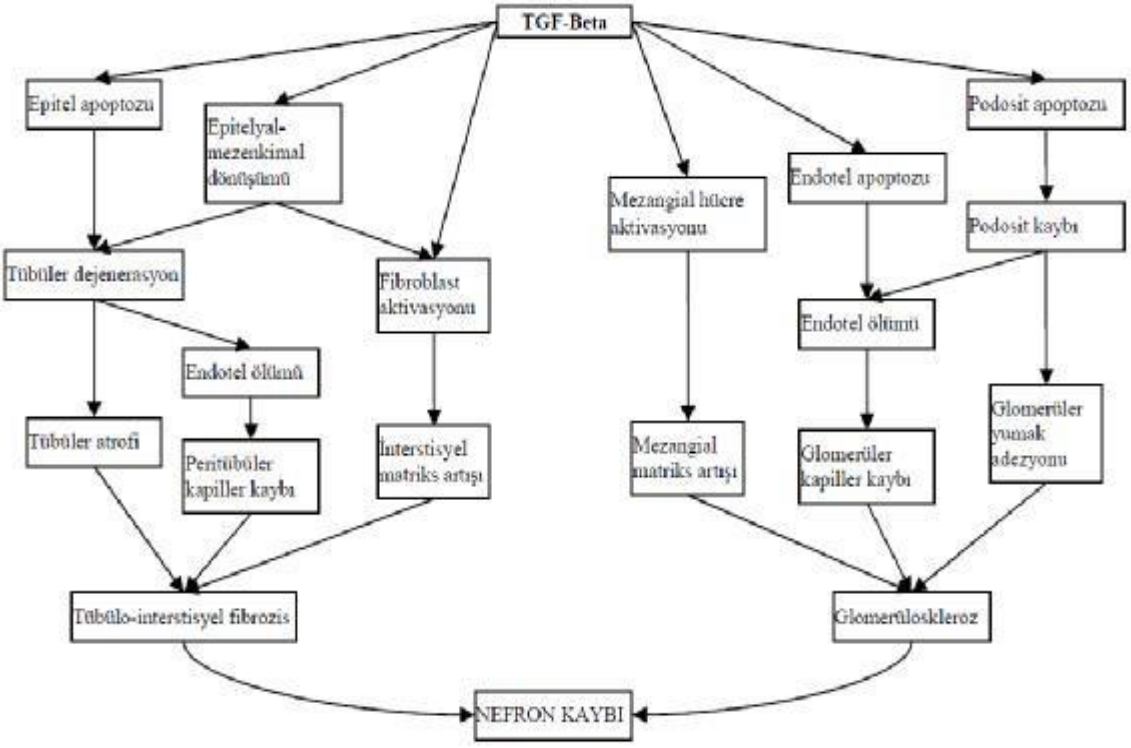
Palmer ve arkadaşları ilk kez TGF-$ß_1$'in tek taraflı obstrüktif böbreklerde pelvis ve mesaneden alınan idrarda yüksek saptandığını göstermiştir (123). Ayrıca TGF-$ß_1$ konsantrasyonu UPD olan çocuklarda renal dokuda da yüksek gösterilmiştir (124, 125). Sonrasında yapılan birçok çalışmada da idrar TGF-$ß_1$ konsantrasyonunun tek taraflı ağır hidronefrozda kontrol grubuna oranla 3-4 kat fazla olduğu sonucuna varılmıştır (116, 126, 127).

Tek taraflı UPD'de operasyon öncesinde ve sonrasında mesane idrarındaki TGF-$ß_1$ düzeyinin korelasyonu araştırılmıştır (116, 127). Taha ve arkadaşları ortalama idrar TGF-$ß_1$ düzeyinin hasta grubunun operasyon öncesi örneklerinde sağlıklı kontrol grubundakinden belirgin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Operasyon öncesi ile karşılaştırıldığında idrar TGF-$ß_1$ düzeyi operasyon sonrası birinci ayda geçici bir yükselme gösterirken, 1 yıllık takip sonunda belirginleşen bir düşüş göstermiştir. Taha ve arkadaşları idrar TGF-$ß_1$ düzeyinin non invasif bir belirleyici olarak pyeloplasti sonrası takipte kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (90).

İdrar TGF-$ß_1$'in daha hafif UPB ostrüksiyonu formlarındaki yerini araştıran çalışmaların olmaması bugün idrarda biyokimyasal bir belirleyici olarak kullanımını kısıtlamaktadır (128). Daha da ilerisi, TGF-$ß_1$ düzeyindeki artış sadece obstrüktif nefropati için spesifik değildir; artış diğer nefropatilerde de, örneğin IgA nefropatisi (129) ve membranöz nefropatili nefrotik hastalar (130, 131) ve insulin bağımlı veya bağımsız diyabetes mellitusta gösterilmiştir (132).

UPD'de AII'nin TGF-$ß_1$ ekspresyonunu artırdığı, ACE veya AT_1 inhibisyonunun ise TGF-$ß_1$ ekspresyonu, dolayısıyla da tübülointerstisyel fibrozisi azalttığı bildirilmiştir (11, 12, 13).

Son dönem çalışmalarda ACE inhibitörleri yanında alfa adrenerjik resöptör antogonistlerinin de böbrek üzerinde ACE inhibitörleri kadar renoprotektif etkisi olduğu görülmüş hatta kombine tedavi seçeneğinin düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (133).



Şekil 6. TGF-ß$_1$ aracılı progresif nefron kaybı (134)

β_2 Mikroglobulin:

β_2 Mikroglobulin, birçok hücre yüzeyinde bulunan bir proteindir. Kronik lenfositik lösemi, Non-Hodgkin's Lenfoma, Multipl Myeloma (MM) ve böbrek hastalığı dahil olmak üzere beyaz kan hücrelerinin etkilendiği belirli kanser türleri için, hastanın değerlenirilmesinde ilk başvurulacak parametredir.

β_2 Mikroglobulin, beyaz kan hücrelerinin yüzeyi üzerinde bol miktarda bulunur. Bu hücrelerin üretimi ya da yok edilmesi kandaki β_2 Mikroglobulin seviyelerinde artışa neden olur. Bu yükseliş akyuvarların (WBC: white blood cell) ilgili kanserleri olan kişilerde görülür, ancak özelikle yeni tanılı multipl miyelom olan kişilerde anlamlıdır. Multipl miyelom plazma hücresi olarak adlandırılan akyuvarların (wbc) bir malignitesidir. Tanı anında, β_2 Mikroglobulin düzeyleri hastalığın evresini ve prognozunu gösterir

β_2 Mikroglobulin böbrek hastalığı şüphesi olduğunda, kan ve idrar seviyelerini karşılaştırarak hasarın böbreğin neresinde olduğunu belirlemenize yardımcı olur. β_2 Mikroglobulin normalde böbrekte glomerüllerde kandan dışarı süzülür ve böbreğin tübüllerine ulaştığında kısmende kana geri emilir. Glomerüler bir böbrek hastalığında β_2 Mikroglobulin kandan süzülemeyeceği için kandaki seviyesi artarken idrarda ki seviyesi

azalır. Tübüler bir böbrek hastalığı durumunda ise tam tersi şekilde glomerülden süzülüp tübüllerden geri emilimi sağlanamadığı için kan seviyesi azalıken idrar da seviyesi artar. Böbrek nakli sonrasında kanda artmış β_2 Mikroglobulin düzeyleri organ reddinin erken bulgusudur.

Ağır metallerden kadmiyum ve civa maruziyeti durumlarında da gelişen böbrek hasarı nedeniyle idrarda β_2 Mikroglobulin seviyesi yükselir. Bu metallere maruz kalan işçilerin periyodik şekilde kontrol edilmeleri böbrek hasarının erken yakalanmasına yardımcı olur

Normalde serumda 2,7 g/ml' ye eşit ya da az olmalıyken, idrar da 1 mg 24 saat 0-160 g / L' den az olmalıdır.

β2 mikroglobulin proksimal tübüller tarafından neredeyse tamamen emilir. İdrar β2 mikroglobulin seviye böbrek puanlaması için bir göstergedir. Bununla birlikte böbrek hasarının belirlenmesinde kulanmak için duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spot idrarda bakılan β2 mikroglobulin düzeyinin böbrek hasarını öngörmede %78,7 duyarlı ve % 90,1 özgüllüğü olduğunu bildirilmiştir.

Spot idrarda bakılan β2 mikroglobulin için pozitif ve negatif prediktif değerler ise % 72,7 ve % 90,1 olarak bildirilirken idrar β2 mikroglobulin-kreatinin oranı için bu değerler sırasıyla %73,9 ve %91 olarak bildirilmiştir (135).

Sharifian ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise idrar β2 mikroglobulin düzeyinin pyolonefritli hastaların böbrek skarı geliştirmesinde prognostik değeri olduğunu işaret etmişlerdir (136).

Bu marker üsteki özellikleri yanında intrauterin dönemde konjenital renal patolojilerin prognozunu belirlemede de kullanılmıştır.

2.5.8. Üreteropelvik darlıklarda Tedavi ve Prognoz

Antenatal hidronefroz tanısı almış yenidoğanlarda bebek doğduktan sonraki hedef, postnatal çalışmalarla gerçek bir anatomik tıkanıklığın olup olmadığının ortaya konulması ve cerrahi tedavi veya konservatif izlem planlanacak hastaların belirlenmesidir.

UPB obstrüksiyonunun takibinde merkezler arasında farklılıklar vardır. Bazı merkezler böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadan erken dönemde cerrahi önerirken, diğer merkezler USG ve diüretikli böbrek sintigrafisi bulgularında kötüleşme olduğunda

cerrahiyi tercih etmektedir. Cerahi planlansın veya planlanmasın, hidronefroz düzelene kadar tüm hastalara antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (53).

SFU cerrahi girişim endikasyonlarını, renal fonksiyonların bozulması (diferansiyel böbrek fonksiyonunun %40 > olması), takiplerde renal fonksiyonda %10'dan fazla kayıp, ultrasonografik incelemede pelvis AP çapında artma ve grade 3-4 dilatasyon olması şeklinde tanımlamaktadır (137). Diğer endikasyonlar; ağrı, üriner sistem enfeksiyonu, taş, hematüri gibi semptomların bulunması, seri sintigrafi takiplerinde fonksiyon kaybı ve izlem güçlüğüdür. Rölatif endikasyonlar ise bilateral UPD bulunması, ciddi hidronefroz bulunması ve seri takiplerde progresyon görülmesidir.

UPD cerrahi tedavisinde çeşitli pyeloplasti teknikleri kullanılmaktadır. Pyeloplastinin başarı oranı %91-98'dir. İlk bir yaş içinde, özellikle 3-6 aylıkken yapılan başarılı cerrahi girişimlerden sonra renal fonksiyonlarda ve renal büyüme kapasitesinde gelişme belirgin olmaktadır (87).

Günümüzde en çok kullanılan ve halen altın standart yöntem olarak kabul gören Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti ameliyatı ilk kez 1949 yılında tariflenmiştir. Uzun obstrüktif segmentlerde flap yöntemleri ve Foley Y-V plasti, üreterin sekonder epitelizasyonla iyileşmesine olanak sağlayan Davis intübe üretrotomisi de tanımlanmış açık cerrahi tekniklerdir. Aberran damar varlığının ekarte edildiği vakalarda endopyelotomi uygulanabilir, etkin ve minimal invazif bir cerrahi yöntemdir. Balon dilatasyon yöntemi de günümüzde kullanımı azalmış olmakla birlikte birçok klinikte başarıyla gerçekleştirilen bir endoskopik yöntemdir. Laparoskopik pyeloplasti ve robot yardımlı pyeloplasti de deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirildiğinde minimal invazif ve düşük morbidite oranlarına sahip cerrahi tekniklerdir. Takiplerde genel kanı 6 hafta sonra ultrasonografi, 3. ay sonunda ise renal diüretikli sintigrafi çekilmesi yönündedir (27, 34).

Etkilenen böbrekte diüretikli böbrek sintigrafisinde diferansiye fonsiyon %10'un altında ise tedavide nefrektomi de düşünülebilir (88).

Günümüzde konservatif olarak takip edilen konjenital hidronefrotik böbreklerin yaklaşık %23'ü ağrı veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gelişmesi, fonksiyonun giderek bozulması veya tıkanıklığın derecesinin artması gibi nedenlerle eninde sonunda opere edilmektedirler. Cerrahi uygulanmayan hastaların genellikle birkaç yıl böbrek fonksiyonlarını korudukları bilinmesine rağmen bu hastaların uzun dönem takip serileri yetersiz olduğu için erişkin döneme nasıl ulaştıkları bilinmemektedir (87).

2.6. ALFUZOSİN VE ÜRİNER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Adrenerjik reseptörler 7-transmembran G proteine bağlı reseptörler ailesinin bir üyesidir (138, 139). Moleküler biyolojik yöntemlerin yardımıyla adrenerjik reseptörler α_1, α_2 ve β adrenoreseptörler olmak üzere 3 ayrı alt tipe ayrılır. α_1 adrenerjik reseptörlerin α_{1a}, α_{1b} ve α_{1d} olmak üzere 3 ayrı tipinin olduğu belirlenmiştir (140). α_2 adrenerjik reseptörlerinde α_{2a}, α_{2b} ve α_{2c} olmak üzere 3 ayrı tipi vardır. Epinefrin ve norepinefrin adrenerjik reseptörlere bağlanarak fosfolipaz C yi aktive ederler ve inositol trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu arttırırlar. Böylece endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı ve gen aktivasyonu sonucu düz kas kasılması ve kardiak inotropik etki elde edilir (141). Çeşitli α_1 adrenerjik reseptörlerin sub tiplerinin dağılımı organ spesifiktir. İnsanlarda α_{1a} adrenerjik reseptörler prostat ve üretrada predominanttır (142). α_1 adrenerjik reseptörlerin prostat ve mesane boynundaki düz kasların kasılmasına neden olduğu gösterilmiştir (143). α_1 subtiplerinin salınımı aynı zamanda vasküler yatakta da farklılık gösterir. Mesela α_{1a} subtipi arteryel düz kaslarda predominantken diğer 3 subtip venlerde bulunmaktadır (144). Ek olarak arteryal α_1 subtiplerinin dağılımı yaşla değişiklik gösterir. Mesela α_{1a} subtipinin salgılanması splaknik arterlerde santral arterlere göre daha fazladır ve yaşla beraber artar (145).

Alfuzosin; selektif $\alpha_1$reseptör blokörü olan bir kinazolin türevidir. α_1 afinitesi α_2‘ ye göre 40 kat daha fazladır. Alfuzosin genellikle iyi tolere edilmekte ve hipotansiyon başta olmak üzere diğer yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddete ulaşmamaktadır (146).

Alfuzosin gibi α_1 adrenoreseoptör antogonistleri (ARA) genelde alt üriner sistem yakınmalarında kullanılmaktadır. Bu ajanlar genelde α_{1a} ARA etkisinde olup hipotansiyon yapmadan hastalarda disüri ya da prostatizim semptomlarına iyi gelmektedir. Bu ilaçlar son dönemlerde sadece alt üriner sistem yakınmalarını gidermede değil üreter taşlarının medikal expulsive terapi denen yani taşın sorunsuz olarak üreterden atılmasında da kullanılmaya başlamıştır. İnsanlardaki prostatizm semptomları, alt üriner sistem yakınmaları ve erektil disfonksiyon mekanizmasında NO sentezinin azalması, α_1 adrenoresöptorlerin artmasına bağlı olarak noradrenalin situmülasyonu ve sempatik aktivite artışı sorumludur. Bu yüzdende üroselektif olan alfuzosin gibi α_1 adrenoreseoptör antogonistleri bu üstte bahsedilen tedavide ilk seçenektir. Ayrıca son dönemlerde üreter taşlarının spontan düşmesinde kullanılan alfa blokerlerde etkilerini üreter düz kasını

gevşeterek yapmaktadır. İlk başlarda sadece alt üreter taşlarında kullanılırken Chaou ve arkadaşları üst üreter taşlarında da etkili olduğunu göstermiştir. Hatta üreter düz kaslarında α_1 adrenoreseoptörleri gösterilmiştir. UPB'de anatomik bir yapı bozukluğuna fonksiyonel bir sorun da eşlik etmektedir. Buradaki asıl sorun, anormal müsküler aktivite nedeniyle peristaltik dalgaların iletilememesinden kaynaklanmaktadır (147). Histolojik olarak dar UPB bölgesinde beklenenden daha az sayıda düz kas hücresi mevcuttur. Bizde UPB tıkanıklığında etkili olan bu düz kas bozukluğu için alfuzosin kullanmak istedik. Bu çalışmada α_1 adrenoreseoptör antogonistlerinden alfuzosin seçilmesinin nedeni α_1 adrenoreseoptör subtipleri nedeniyledir. Üreter %54 α_{1d}, %38 α_{1d1a} ve %8 α_{1d1b} subtiplerini içerir. Tamsulosin gibi α_1 blokeri olan ilaçlar distal üreter taşlarında daha etkindir, bunun sebebi daha çok α_{1d} üzerinden etkin olmasıdır. Alfuzosin ise daha çok proksimal üreterde bulunan α_{1a} blokajı yapmaktadır. UPD'de seçilme nedeni de bu mekanizmasıdır. Eğer proksimal üreter düz kasları gevşetilebilirse bu etkisi nedeniyle böbrek hasarı engellenebilir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde Mart-Mayıs/2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen Long-Evans sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar sabit oda sıcaklığı ve nem ortamında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık standart laboratuar şartlarında uygun kafeslerde, şehir suyu ve standart yem ile beslendiler. Antibiyotikler potansiyel nefrotoksik etkileri nedeni ile sonuçları etkileyebileceği için kullanılmadı. Hayvanlara uygulanan cerrahi işlemler steril şartlarda ve intramusküler olarak uygulanan 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine hidroklorür (Alfazyne %2, Ege Vet, Türkiye) genel anestezisi altında gerçekleştirildi.

Her grupta 6 rat olmak üzere 5 gruptan oluşacak toplam 30 sıçan kullanıldı. Aşağıda tariflendiği şekilde her gruba özgü işlemler yapıldı:

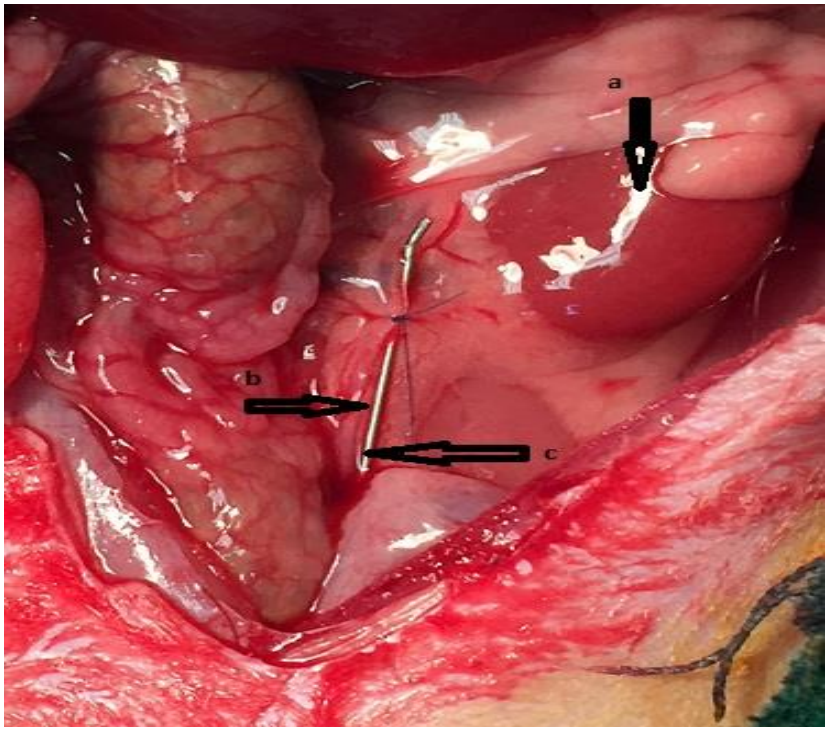
- Kontrol grubu (grup K) : Cerrahi girişim yapılmayan ve ek ilaç verilmeyen grup.
- Sham grubu (grup S): Sadece laparotomi yapılan ve ek ilaç verilmeyen grup.
- Alfuzosin grubu (grup A): Cerrahi girişim yapılmadan sadece 2 hafta alfuzosin tedavisi verilen grup.
- UP darlık grubu (grup UPD): Sağ nefrektomi yapılıp sol böbrekte tek taraflı orta derecede parsiyel kronik üreteropelvik darlık oluşturulan grup.
- UP darlık ve tedavi grubu (grup UPT): Sağ nefrektomi yapılıp sol böbrekte tek taraflı orta derecede parsiyel kronik üreteropelvik darlık oluşturulduktan sonra 2 hafta alfuzosin tedavisi verilen grup.

3.1.DENEYSEL UP BİLEŞKE DARLIĞI MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Genel anestezi altında, uygun saha temizliğini takiben karına orta hat insizyonla girildi. Cerrahi işlem uygulanan sıçanların herhangi birinin böbreğinde anormal bir kitle veya pyelonefrit bulgusu izlenmedi. Sol üreter görülerek UPB'ye yakın bölgeden künt diseksiyon ile çevre dokulardan serbestleştirildi ve 3 cm uzunluk, 0.35 mm çapındaki kılavuz tel üreterin yanına yerleştirildi. Klavuz tel ve üreter birlikte serbest 7/0 prolen dikiş kulanılarak bağlandı (Resim 1). Her düğümde aynı gerginliğin sağlanmasına özen gösterildi. Daha sonra klavuz tel dikişin içinden kibarca çıkartıldı, böylece Barbara ve

arkadaşlarının bildirdiği şekilde orta derecede parsiyel UP bileşke darlık modeli oluşturuldu(148). Takiben 4/0 ipek kullanılarak insizyon kapatıldı.

Grup UPT'de, üreteropelvik darlığın kronik hale gelmesi için 2 hafta beklendi ve takiben 2 hafta süre ile Alfuzosin (XATRAL XL 10 Mg, Sanofi Aventis, Türkiye) hayvanların suyuna katıldı. Alfuzosin ratlarda daha öncede tercih edilen 10 mg/kg/gün dozunda kullanıldı (15). Grup UPD, 4 hafta boyunca tedavi verilmeksizin takip edildi.

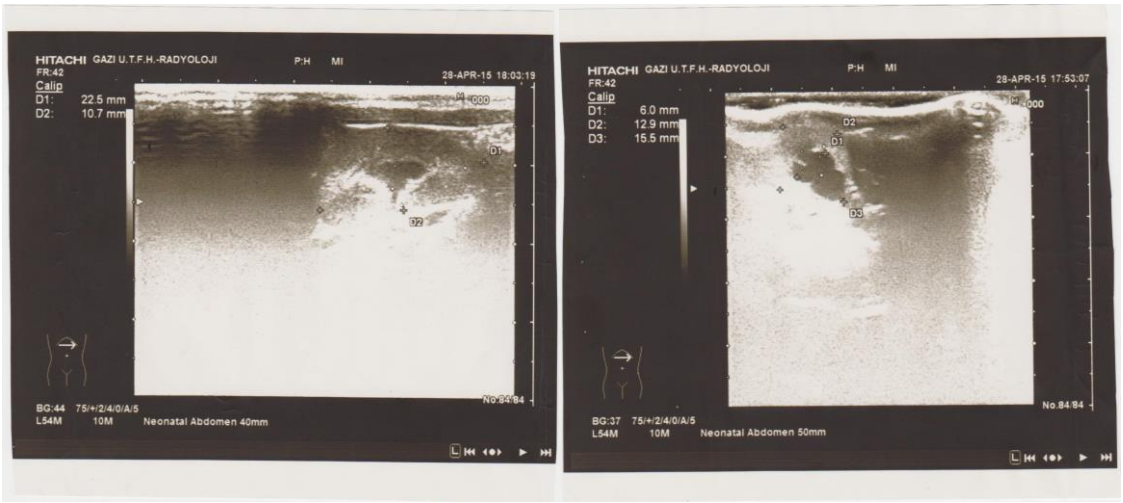


Resim 1. Sol üreterin kılavuz tel üzerinde 7/0 preolne ile bağlanıp UP darlık modeli oluşturulması (a: sol böbrek, b: sol üreter, c: 0,35 mm çaplı kılavuz tel)

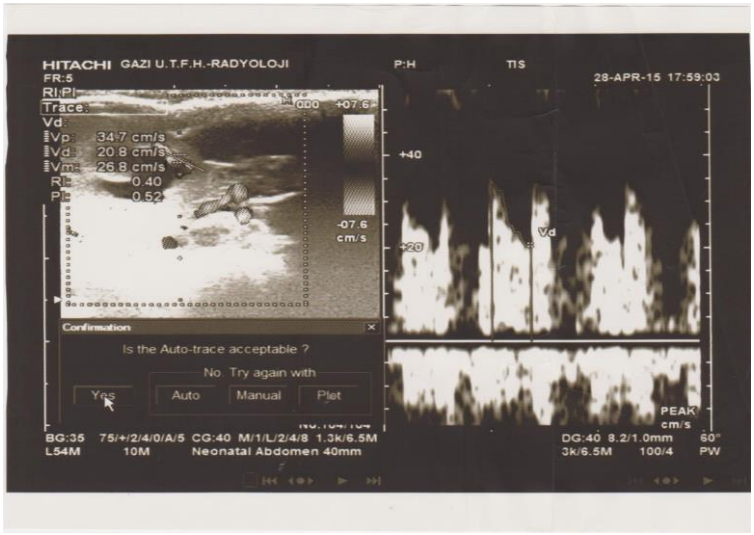
3.2. USG İLE BÖBREKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

USG incelemesi, 40 mg/kg ketamin hidroklorür intamuskuler olarak uygulandıktan sonra karın cildi üzerindeki tüyler tıraşlanıp Hitachi EUB-7500 ultrasonografi cihazı ile L54M 13-6 lineer prob kullanılarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Önce böbrek boyutları incelenip AP (anterior-posterior) çaplar ölçülüp kaydedildi takiben doppler USG incelemesinde intrarenal ARİ değerleri ölçüldü (Resim 3). Doppler USG incelemeleri kontrol grubunda deneyin başında, Sham grubunda laparatomi öncesi ve laparotomiden 2 hafta sonra, sadece alfuzosin tedavisi verilen grupta tedavi öncesi ve bitiminde, grup UPD'ye darlık oluşturulmadan önce, orta derecede parsiyel

kronik UP darlık oluştuktan sonra ve deneyin bitiminde yapılırken, grup UPT'de ise darlık oluşturulmadan önce, orta derecede parsiyel kronik UP darlık oluştuktan sonra ve tedavi bitiminde aynı radyolog tarafından gerçekleştirildi (Resim 2). Her ölçüm 3 kere tekrarlanarak ortalamaları alındı. Grup UPD'de aynı zamanda cerrahi işlem sonrası renal pelvis AP çapları değerlendirilerek UPB'de tıkanıklık yapıldığından emin olundu (Resim 2)



Resim 2. Solda kontrol grubunda yer alan ve dilatasyon görülmeyen sol böbrek, sağ da UPD grubunda yer alıp belirgin dilatasyon, artmış böbrek boyutları ve artmış AP çapa sahip sol böbrek



Resim 3. Alfuzisin grubunda yer alan sıçanın doppler usg de ARİ ölçümü (ARİ:0,52)

3.3. İDRAR ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Sıçanlar 24 saat boyunca metabolik kafeslere alınarak idrarları toplandı. Grup K'dan 2 kere (deney başlangıcında ve 2 hafta sonra), grup S'den 2 kere (laparatomi öncesi ve laparatomiden 2 hafta sonra), grup A'dan 2 kere (alfuzosin tedavisinden önce ve tedavinin 2. haftasının bitiminde), grup UPD'den 2 kere (UPD oluşturulduktan 2 ve 4 hafta sonra) ve grup UPT'den ise 2 kere (UPD oluşturulduktan 2 hafta sonra ve alfuzosin tedavisinin ikinci haftası bitiminde) idrar toplandı.

İdrar örneklerinin volümleri ve refraktometre kullanılarak dansiteleri ölçüldü. Örnekler otoanalizörde (Roche Cobas 8000) hazır kitler kullanılarak Na, K, Ca, P, Cl düzeyleri açısından ayrıca başka bir (Siemens Dade Bahring) hazır kit kullanılarak β2 mikroglobulin düzeyleri açısından Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda analiz edildi.

3.4. DENEYİN SONLANDIRILMASI

Deneysel UP bileşke darlığı oluşturulduktan 4 hafta sonra hayvanlar genel anestezi altında uygun antiseptik şartlarda yeniden laparotomiye alındı. Sol böbreklerin hidronefrotik oldukları izlenmesi üzerine deneysel UPD'nin oluştuğu kabul edildi. İntrakardiyak ponksiyon ile kan alınarak sakrifiye edilen hayvanların sol böbrekleri darlık oluşturulan bölge ile birlikte çıkartıldı. Normal şartlarda darlık bölgesinden aşağıya doğru idrar akışı böbrekler hidronefrotik olmasına rağmen izlenmezken, böbreğin sıkılması ile idrar çıkışı izlendi.

UPD oluşturulmayan grup K, grup S ve grup A belirlenen 24 saatlik idrarlar toplandıktan sonra intrakardiyak ponksiyon ile kan alınarak sakrifiye edildi ve sol böbrekleri çıkartıldı.

3.5. KANDA ELEKTROLİTLERİN VE BÖBREK FONKSİYON PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İntrakardiyak ponksiyonla alınan kanlar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda santrifüj edilip otoanalizörde (Roche Cobas 8000) hazır kitler kullanılarak Na, K, Ca, P, Cl, Bun ve Kreatinin değerleri açısından incelendi.

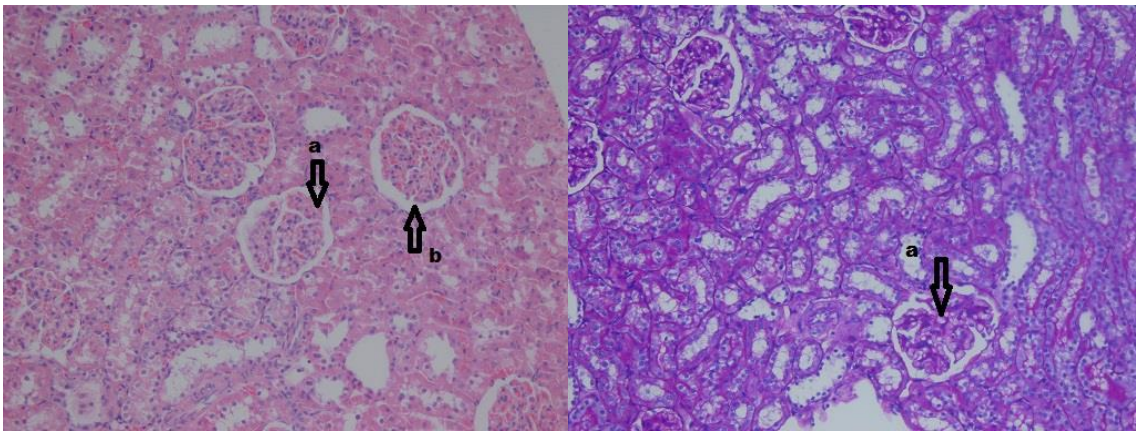
3.6. BÖBREK DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Çıkarılan böbrek dokuları histopatolojik incelemeye uygun olarak bölünerek tam kat 2 adet doku parçası elde edildi, bunlardan bir tanesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda % 10 luk formalin fiksasyonunu takiben parafine gömülerek bloklar elde edildi. Parafin bloklar dan 4 mikronluk kesitler alınarak hematoksilen eosin ile boyandı ayrıca PAS ve Trikrom histokimyasal boyamaları için Ventonanın otomatik boyama cihazı ve kitleri kullanıldı. (Resim 4, 5, 6)

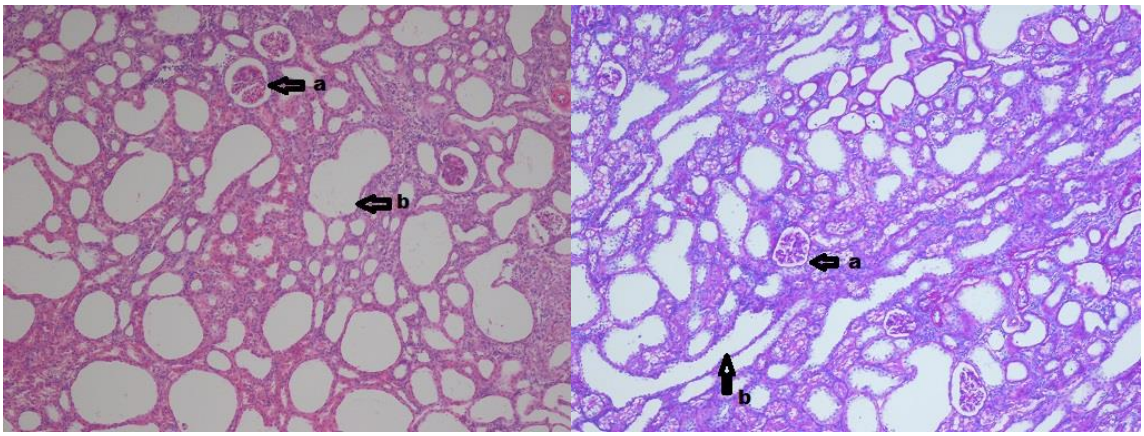
Histolopatolojik inceleme de glomerül yapısı; skleroz ve kollaps açısından değerlendirildi. Proksimal tübül ve distal tübül ise nekroz, dilatasyon ve epitel dejenasyonu açısından değerlendirilirken intertisyum yapısı da ödem, fibrozis ve inflamasyon açısından incelendi. Bu değerlendirmede vasküler elemanlar da konjesyon açısından araştırıldı. (Resim 4, 5, 6)

Histopatolojik değerkendirmede grupta bulunan sıçanların kaç tanesinde inceleme kriterlerine uygun değişiklik görüldüğü belirtilmişken, sadece glomerüler kollaps, proksimal tübül ve distal tübül dilatasyonu inceleme esnasında derecelendirilmiştir.

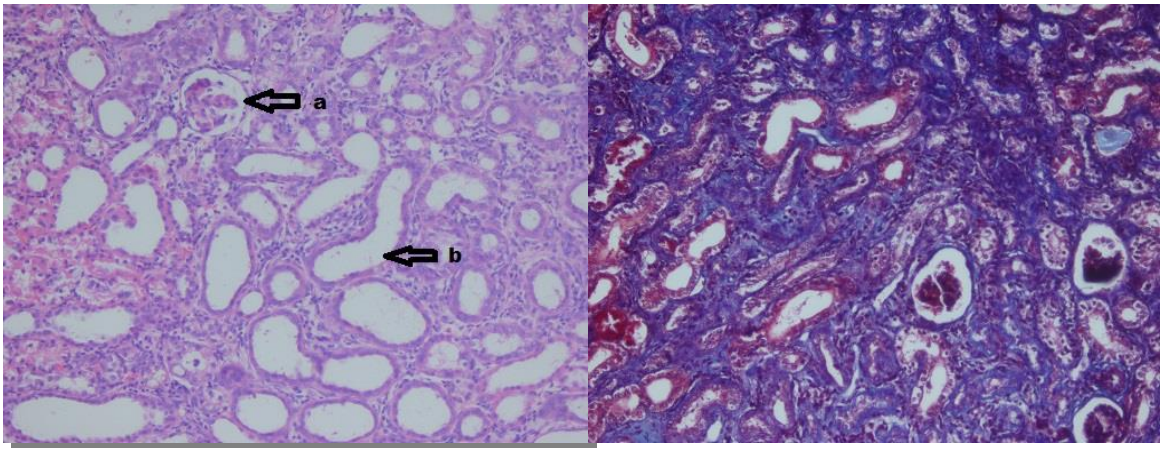
Arta kalan diğer doku örneği ise Trizol içerisinde dondurularak -80°C'de saklandı ve daha sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi İmmünoloji Anabilim Dalı'nda doku TGF-$ß_1$ düzeyleri açısından değerlendirilmesi planlandı.



Resim 4. Alfuzosin grubundan alınan örnek üzerine; solda HE sağda PAS boyama uygulanarak 200 lük büyütmede normal golmerül yapısı işartelenmiştir.



Resim 5. UPT grubunda alınan örnek; solda HE sağda PAS boyama uygulanarak 100 lük büyütmede a:glomerül kollapsı, b: tübüler dilatasyon gösterilmiştir



Resim 6. Solda UPD grubundan alınan örnek; HE boyanarak 200 lük büyütmede (a:kollabe glomerül, b:tübüllerde dilatasyon) gösterilmiştir. Sağda UPT grubundan alınanan örnek; Trikrom boyama yapılarak 200 lük büyütmede intertisyal fibrozis gösterilmiştir

3.7. İDRAR VE KAN TGF-B_1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hem idrar hem de kanda biyokimyasal çalışmalar yapıldıktan sonra kalan idrar örnekleri ve serum plazması Trizol içerisinde dondurularak -80°C'de saklandı ve daha sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi İmmünoloji Anabilim Dalı'nda idrar ve serum TGF-$ß_1$ düzeyleri açısında hazır ticari ELISA kiti kullanılarak değerlendirilmiştir. (Abcam TGF-$ß_1$ Rat ELISA kit, katalog No: ab119558, Lot: GR212552-2, İngiltere)

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 20 programı kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı. Deneysel sonuçlar, ortalama değer ± standart sapma (Ort ± SS) olarak ifade edildi. Gruplar arası farklılıkların test edilmesi için Oneway Anova kullanıldı ve grup içi farklılıkların değerlendirilmesi için ise Bonferroni testi kullanıldı. Ayrıca idrarda bakılan parametrelerin öncesi ve sonrası T-test ile değerlendirildi. $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. İDRAR DANSİTESİ

Tüm gruplarda idrar elektrolitleri ve dansite açısından belirgin fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (UPD grubunun tekrarlayan Na, P ve K değerlerinin Grup S ile karşılaştırılması hariç). Grubun kendi içinde başta ve sonrasında tekrarlanan değerler açısından bakıldığında başlangıca göre UPD grubunda idrar dansitesinin anlamlı arttığı ($p<0,05$) diğer gruplar arasında başlangıç ve sonraki değerler arasında fark olmadığı görülmüştür.

Elektrolit/grup	Grup K	Grup S	Grup A	Grup UPD	Grup UPT
Dansite $_0$	1019,50±3,27	1035,33±12,75			
Dansite $_2$	1020,10±2,73	1034,50±12,24	1020,60±13,90	1027,60±42,86	1027,50±5,44
Dansite $_4$			1013,33±4,97	1027,00±5,14	1012,40±3,64

Tablo 3. Tüm grupların haftalık idrar dansiteleri (Ort±SS)

4.2. β_2 MİKROGLOBULİN

Grupların biribiri arasında (UPD hariç) idrar β_2 mikroglobulin düzeyleri açısndan fark bulunmamış olup ($p>0,05$), UPD grubunda diğer gruplara göre yüksek β_2 mikroglobulin değerleri bulunmuştur ($p<0,05$). Grupların kendi içlerinde tekarlanan ölçümlerinde sadece UPD grubunda deneyin sonunda alınan değerler öncesine göre anlamlı yüksek çıkmıştır ($p=0,041$). UPT grubunda ise öncesi ve sonrası değerlerde istatiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Grup/V_{hafta}	β_2 Mikroglobulin $_0$	β_2 Mikroglobulin $_2$	β_2 Mikroglobulin $_4$
Grup K	0,38±0,12	0,41±0,21	
Grup S	0,37±0,15	0,38±0,12	
Grup A		0,37±0,15	0,38±0,11
Grup UPD		1,23±1,59	1,99±2,59
Grup UPT		0,31±0,08	0,38±0,14

Tablo 4. Tüm grupların haftalık idrar β_2 mikroglobulin düzeyleri (mg/ dl) (Ort±SS)

4.3. İDRAR ELEKTROLİTLERİ

Tüm gruplarda idrar elektrolitleri ve dansite açısından -UPD grubunun tekrarlayan ölçüm Na, P ve K değerlerinin Grup S ile karşılaştırılması hariç- belirgin fark gözlenmezken (p>0,05), grubların kendi içinde başta ve sonrasında tekrarlanan değerler açısından bakıldığında başlangıca göre UPD grubunda idrar dansitesinin anlamlı arttığı (p<0,50) görülmüştür. Diğer gruplar arasında başlangıç ve sonraki değerler arasında fark olmadığı görülmüştür.

Elektrolit/grup	Grup K	Grup S	Grup A	Grup UPD	Grup UPT
Na_0 (mmol/L)	18,9±7,87	24,41±10,66			
Na_2 (mmol/L)	18,71±7,68	24,48±10,85	5,6±3,2	14,00±1,58	18,60±4,03
Na_4 (mmol/L)			5,60±3,2	10,6±3,64	6,40±3,28
K_0 (mmol/L)	77,83±19,13	153,48±48,95			
K_2 (mmol/L)	77,63±18,71	152,11±49,07	87,29±48,48	70,73±26,31	142,62±71,79
K_4 (mmol/L)			87,29±48,48	118,25±46,40	56,48±16,73
Cl_0 (mmol/L)	27,65±11,16	54,36±41,20			
Cl_2 (mmol/L)	24,15±14,84	54,13±41,16	14,60±3,97	17,40±3,97	30,80±7,08
Cl_4 (mmol/L)			14,60±3,71	22,80±7,98	13,60±7,02
P_0 (mg/dl)	80,37±21,64	155,26±91,59			
P_2 (mg/dl)	80,12±20,80	152,38±87	36,17±58,73	45,37±11,22	31,89±16,63
P_4 (mg/dl)			36,17±58,73	42,53±21,71	18,95±7,65
Ca_0 (mg/dl)	5,62±2,15	7,52±4,05			
Ca_2 (mg/dl)	5,68±2,05	7,44±3,75	4,32±3,03	3,55±1,72	4,05±2,34
Ca_4 (mg/dl)			4,32±3,03	3,77±1,21	3,76±1,79

Tablo 5. Tüm grupların haftalık idrar elektrolit düzeyleri (Ort±SS)

4.4.KAN ELEKTROLİTLERİ

Grupların kan elektrolit düzeyleri değerlendirildiğinde K, P, Cl, Ca, BUN ve kreatinin değerleri alfuzosin alan UP darlık grubunda (UPT) UPD grubuna göre istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde normal değerlerde bulunmuştur (p<0,05)

Elektrolit/grup	Grup K	Grup S	Grup A	Grup UPD	Grup UPT
Na (mmol/L)	142,40±17,87	143,20±1,64	144,50±1,64	143,80±2,94	143,60±0,89
K (mmol/L)	5,50±0,41	5,52±0,46	5,04±0,34	7,51±0,52	5,45±0,38
Cl (mmol/L)	104,02±1,71	104,12±1,73	102,15±1,88	96,68±1,08	101,62±1,19
P (mg/dl)	6,33±0,77	6,28±0,76	7,23±1,41	3,90±0,75	6,33±1,04
Ca (mg/dl)	9,40±0,27	9,43±0,24	9,10±0,16	10,20±0,38	9,44±0,39
BUN(mg/dl)	32,02±0,70	32,00±0,65	30,13±1,84	80,76±15,92	36,62±5,37
Kreatinin (mg/dl)	0,32±0,06	031±0,16	1,84±3,60	1,01±0,18	0,44±0,03

Tablo 6. Tüm grupların kan elektrolit düzeyleri (Ort±SS)

4.5. KAN VE İDRAR TGF-β_1

Serum ve idrar TGF-β_1 değerleri incendiğinde en düşük değerler serum için Grup A (45,10±58,83) da idrar için Grup S (45,10±58,83) de bulunurken en yüksek değerler ise her iki parametre için Grup UPD de bulundu. Serum değeri darlık olan grupla (UPD) darlık sonrası tedavi verilen grup (UPT) arasında istatiksel olarak fark olmasada (p=0,494) belirgin olarak düşük bulundu (86,96±69,23 ve 112,28±58,65). İdrar TGF-ß1 değeri yine UPT grubunda UPD' ye göre istatiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p=0,012).

TGF-ß$_1$ düzeyi	Grup K	Grup S	Grup A	Grup UPD	Grup UPT
Serum	108,33±56.44	108,15±56,29	45,10±58,83	112,28±58,65	86,96±69,23
İdrar	57,80±14.24	45,10±58,83	88,81±55,66	119,14±28,58	56,46±44,11

Tablo 7. Tüm Grupların TGF-ß$_1$ değerleri (ekspresyon ünite) (Ort±SS)

4.6. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Grup A ARİ değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0,05). Grup UPT'da ise UP darlık oluşturulduktan sonra ölçülen ARİ değerlerinde (ARİ$_2$), kontrol ARİ değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış saptandı (p<0,05). Aynı grupta alfuzosin tedavisi verildikten sonra ölçülen ARİ değerlerinde (ARİ$_4$), UP bileşke darlığı oluşturulduktan sonra ölçülen ARİ değerlerine (ARİ$_2$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma bulundu (p=0,046). Gruplar arasında ve grupların tekrarlanan resistif indeksleri açasından bir fark bulunmamışken (p>0.05), sıçanlarda renal arter resistif indeks değerlerinin ortalama 0,43-0,45 gibi değerler olarak tespit edilmesine katkıda bulunmuştur

AP çap açısından UPT ve UPD grupları diğer gruplara göre tekralanan değerler istatiksel olarak yüksek çıkmış olup (p<0,05) UPT grubuyla UPD grubu arası istatiksel olarak anlamlı fark olmasada AP çap UPT grubunda daha düşük bulunmuştur (15,84±0,58 ve 12,16±0,39). Ayrıca UPD ve UPT gruplarında başlangıç değerleri ve sonraki AP çap değerleri başlangıca göre yüksek bulunmuştur (p<0,05). UPT grubunda tedavi sonrası son AP çap değeri istatiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır (14,94±1,21 den 12,16±0,39 ye). (p=0,001).

USG/Gruplar	Grup K	Grup S	Grup A	Grup UPD	Grup UPT
AP $_0$	9,96±0,58			9,90±0,58	9,92±0,48
AP $_2$		9,92±0,58	10,76±1,92	14,90±1,05	14,94±1,21
AP $_4$		9,90±0,55	8,91±1,45	15,84±0,58	12,16±0,39
ARI $_0$	0,41±0,02			0,42±0,05	0,40±0,02
ARI $_2$		0,45±0,09	0,40±0,09	0,44±0,08	0,46±0,01
ARI $_4$		0,43±0,36	0,41±0,09	0,46±0,03	0,39±0,03

Tablo 8. Tüm grupların haftalık radyolojik değerlendirmesi (Ort±SS)

4.7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Gruplar histopatolojik olarak incelendiğinde Grup K, S ve A açısından gruplar arasında bakılan tüm histopatolojik kriterler açısndan fark yoktur. Yine proksimal ve distal tübül nekrozu ve intertisyum ödemi açısından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Glomerul skleroz ve kollaps, proksimal ve distal tübül dilatasyonu, epital dejenerasyonu, intertisyum fibrozis, inflamasyonu ve vaskuler konjesyon açısından Grup UPD belirgin şekilde diğer gruplara göre istatiksel anlamda yüksek bulunmuştur($p<0,05$). UPT grubunda ise bu değerler Grup S, K ve A'dan yüksek bulunmuşken ($p<0,05$), UPD grubuna göre hem sayıca hemde hasarın derecesinde azalma gösterecek şekilde fark bulunmuştur($p<0,05$). Fakat glomerul kollpas, distal tübül dilatasyonu ve intertisyum fibrozisi için istatiksel olarak fark bulunmamıştır.

Histopatolojik değerlendirme/gruplar	Grup K	Grup S	Grup A	Grup UPD	Grup UPT
Glomerül skleroz	0	0	0	5	0
Glomerül kollaps	0	0	0	5	2
Proximal tübül nekroz	0	0	0	0	0
Proximal tübül dilatasyon	0	0	0	6	3
Proximal tübül Epitel ejenerasyonu	0	0	0	6	4
Distal tübül Nekroz	0	0	0	0	0
Distal tübül Dilatasyon	0	0	0	6	3
Distal tübül Epitel ejenerasyonu	0	0	0	6	3
İntertisyum ödem	0	0	0	0	0
İntertisyum fibrozis	0	0	0	3	1
İntertisyum inflamasyon	0	0	0	4	2
Vasküler konjesyon	0	0	0	5	1

Tablo 9. Tüm grupların histolpatolojik değerlendirmesi

5.TARTIŞMA

UPD idrarın pelvisten üretere geçişinin anatomik veya fonksiyonel sebeplerle değişik derecelerde engellenmesidir (61). Obstrüktif nefropatinin sık nedenlerinden biridir (149). En sık görülen darlık tipi olan intrinsik tipte asıl sorunun bileşkedeki anormal müsküler aktivite nedeniyle peristaltik dalgaların aşağı iletilememesi olduğu düşünülmektedir (87). Bu konuda Portincasa ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışma, hem obstrüktif hem de fonksiyonel UPB obstrüksiyonlarında üroteropelvik bileşkedeki düz kas kasılmasında belirgin bozulma olduğunu göstermiştir (150).

UPD tanısında, ameliyat sonrasında veya ameliyat edilmeden izlenen hastaların değerlendirilmesinde ultrasonografi ve sintigrafi önemli görüntüleme yöntemleridir (91, 106). Ayrıca UPD tanı ve izleminde, son yıllarda TGF-$ß_1$ ve β_2 mikroglobulin, idrar ve kan elektrolitleri gibi biyokimyasal belirteçlerden de yararlanılmaktadır (90, 116, 124, 125, 135, 136).

Selektif α_1 blokerlerden biri olan alfuzosin prostat hipertrofisinde kullanılan bir farmakolojik ajandır. Düz kas kontraksiyonlarını inhibe etme özelliği nedeniyle son yıllarda üreter taşlarının sorunsuz düşmesine yardımcı olması amacıyla da kullanılmaktadır (14). Özellikle proksimal üreterde bulunan α_{1a} 'yı selektif olarak bloke ederek intraluminal basıncın düşmesini sağlayıcı etkisinden yararlanmak amacıyla bu çalışmada alfuzosinin parsiyel üreteropelvik darlık modelinde tubüller ve böbrek üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığının araştırılması hedeflendi.

UPD'de renal tübül hasarı meydana gelmektedir (5). Renal tübüler fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak proksimal ve distal tübüller ile toplayıcı kanallarda idrarın konsantre edilmesini sağlayan aquaporinlerin, sodyum ve üre taşıyıcı proteinlerin sayılarının azaldığı gösterilmiştir (6, 7, 8, 9). RAA sistemi de UPD'de AQP ve sodyum taşıyıcı proteinlerin azalmasına ve idrar konsantrasyon yeteneğinin bozulmasına yol açmaktadır. Nitekim Grup UPT'de tedavi başlandıktan sonra ölçülen idrar dansiteleri ilk değerlere ve UPD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca tüm gruplarda idrar elektrolitleri açısından - UPD grubunun tekrarlayan ölçüm Na, P ve K değerlerinin Grup S ile karşılaştırılması hariç- istatiksel anlamda belirgin bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 3, 5).

$ß_2$ mikroglobulin glomerüllerden süzülerek tübüllere ulaştığında kısmen geri emilen bir maddedir. Tübüler böbrek hastalıklarında ise, glomerülden süzülen $ß_2$ mikroglobulin 'in

tübüllerden geri emilimi sağlanamadığı için idrardaki seviyesi artar. Bartoli ve arkadaşlarının UPD'li çocuklarda yaptığı çalışmalarda fonksiyonel ve obstrükte tıkanıklıkta idrardaki $ß_2$ mikroglobulin düzeylerinin yüksek olduğunu ve ameliyatla darlığın giderilmiş olduğu olgularda da düştüğünü göstermişlerdir (151). Bu deneysel modelde UPD grubunda idrarda değerlerinin UPD grubunda darlık sonrası yükselmesi oluşturulan darlığın efektif olduğunu ve alfuzosin tedavisiyle değerlerinde düşmenin olması ise tedavinin etkinliğini göstermektedir (Tablo 4). Bizim çalışmamızda da alfuzosin tedavisi ile $ß_2$ mikroglobulin düzeyleri düşerek normal sınırlara inmiştir (Tablo 4)

Kan elektrolit düzeyleri incelendiğinde K, P, Cl, Ca, BUN ve kreatinin değerleri alfuzosin alan grup UPT'de UPD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde normal değerlere ulaştığı ve alfuzosin tedavisi ile renal fonksiyonların korunduğu gösterilmiştir (Tablo 6).

TGF-$ß_1$ UPD'de tübülointerstisyel fibrozisin ana mediatörlerinden biridir (120). TGF-β1 renal hasar da arttığı için noninvasiv ve kolay bir metod olarak UPD tanısında ve takibinde kullanılabilir. . Hidronefroz ve obstrüksiyon durumunda sitemdeki basınç yüksekliği üst üriner sistemde RAA sistemi ve inflamasyonu uyararak çeşitli moleküler ve histopatolojik değişikliklerle TGF-β1 yüksekliğine yol açar (152, 153). Serum TGF-β1 izole UPD de şimdiye kadar kullanılmamış olup bu çalışmada ilk kez bakılmış ve çalışma gruplarında yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada UPD oluşturulan her iki grupta da hem ultrasonografik hem de deney sonlandırılırken yapılan eksplorasyonda makroskopik olarak böbrekler hidronefrotik izlenirken idrar TGF-$ß_1$ düzeyleri de istatistiksel olarak diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tedavi sonrası hem idrar hem de kan TGF-$ß_1$ değerlerinin düşmesi alfuzosinin tübülointerstisyel fibrozisi azaltığı şeklinde yorumlanmıştır (Tablo 7). Sager ve Merriki'nin çalışmalarında da üriner TGF-β1 UPD'li çocuklarda daha yüksek bulunmuşken cerrahi tedavi sonrası ya da UPD spontan düzeldikten sonra seviyeleri azalmıştır (152, 153).

Çalışmamızda USG'nin tanısal doğruluğunu desteklemek için AP çaplar ve renal arteriyel rezistif indeksi (ARİ) ölçümleri de kullanılmıştır. Bu çalışma ile tıbbi literatürde normal ve UPD oluşturulan sıçanlarda ortalama ARİ değerlerini belirleyerek ileride yapılabilecek çalışmalar için de bir referans oluşturulmak istenmiştir ($ARİ_0 = 0,49±0,02$).

Ratlarda ölçülen AP çap değerleri UPD'yi saptamada ve progresyonu göstermede ARİ'ye göre daha anlamlı çıkmıştır. UPT ve UPD gruplarında en yüksek AP çap değerlerine ulaşılmıştır. Bu yüksek AP çap değerleri ve 24 saatlik idrar toplanabilmesi çalışmada

yapılan UPD modelinin tam tıkayıcı bir model olmadığının kanıtı olmuştur. Ayrıca UPT grubunda darlık sonrası verilen alfuzosin tedavisinin AP çap artışını durdurduğu ya da AP çapı azalttığı gösterilmiştir. (Tablo 8).

Çalışmada başlangıç ARİ değerleri tüm gruplarda birbirine yakın bulunmuştur. Fakat darlık oluşumunu takiben artan bu değer artmış ve UPT grubunda kullanılan selektif α_{1a} bloker alfuzosin tedavisi ile azalmıştır (Tablo 8). Ortalama ARİ değerleri birbirine yakın olmasına rağmen, alfuzosin tedavisi ile sağlanan bu azalma alfuzosinin doğrudan olmasa da RAA üzerinde sempatomimetik yolla sağladığı bir inhibisyondan kaynaklanmış olduğunu düşündürmektedir (15). Karakuş ve arkadaşlarının çalışmasında ARİ'nin upd tanısında kullanılabilir olduğu ve tedavi grubunda kullanılan bir ACE inhibitörü olan enalaprilin RAA sistemine yaptığı etkiyle böbrek kan akımını koruyup ARİ değerlerini azalttığı gösterilmiştir.(154)

Çalışma sonunda yapılan histopatolojik değerlendirmede glomerul skleroz ve kollaps, proksimal ve distal tubul dilatasyonu, epital dejenerasyonu, intertisyum fibrozis, inflamasyonu ve vaskuler konjesyon açısından istatistiksel olarak hasarın azaldığı görüldü ($p<0,05$). Bu durum alfuzosinin böbrek koruyucu bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. (Tablo 9)

Villa L. ve arkadaşlarının deneysel çalışmasında in vivo intraluminal üreteral kas dalgalarının ölçüldüğü parsiyel üreteral obstrüksiyon modelinde α_1 blokerlerin intraluminal üreter basıncını düşürdükleri görülmüştür (14). Kobayashi ve arkadaşları da α-adrenoresoptörle indüklenmiş rat üreter kontraksiyonlarının α_{1a} adrenoreseptor antagonistleriyle baskılandığını göstermiştir (155). 10mg/kg alfuzosin tedavisinin parsiyel mesane çıkış obstrüksiyonu yapılan erektil disfonksiyonlu ratlarda antioksidan etki gösterdiği, NO salınımını düzelltiği ve sempotomimetik etkileri azaltığı gösterilmiştir (15).

Alfuzosin üstte anlatılan üriner sitemdeki basıncın düşürülmesi etkisi yanında antioksidan etkinliği ve sempatomimetik tonusu azaltarak sağladığı RAA sistemi üzerine etkileriyle böbrek koruyucu etkileri sağladığı düşünülmektedir.

Bu çalışmayla orta derecede parsiyel kronik UPD oluşturulan ratlarda alfuzosin tedavisinin özellikle üriner siteme yansıyan basıncın azaltılması yoluyla hem histopatolojik olarak hem de β2 Mikroglobulin ve TGF-β1 düzeylerinde sağlanan düşmeyle böbrek koruyucu etkisi gösterilmiştir.

6.SONUÇ

Deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan tek taraflı UPD modelinde alfuzosin etkileri aşağıdaki gibidir:

1. Ultrasonografik olarak renal AP çap ve ARİ değerleri UPD grubunda yüksek bulunmuşken alfuzosin ile bu değerler azalmıştır.
2. İdrar dansitesi açısından bakıldığında UPT'de UPD grubuna göre alfuzosin kullanımı ile idrar dansitesi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmıştır.
3. Kan elektrolit düzeyleri değerlendirildiğinde UPT'de UPD grubuna göre istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde normal değerlerde bulunarak alfuzosin tedavisi ile renal fonksiyonların korunduğu gösterilmiştir.
4. UP darlık oluşturulan deneklerde alfuzosin tedavisiyle hem idrar hemde kan TGF-β1 değerlerinde düşme olması alfuzosinin tübülointerstisyel fibrozisi azaltığı göstermiştir.
5. UP darlık oluşturulan deneklerde alfuzosin tedavisiyle idrar β2Mikroglobulin değerleirnin azalması alfuzosinin renal hasarı azaltığını göstermiştir.
6. UP darlık oluşturulan deneklerde alfuzosin tedavisi sonrası histopatolojik olarak gelişen hasarları sayı ve hasarın derecesi olarak azaltmıştır.

KAYNAKLAR

1- Snyder HM 3rd, Lebowitz RL, Colodny AH, Bauer SB, Retik AB: Ureteropelvic junction obstruction in children. Urol Clin North Am 7:273-290, 1980

2- Wong, S.N., Lo,R.N.S., and Yu,E.C.L.: Renal blood flow pattern by noninvasive Doppler ultrasound in normal children and acut renal failure patients.J.Ultrasound.Med.,8:135,1989.

3- Keller, M.S., Garcia,C.J., Korsvik,H., Weiss,R.M., et al. : Duplex sonographic examination of children with renal collection system dilatation. Abstract from Society of Pediatric Radiology.p.18, April 19-22, 1990.

4- Kessler, R.M., Queveodo, H., Lankau,C.A., et al : Obstructive vs nonobstructive dilatation of the renal collecting system in children: Distinction with Duplex Sonography.AJR,160:353- 357,1993.

5- Chevalier RL. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. Nat Clin Pract Nephrol. 2006 Mar;2 (3):157-168.

6- Cussen LJ: Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. Invest Urol 5(2):164-178, 1967

7- Kim SW, Cho SH, Oh BS, Yeum CH, Choi KC, Ahn KY, Lee J: Diminished renal expression of aquaporin water channels in rats with experimental bilateral ureteral obstruction. J Am Soc Nephrol 12:2019-2028, 2001

8- Li C, Wang W, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Frøkiaer J: Altered expression of major renal Na transporters in rats with bilateral ureteral obstruction and release of obstruction. Am J Physiol Renal Physiol 285:889-901, 2003

9- Yeum CH, Kim SW, Lee SC, Choi KC, Ahn KY, Lee J: Diminished expression of aquaporin water channels in ureteral-obstructed kidney in rats. Scand J Urol Nephrol 37:99-105, 2003

10-Lee RS. Biomarkers for pediatric urological disease. Current Opinion in Urology. 2009; 19 (4):397 -401.

11-Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Klahr S: Delayed treatment with enalapril halts tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy. Kidney Int 49:1110-1119, 1996

12-Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klahr S: Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 47:1285-1294, 1995

13-Ricardo SD, Levinson ME, DeJoseph MR, Diamond JR: Expression of adhesion molecules in rat renal cortex during experimental hydronephrosis. Kidney Int 50:2002-2010, 1996

14-Br J Pharmacol. 2013 May; 169(1):230-8. doi: 10.1111/bph.12123. Effects by silodosin on the partially obstructed rat ureter in vivo and on human and rat isolated ureters.Villa L1, Buono R, Fossati N, Rigatti P, Montorsi F, Benigni F, Hedlund P.)

15-Alfuzosin attenuates erectile dysfunction in rats with partial bladder outlet obstruction Serap Gur, Suresh C. Sikka, Surabhi Chandra, Padma Sandeep Koka*,Krishna C. Agrawal*, Philip J. Kadowitz* and Wayne J.G. Hellstrom Departments of Urology and *Pharmacology, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA Accepted for publication 15 May 2008

16-Sadler TW. Ürogenital sistem: Langman's Medikal Embriyoloji. Yedinci baskı. Başaklar AC (ed, Türkçe çeviri). Palme Yayıncılık, 1996. S: 260-297

17-Mass R, Elfering S, Glaser T, et al. Deficient out-growth of the limbdeformity.Dev Dyn. 1994; 199:214

18-Davisson RL, Kim HS, Krege JH, at al. Complementation of reduced survival, hypotension and renal abnormalities in angiotensinogen deficient mice by the human renin and human angiutensinogen genes. J Clin Invest. 1997; 99:1258

19-Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A, et al. Obstruction and recanalization of the ureter embryonic development. J Urol. 1991; 145:410

20-Baker LA, Gomez RA. Embryonic development of the ureter: Acquisition of smooth muscle. J Am Soc Nephrol. 1996; 7:1593

21-Park JM. Normal and anomalous development of uregenital system.In Walsh PC, Retik AB (eds), Campbell's Urology((th Ed) WB Saunders, London 2002:1737-64

22-Mouriquand P. Congenital anomalies of the pyeloureteral junction and the ureter.In: O'Neill, Rowe M (eds), Pediatric Surgery (5th Ed) Mosby-Year Book, St. Louis 1998: 1591-1607

23-Cussen LJ. The morphology of congenital dilatation of the ureter: Intrinsic ureteral lesions. Aust NZJ Surg. 1971; 41:185

24-Kabalin JN. Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. In Campbell's Urology (7'th Edition). Walsh, PC., Retik A.B., Vaughan E.D.Jr., Wein A.J. (Eds) W.B.Saunders Co. Philadelphia, 1998; pp:69-88.

25-Ellis JH, Campo RP, Marx MV et al. Positional variation in the Whitaker test. Radiology. 1995; 197:253.Helin I, Persson PH. Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound.Pediatrics. 1986; 78:879.

26-Helin I, Persson PH. Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound.Pediatrics. 1986; 78:879.

27-Carr MC, El-Ghoneimi A. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 9th Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 3359-3422.

28-Şimşek F, Tinay İ_. Çocuklarda üreteropelvik bileske obstruksiyonları. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji, 3. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 2011: 346-350.

29-Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar. Birinci baskı. Metu Pres, 1999. S: 290-297

30-Ross MH, Kaye G, Pawlina W. Urinary system: Histology. Dördüncü baskı. Ross MH, Kaye G, Pawlina W(eds). Lippincott Williams Wilkins, 2003. S: 603-621

31-Tanagho. E.A.: Anatomy of the genitourinary tract. In Smith's General Urology (13th Edition) Tanagho, E.A., Mc Aninch J.W. (Eds), Prentice-Hall International Inc. New Jersey, 1992,pp:1-7

32-Hezlinger, D.: Inductive interactions during kidney development. Semin. Nephrol. 15:255-262,1995

33-Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Badalament RA, Parrott TS, Galooway NTM, Mirilas P, Scaljon WM. Böbrek ve üreterler: Skandalakis Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri. Birinci baskı. Başaklar AC (ed, Türkçe çeviri). Palme Yayıncılık, 2008. S: 1289-1345

34-Kogan BA. Üreter ve üreteropelvik bilesek hastalıkları. In: Tanagho EA, McAninch JW.Smith Genel Üroloji. 17. Baskı. _stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 559-573.

35-Harrison RG. The Urogenital system: Cunningham's textbook of anatomy. Onikinci baskı. Romanes GJ (ed). Oxford University Pres, 1995. S: 531-542

36-Morita T, Wada I, Saeki H, Tsuchida S, Weiss RM. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. J Urol. 1987; 137(1):132-135.

37-Weiss RM. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 9th Ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:1891-1921.

38-Berne RM, Levy MN. Elements of renal function: Principles of physiology. Üçüncü baskı. Berne RM, Levy MN (eds). Mosby, 2000. S: 408-421

39-Başaklar AC. Böbrek ve üreterin konjenital malformasyonları: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Birinci baskı. Başaklar AC (ed). Palme Yayıncılık, 2006. S: 1199-1257

40-Guyton AC, Hall JE. Böbrekler ve vücut sıvıları: Tıbbi Fizyoloji. Birinci baskı. Çavuşoğlu H (ed, Türkçe çeviri). Yüce Yayım, 1996. S: 295-421

41-Bozdoğan Ö. Boşaltım sistemi: Fizyoloji. Birinci baskı. Bozdoğan Ö (ed). Palme Yayıncılık, 2000. S: 291-298

42-Nielsen S, Frøkiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205-244, 2002

43-Kwon TH, Hager H, Nejsum LN, Andersen ML, Frøkiaer J, Nielsen S: Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. Semin Nephrol 21:231-238, 2001

44-Schrier RW: Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. J Am Soc Nephrol 17:1820-1832, 2006

45-Rojek A, Füchtbauer EM, Kwon TH, Frøkiaer J, Nielsen S: Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice.Proc Natl Acad Sci U S A 103:6037-6042, 2006

46-Greger R: Physiology of renal sodium transport. Am J Med Sci 319:51-62, 2000

47-Morita T, Ishizuka G, Tsuchida S. Initiation and propagation of stimulus from the renal pelvic pacemaker in pig kidney. Investigative Urology. 1981;19(3): 157-60.

48-Constantinou C, Hrynczuk J. Urodynamics of the upper urinary tract. Investigative Urology. 1976; 14(3):233-40.

49-Griffiths DJ, Notschaele C. The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: 1.The dynamics of the isolated bolus. Neurourology and Urodynamics. 1983; 2(2):155-66.

50-Maizels M, Stephens F. Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: anatomic, embryologic and clinical aspects. The Journal of Urology. 1980; 123(5):742.

51-Murnaghan G. The dynamics of the renal pelvis and ureter with reference to congenital hydronephrosis. British Journal of Urology. 1958;30(3):321.

52-Foote J, Blennerhassett J, Wiglesworth F, Mackinnon K. Observations on the ureteropelvic junction. The Journal of Urology. 1970;104(2):252-7.

53-Başaklar AC. Konjenital üreteropelvik tıkanıklık: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Birinci baskı. Başaklar AC (ed). Palme Yayıncılık, 2006. S:1259-1287

54-Elder JS: Antenatal hydronephrosis: fetal and neonatal management. Pediatr Clin North Am 44:1299-1321, 1997

55-Gunn TR, Mora JD, Pease P: Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. Am J Obstet Gynecol 172(2 Pt 1):479-486, 1995

56-Morin L, Cendron M, Crombleholme TM, Garmel SH, Klauber GT, D'Alton ME: Minimal hydronephrosis in the fetus: clinical significance and implications for management. J Urol 155:2047-2049, 1996

57-Küpeli S, Küpeli B. Üriner obstrüksiyonlar. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (editörler), Temel Üroloji, Güneş Kitabevi, Ankara, 1998; 7:270.

58-Elder JS and Dahms B. Histologic renal parenchymal changes secondery to UPJ obstruction. J Urol, 1993; 149:640.

59-Coplen DE. Ureteral obstruction and malformations. In: Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP. (eds), Pediatric Surgery (4th ed) Elsevier Saunders, Pennsylvania 2005: 732-47.

60-Tripp BM, Homsy YL: Neonatal hydronephrosis-the controversy and the management. Pediatr Nephrol 9:503-509, 1995

61-Brown T, Mandel J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of ultrasonography AJR, 1987; 148:959-963

62-Atwell JD: Familial pelviureteric junction hydronephrosis and its association with a duplex pelvicaliceal system and vesicoureteric reflux. A family study. Br J Urol 57:365-369, 1985

63-Günşar C, Sencan A, Karaca İ, Ceylan H, Fesçekoğlu O, Mir E: Cerrahi tedavi uygulanan üreteropelvik bileşke darlıkları: Bir yaş üstü olgularda on yıllık deneyimimiz. Pediatrik Cerrahi Dergisi 16:41-46, 2002

64-Pintér AB, Horváth A, Hrabovszky Z. The relationship of smooth muscle damage to age, severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies. Br J Urol. 1997 Aug;80(2):227-33

65-Robson WJ, Rudy SM, Johnston JH. Pelviureteric obstruction in infancy. J Pediatr Surg. 1976; 11:57

66-Williams DI, Kenawi MM. The prognosis pelviureteric obstruction in childhood: A review of 190 cases. Eur Urol. 1976; 2:57.

67-Amar AD. Congenital hydronephrosis of lower segment in duplex kidney. Urology. 1976; 7:480.

68-Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, et al. Lower pole ureteropelvic junction obstruction and incomplete duplication. J Urol. 1989; 41:896.

69-Uehling DT, Gilbert E, Chesney R. Urologic implications of the VATER association. J Urol. 1983; 129:352.

70-Uson AC, Cox LA, Lattimer JK. Hydronephrosis in infants and children. Some clinical and pathological aspects. JAMA. 1968; 205:323.

71-Williams DI, Karlaftis CM. Hydronephrosis due to pelviureteric obstruction in the newborn. Br J Urol. 1966; 38:138.

72-Lebowitz RL, Griscom NT. Neonatal hydronephrosis, 146 cases. Radiol Clin North Am. 1977; 15:49.

73-Kelalis PP, Culp OS, Sticker GB, et al. Ureteropelvic obstruction in children. Experiences with 109 cases. J Urol. 1971; 106:418.

74-Johnston JH, Evans JP, Glassberg KI, et al. Pelvic hydronephrosis in children. A review of 219 personal cases. J Urol. 1977; 117:97.

75-Grosman IC, Cromie WJ, Wein AJ, et al. Renal hypertension secondary to ureteropelvic junction obstruction. Urology, 1981; 17:69.

76-Belman AB, Kropp KF, Simon NM. Renal pressure hypertension secondary to unilateral hydronephrosis. N Eng J Med. 1968; 278:1133.

77-Grignon A, Filialtraut D, Homsy Y, et al. Ureteroperlvic junction stenosis: Antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation and follow-up. Radiology, 1986; 160:649

78-Vaughan ED Jr, Sorenson EJ, Gillenwater JY: The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion. Invest Urol 8:78-90, 1970 -)

79-Baker LA, Gomez RA: Embryonic development of the ureter and bladder: acquisition of smooth muscle. J Urol 160:545-550, 1998

80-Cussen LJ: The structure of the normal human ureter in infancy and childhood. A quantitative study of the muscular and elastic tissue. Invest Urol 5: 179-194, 1967

81-Josephson S, Grossmann G: Partial ureteric obstruction in the pubescent rat. II. Long-term effects on the renal morphology. Urol Int 47: 126-130, 1991

82-Josephson S, Lännergren K, Eklöf AC: Partial ureteric obstruction in weanling rats. II. Long-term effects on renal function and arterial blood pressure. Urol Int 48: 384-390, 1992

83-Chevalier RL, Kaiser DL: Chronic partial ureteral obstruction in the neonatal guinea pig. I. Influence of uninephrectomy on growth and hemodynamics. Pediatr Res 18: 1266-1271, 1984

84-Chevalier RL, Gomez RA, Jones CE: Developmental determinants of recovery after relief of partial ureteral obstruction. Kidney Int 33: 775-781, 1988

85-Moody TE, Vaughn ED Jr, Gillenwater JY: Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral uretheral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. Invest Urol 13: 246-251, 1975

86-Chevalier RL, Sturgill BC, Jones CE, Kaiser DL: Morphologic correlates of renal growth arrest in neonatal partial ureteral obstruction. Pediatr Res 21: 338-346, 1987

87-Fung LCT, Lakshmanan Y. Anomalies of the renal collecting system: ureteropelvic junction obstruction (pyelocalyectasis) and infundibular stenosis: Clinical Pediatric Urology. Dördüncü baskı. Belman AB, King LR, Kramer SA (eds). Martin Dunitz, 2004. S: 559-631

88-Hemat RAS. Upper urinary tract system: Principles of Modern Urology. Hemat RAS (ed). Urotext, 2003. S: 514-516

89-Zerin JM: Hydronephrosis in the neonate and young infant: current concepts. Semin Ultrasound CT MR 15: 306-316, 1994

90-Mizuiri S, Amagasaki Y, Hosaka H, Fukasawa K, Nakayama K, Nakamura N, Sakaguchi H: Hypertension in unilateral atrophic kidney secondary to ureteropelvic junction obstruction. Nephron 61: 217-219, 1992

91-Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I: The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. J Urol 144:584-587, 1990

92-Imajı R, Dewan PA: Calyx to parenchyma ratio in pelvi-ureteric junction obstruction. BJU Int 89: 73-77, 2002

93-Tublin ME, Bude RO, Platt JF: The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? AJR Am J Roentgenol 180:885-892, 2003

94-Brandell RA, Brock JW 3rd, Hamilton BD, Cartwright PC, Snow BW: Unilateral hydronephrosis in infants: are measurements of contralateral renal length useful? J Urol 156:188-189, 1996

95-Webb JA: Ultrasonography and Doppler studies in the diagnosis of renal obstruction. BJU Int 86 Suppl 1: 25-32, 2000

96-Fernbach SK, Maizels M, Conway J. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. J Pediatr Radiol. 1993; 23: 478

97-Dhillon HK. Prenatally diagnosed hydronephrosis. The Great Ormond Street experience. BJU 1998; 81(supp 2): 39-44.

98-Platt JF, Rubin JM, Ellis JH: Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol 153:997-1000, 1989.

99-Shokeir AA, Provoost AP, Nijman RJ: Resistive index in obstructive uropathy. Br J Urol 80: 195-200, 1997

100- Shokeir AA, Provoost AP, el-Azab M, Dawaba M, Nijman RJ: Renal Doppler ultrasound in children with obstructive uropathy: effect of intravenous normal saline fluid load and furosemide. J Urol 156:1455-1458, 1996

101- Mallek R, Bankier AA, Etele-Hainz A, Kletter K, Mostbeck GH: Distinction between obstructive and nonobstructive hydronephrosis: value of diuresis duplex Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol 166:113-117, 1996

102- Kim WS, Han TI, Kim SH, Park M, Kim IO, Yeon KM: Renal Doppler ultrasound examination of ureteral obstruction in rabbits: effects of different sites and degrees of obstruction on renal resistive index. Invest Radiol 39: 531-536, 2004

103- Shokeir AA: The diagnosis of upper urinary tract obstruction. BJU Int 83: 893-900, 1999

104- Bateman GA, Cuganesan R: Renal vein Doppler sonography of obstructive uropathy. AJR Am J Roentgenol 178:921–925, 2002

105- Oktar SÖ, Yücel C, Özdemir H, Karaosmanoglu D. Doppler sonography of renal obstruction: Value of venous impedance index measurements. J Ultrasound Med 23: 929-936, 2004

106- Shokeir AA, Nijman RJ, el-Azab M, Provoost AP: Partial ureteric obstruction: a study of Doppler ultrasonography and diuretic renography in different grades and durations of obstruction. Br J Urol 78: 829-835, 1996

107- DiSandro MJ, Kogan BA: Neonatal management. Role for early intervention. Urol Clin North Am 25: 187-197, 1998

108- Gordon I, Dhillon HK, Gatanash H, Peters AM: Antenatal diagnosis of pelvic hydronephrosis: assessment of renal function and drainage as a guide to management. J Nucl Med 32: 1649-1654, 1991

109- Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM, Rabelo EA, Pontes AK, Souza MF: Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of foetal hydronephrosis. Int Urol Nephrol 30: 535-541, 1998

110- Zerin JM, Ritchey ML, Chang AC: Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. Radiology 187:157-160, 1993

111- Engelmyer E, van Goor H, Edwards DR, Diamond JR: Differential mRNA expression of renal cortical tissue inhibitor of metalloproteinase-1, -2, and -3 in experimental hydronephrosis. J Am Soc Nephrol 5:1675-1683, 1995

112- Morrissey JJ, Ishidoya S, McCracken R, Klahr S: The effect of ACE inhibitors on the expression of matrix genes and the role of p53 and p21 (WAF1) in experimental renal fibrosis. Kidney Int Suppl 54: 83-87, 1996

113- Diamond JR, Ricardo SD, Klahr S: Mechanisms of interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Semin Nephrol 18: 594-602, 1998

114- Hewitson TD, Tait MG, Kelynack KJ, Martic M, Becker GJ: Dipyridamole inhibits in vitro renal fibroblast proliferation and collagen synthesis. J Lab Clin Med 140:199-208, 2002

115- Misseri R, Meldrum KK. Mediators of fibrosis and apoptosis in obstructive uropathies. Curr Urol Rep. 2005 Mar; 6(2): 140-145.

116- Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, bd El-Aziz A, Farahat SE. Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor-beta and epidermal growth factor. BJU Int. 2007 Apr; 99(4): 899-903.

117- Chevalier RL. Growth factors and apoptosis in neonatal ureteral obstruction. J Am Soc Nephrol 1996 Aug;7(8): 1098-1105.

118- Kaneto H, Morrissey J, Klahr S. Increased expression of TGFbeta 1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation. Kidney Int. 1993 Aug; 44(2): 313-321.

119- Fukuda K, Yoshitomi K, Yanagida T, Tokumoto M, Hirakata H: Quantification of TGF-beta1 mRNA along rat nephron in obstructive nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol 281:F513-521, 2001

120- Misseri R, Rink RC, Meldrum DR, Meldrum KK: Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury. J Surg Res 119:149-159, 2004

121- Eddy AA: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 7: 2495-2508, 1996

122- Miyajima A, Chen J, Lawrence C, Ledbetter S, Soslow RA, Stern J, Jha S, Pigato J, Lemer ML, Poppas DP, Vaughan ED, Felsen D: Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 58: 2301-2313, 2000

123- Palmer LS, Maizels M, Kaplan WE, Firlit CF, Cheng EY. Urine levels of transforming growth factor-beta 1 in children with ureteropelvic junction obstruction. Urology 1997 Nov; 50(5): 769-773.

124- Yang Y, Hou Y, Wang CL, Ji SJ. Renal expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 in children with congenital hydronephrosis. Urology 2006 Apr ; 67(4): 817-821.

125- Yang Y, Zhou X, Gao H, Ji SJ, Wang C. The expression of epidermal growth factor and transforming growth factorbeta1 in the stenotic tissue of congenital pelvi-ureteric junction obstruction in children. J Pediatr Surg. 2003 Nov; 38(11): 1656-1660.

126- Furness III PD, Maizels M, Han SW, Cohn RA, Cheng EY. Elevated bladder urine concentration of transforming growth factor-beta1 correlates with upper urinary tract obstruction in children. J Urol. 1999 Sep; 162(3 Pt 2): 1033-1036.

127- El-Sherbiny MT, Mousa OM, Shokeir AA, Ghoneim MA. Role of urinary transforming growth factor-beta1 concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children. J Urol. 2002 Oct; 168(4 Pt 2): 1798-1800.

128- Decramer S, Bascands JL, Schanstra JP. Non-invasive markers of ureteropelvic junction obstruction. World J Urol. 2007; 25: 457-465.

129- Haramaki R, Tamaki K, Fujisawa M, Ikedo H, Haramaki N, Okuda S. Steroid therapy and urinary transforming growth factor-beta1 in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis. 2001 Dec; 38(6): 1191-1198.

130- Goumenos DS, Tsakas S, El Nahas AM, Alexandri S, Oldroyd S, Kalliakmani P, et al. Transforming growth factor-beta(1) in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. Nephrol Dial Transplant. 2002 Dec; 17(12): 2145-2152

131- Honkanen E, Teppo AM, Tornroth T, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Urinary transforming growth factor-beta 1 in membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 1997 Dec; 12(12): 2562-2568.

132- Cha DR, Kim IS, Kang YS, Han SY, Han KH, Shin C, et al. Urinary concentration of transforming growth factor-beta-inducible gene-h3(beta ig-h3) in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2005 Jan; 22(1): 14-20.

133- Similar renoprotection after renin-angiotensin-dependent and -independent antihypertensive therapy in 5/6-nephrectomized Ren-2 transgenic rats: are there blood pressure-independent effects?). Kujal P, Chábová VČ, Vernerová Z, Walkowska A, Kompanowska-Jezierska E, Sadowski J, Vaňourková Z, Husková Z, Opočenský M, Skaroupková P, Schejbalová S, Kramer HJ, Rakušan D, Malý J, Netuka I, Vaněčková I, Kopkan L, Cervenka L. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010 Dec;37(12):1159-69.

134- Doğan HT. Fokal segmental glomerüloskleroz ve minimal değişiklik hastalığında podosit ilişkili proteinler ile tgf beta1, WT-1 ekspresyonunun değerlendirilmesi, histolojik ve klinik bulgularla korelasyonu. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.2008.

135- Oh HS, Bae SP, Kim SS, Park KB. Usefulness of Spot Urine beta2-microglobulin in Pediatric Acute Pyelonephritis. Soonchunhyang Med Sci. 2012; 18: 91-4.143)

136- Sharifian M, Karimi A, Mohkam M, Dalirani R, Esfandiar N, Tabatabaei S, et al. Urinary Beta 2-Microglobulin asa Prognostic marker in children with pyelonephritis. Arch Pediatr Infect Dis. 2012; 1: 18-22. 144)

137- Şimşek F, Tinay İ. Çocuklarda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonları. Anafarta, Bedük, Arıkan Temel Üroloji 3. Baskı, 2007:328-331

138- Langer SZ. History and nomenclature of alpha-1 adrenoceptors. Eur Urol 1999; 36(suppl 1):2-6.

139- Schwinn DA. Novel role for alpha-1 adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. BJU Int 2000; 86(suppl 2):11-20.

140- Chapple CR, Aubry ML, James S, et al. Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localization. Br J Urol 1989; 63: 487-91

141- Schwinn DA. The role for alpha-1 adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. BJU Int 2001; 88(suppl 2):27-34.

142- Lepor H, Tang R, Shapiro E, et al. Location of the Alpha 1 adrenoceptor subtypes in human prostate. J Urol 1994; 151:381-84.

143- Breslin D, Fields DW, Chou TC, et al. Medical management of benign prostatic hyperplasia: A canine model comparing the in vivo efficacy of alpha 1 adrenergic antagonists in the prostate. J Urol 1993; 149:395-98.

144- Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, et al. Subtype specific regulation of human vascular Alpha 1 adrenergic receptors by vessel bed and age. Circulation 1999;100: 2336-2343.

145- Schwinn DA, Michelotti GA. Alpha 1-adrenergic receptors in the lower ürinary tract and vascular bed: Potential role for the alpha-1d subtype infilling symptoms and effects of ageing on vascular expression. BJU Int. 2000; 85 (suppl 2):6-11.

146- Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al. Long term treatment of benign prostatic hypertrophy with alfuzosin: A 12-18 months assessment. Br J Urol 1993; 72: 615-21.

147- Chau LH[1], Tai DC, Fung BT, Li JC, Fan CW, Li MK. Medical expulsive therapy using alfuzosin for patient presenting with ureteral stone less than 10mm: a prospective randomized controlled trial.

148- Int J Urol. 2011 Jul;18(7):510-4. doi: 10. 1111/j.1442-2042.2011.02780.x. Epub 2011 May 18.

149- Thornhill BA, Burt LE, Chen C, Forbes MS, Chevalier RL: Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: a new model of ureteropelvic junction obstruction. Kidney Int 67: 42-52, 2005

150- Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. Curr Opinion Pediatr. 2004; 16: 85-8.

151- Portincasa P, Bartoli F, Di Ciaula A, et al. Defective in vitrocontractility of ureteropelvic junction in children with functional and obstructive urine flow impairment. J Pediatr Surg 2006; 41: 1594-7.)

152- Urinary epidermal growth factor, monocyte chemotactic protein-1, and β2-microglobulin in children with ureteropelvic junction obstruction. Bartoli F1, Penza R,

Aceto G, Niglio F, D'Addato O, Pastore V, Campanella V, Magaldi S, Lasalandra C, Di Bitonto G, Gesualdo L.) J Pediatr Surg. 2011 Mar;46(3):530-6. doi: 10. 1016/j.jpedsurg.2010.07.057.

153- Association of urinary transforming growth factor-β1 with the ureteropelvic junction obstruction. Merrikhi A, Bahraminia E. Adv Biomed Res. 2014 May 28;3: 123. doi: 10.4103/2277-9175. 133196. eCollection 2014.

154- Transforming growth factor-beta1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and follow-up. Sager C, Lopez JC, Duran V, Burek C, Perazzo E. Int Braz J Urol. 2009 May-Jun;35(3):315-23; discussion 323-5

155- The effect of enalapril on renal resistive index, urine electrolyte levels and TGF-β1 levels of kidney tissues in rats with unilateral partial ureteropelvic junction obstruction.Karakus SC, Turkyilmaz Z, Sonmez K, Karabulut R, Sivri B, Ogur T, Yilmaz E, Basaklar AC. Eur J Pediatr Surg. 2011 Dec;21(6):356-61. doi: 10. 1055/s-0031-1286340. Epub 2011 Dec 14.

156- Effects of four different alpha(1)-adrenoceptor antagonists on alpha-adrenoceptor agonist-induced contractions in isolated mouse and hamster ureters. Kobayashi S1, Tomiyama Y, Maruyama K, Hoyano Y, Yamazaki Y, Kusama H.) J Smooth Muscle Res. 2009 Aug;45(4):187-95

ÖZET

Bu çalışmada sıçanlarda deneysel oluşturulan tek taraflı parsiyel üreteropelvik darlık modelinde alfuzosinin etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada 30 adet Long-Ewans sıçan her grupta 6 hayvan olacak şekilde rasgele 5 gruba ayrıldı; Kontrol(K): hiç bir işlem yapılmadı, Sham (S) grubuna sadece laparotomi yapıldı. Alfuzosin (A) grubuna cerrahi girişim yapılmadan sadece 2 hafta oral alfuzosin tedavisi (10 mg/kg/gün) verildi. Üreteropelvik darlık (UPD) grubunda sadece tek taraflı orta derecede parsiyel kronik UP darlık oluşturuldu, Üreteropelvik darlık tedavi (UPT) grubunda ise tek UP darlık oluşturularak 2 hafta alfuzosin tedavisi (10mg/kg/gün) verildi. Gruplara daha önce belirlenmiş zamanlarda usg yapılarak anterior posterior çaplar ölçüldü ve doppler usg ile arterial rezistif index bakıldı. Tüm gruplardan 24 saatlik idrarlar toplanıp ve deney sonunda kan örnekleri alındı. Serum ve idrar elektrolitleri ve TGF-β_1, idrar dansiteleri, idrar β_2 mikroglobulinleri çalışıldı. Tüm sıçanlardan alınan böbrek doku örnekleri histopatolojik açıdan değerlendirildi.

Sonuçlar Oneway Anova T-test kullanılarak değerlendirildi ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Gruplar karşılaştırıldığında UPT Grub'unun idrar dansitesinin UPD ye göre düşük olduğu, kan elektrolitlerinin ise normale yakın şekilde korunduğu saptandı ($p<0,05$). UPT grubunda idrar TGF-β1 ve kan TGF-β ($p>0,05$), serum β_2 Mikroglobulin ve histopatolojik hasar düzeylerinde tedavi verilmeyen UPD grubuna göre azalma izlendi ($p<0,05$).

Sonuç olarak deneysel tek taraflı parsiyel üreteropelvik darlık modelinde alfuzosin tedavisinin obstrüktif renal hasarı önlediği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: deneysel üreteropelvik darlık, alfuzosin, TGF-β_1, β_2 Mikroglobulin

SUMMARY

In this study it was aimed to determine the renoprotective effects of alfuzosin in experimentally generated unilateral partial ureteropelvic junction obstruction in rats.

Thirty Long Evans rats were ramdomly allocated into 5 groups each consisting of 6 rats. In control group (K), nothing was performed; in group Sham (S) only laparotomy was done, in Alfuzosin group (A) only alfuzosin was administered for two weeks (10 mg/kg/day p.o.) without any surgery; in ureteropelvik junction group (UPD), unilateral UP junction obstruction was produced and in UPT group, alfuzosin was administered for two weeks (10 mg/kg/day p.o.) in addition to ureteropelvic junction obstruction production. In all groups, renal pelvic anteroposterior diameters were determined ultrasonography (USG) and renal arterial resistivity indexes by color Doppler USG. In all groups 24 hours' urine was collected and at the end of the experiment blood samples were obtained. Blood and urine electrolytes and TGF-β1, urine density, urine β_2 microglobuline were determined. Renal tissue samples harvested from all of the rats were histopathologically evaluated.

Results were determined using Oneway Anova T-test; $p < 0.05$ was accepted as significant.

When groups were compared, in UPT group urine density was lower with respect to UPD group and blood electrolytes were preserved as close to normal ($p < 0.05$). In group UPT urine TGF-β1 and blood TGF-β1, blood β_2 mikroglobuline and histopathologic damage levels were lower when compared with UPD group ($p < 0.05$).

In conclusion, in this experimental unilateral partial ureteropelvic junction obstruction model, it is shown that, alfuzosin treatement prevents obstructive renal damage.

Key words: experimental ureteropelvic junction obstruction, alfuzosin, TGF-β1, β_2 microglobuline

TABLOLAR, ŞEKİLLER, RESİMLER

TABLOLAR

Tablo 1. SFU (Society for Fetal Urology) fetal hidronefroz derecelendirme sistemi……**23**

Tablo 2. Prenatal tanılı tek unilateral hidronefrozda potansiyel idrar belirleyicileri.....**26**

Tablo 3. Tüm grupların haftalık idrar dansiteleri (Ort±SS)…….....**41**

Tablo 4. Tüm grupların haftalık idrar β_2 mikroglobulin düzeyleri (mg/ dl) (Ort±SS)….....**41**

Tablo 5. Tüm grupların haftalık idrar elektrolit düzeyleri (Ort±SS)…….....**42**

Tablo 6. Tüm grupların kan elektrolit düzeyleri (Ort±SS)……...**42**

Tablo 7. Tüm Grupların TGF-ß1 değerleri (ekspresyon ünite) (Ort±SS)……**43**

Tablo 8. Tüm grupların haftalık radyolojik değerlendirmesi (Ort±SS)……**44**

Tablo 9. Tüm grupların histolpatolojik değerlendirmesi……..**44**

ŞEKİLLER

Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı ve damarları…….**5**

Şekil 2. Nefronun yapısı…….. ……..**8**

Şekil 3. Hidronefrotik böbrekte pelvis renalis ön arka çap ölçümü (AP çap)……...**22**

Şekil 4. Tipik intrarenal arteriyel akımın şematik görünümü. ARİ = (a-b) / a şeklinde hesaplanır ……**.24**

Şekil 5. Renal tıkanıklığın tübülointerstisyel fibrozise yol açma mekanizmaları……**27**

Şekil 6. TGF-$ß_1$ aracılı progresif nefron kaybı…….....**29**

RESİMLER

Resim 1. Sol üreterin kılavuz tel üzerinde 7/0 prolenle ile bağlanıp UP darlık modeli oluşturulması ……**35**

Resim 2. Solda kontrol grubunda yer alan ve dilatasyon görülmeyen sol böbrek, sağ da UPD grubunda yer alıp belirgin dilatasyon, artmış böbrek boyutları ve artmış AP çapa sahip sol böbrek…….....**36**

Resim 3. Alfuzisin grubunda yer alan sıçanın doppler usg de ARİ ölçümü (ARİ:0,52)…..**36**

Resim 4. Alfuzosin grubundan alınan örnek üzerine; solda HE sağda PAS boyama uygulanarak 200'lük büyütmede normal golmerül yapısı işartelenmiştir…….**38**

Resim 5. UPT grubunda alınan örnek; solda HE sağda PAS boyama uygulanarak 100'lük büyütmede (a:glomerül kollapsı, b: tübüler dilatasyon gösterilmiştir)…….**39**

Resim 6. Solda UPD grubundan alınan örnek; HE boyanarak 200 lük büyütmede a:kollabe glomerül, b:tübüllerde dilatasyon gösterilmiştir. Sağda UPT grubundan alınanan örnek; Trikrom boyama yapılarak 200 lük büyütmede intertisyal fibrozis gösterilmiştir……**39**

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Faik

Soyadı: KÖSE

Doğum Yeri ve Tarihi: Artvin 21.05.1981

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Çocuk Cerrahi ABD (2015)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008)

Kırşehir Lisesi (1999)

Yabancı Dili: İngilizce