

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT KOMPLET ÜRETER OBSTRÜKSİYONU SONUCU
BÖBREKTE MEYDANA GELEN MORFOLOJİK VE
FONKSİYONEL DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
SELEKTİF SİKLOOSİJENAZ-II İNHİBİTÖRÜ OLAN
PARECOXİB'İN ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. ALİ TUTUŞ

**TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. ABDULLAH GEDİK**

**DİYARBAKIR
2008**

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

1. KISALTMALAR	1
2. GİRİŞ VE AMAÇ	2
3. GENEL BİLGİLER	4
3.1. Böbrek ve üreter anatomisi	4
3.2. Böbreğin histolojik yapısı	8
3.3. Böbreğin fizyolojisi	15
4. ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI VE OBSTRÜKTİF ÜROPATİ	22
4.1. Tanım	22
4.2. Prevalans	22
4.3. Obstrüksiyonun nedenleri	22
4.4. Obstrüksiyona bağlı anatomik değişiklikler	25
4.5. Obstrüksiyonda renal fizyopatoloji	27
4.6. Postobstrüktif diürez ve kompansatris hipertrofi	33
4.7. Tedavi	35
5. ÜRİNER SİSTEMDE NÜKLEER GÖRÜNTÜLEME	37
6. PARECOXİB	40
6.1. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar	40
6.2. Cyclooxygenase (COX) enzimi	42
6.3. Parecoxibin yapısı ve kullanım alanları	46
7. GEREÇ VE YÖNTEM	50
8. BULGULAR	53
8.1. Sintigrafik bulgular	53
8.2. Histopatolojik bulgular	59
9. TARTIŞMA	70
10. SONUÇLAR	74
11. ÖZET	76
12. KAYNAKLAR	78

KISALTMALAR:

ADH: Antidiüretik hormon

ATP: Adenozin tri fosfat

A I: Anjiotensin 1

A II: Anjiotensin 2

BUO: Bilateral üreteral obstrüksiyon

BPH: Benign prostat hiperplazisi

COX-1: Siklooksijenaz-1

COX-2: Siklooksijenaz-2

EFB: Efektif filtrasyon basıncı

EGF: Epidermal growth factor

ERPF: Efektif renal plazma akımı

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

mCi: Mikroküri

NOS: Nitric oxid sentetaz

NSAİD: Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç

PGE2: Prostoglandin 2

PG I2: Prostosiklin

RBF: Renal kan akımı

TGF-B: Transforming growth factor-beta

UUO: Unilateral üreteral obstrüksiyon

UPB: Üretero pelvik bileşke

2.GİRİŞ VE AMAÇ:

Üriner sistemin herhangi bir yerinde idrar akımını engelleyen bir yapının varlığı obstrüktif üropati olarak tanımlanır. Bu patolojik durumu takiben böbrekte meydana gelen parankimal hasar obstrüktif nefropati olarak tanımlanır.

Hidronefroz, pelvis ve kalikslerin obstrüksiyonlu veya obstrüksiyonsuz olarak dilatasyonudur. Yaş dağılımı yenidoğan ile 80 yaş arasında değişmekle birlikte 59064 olguluk genel bir otopsi serisinde hidronefroz insidansı %3,1 olarak bulunmuştur (1). Hidronefroz kadınlarda gebelik ve uterus hastalıkları ile daha genç yaşlarda görülürken; erkeklerde daha çok ileri yaşlarda ve prostat hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkar. Yapılan 3172 olguluk çocuk otopsisinde %2,5 oranında üriner sistem anomalisi saptanmış ve bunların %35'inde hidronefroz veya hidroüreter bulunduğu bildirilmiştir(2).

Üriner sistem obstrüksiyonunda artan intraluminla basınç tübüllere iletilir. İlk değişim tübüllerde gözlenir. Tübüller dilate olur, takiben tübüllerde atrofi ve apoptozis görülür. Glomerüller artan basınca relatif olarak dirençlidirler. Renal parankimde gelişen ve böbreğin fonksiyonlarını etkileyen en önemli değişiklikler; intertisyel fibrozis, tübüler atrofi, apoptozis ve inflamasyondur.

Akut ve tek taraflı obstrüksiyonlarda değişiklikler 3 aşamada meydana gelir;

1. Aşamada renal kan akımı, afferent arterioldeki dilatasyon sonucu artar. Vazodilatasyon nitrik oksit ve prostoglandinlerin etkisi ile ortaya çıkar. Üreteral basınç yükselir. Bu dönem 1-2 saat sürer.

2. Aşamada efferent arteriollerdeki vazokonstriksiyon sonucu renal kan akımı düşmeye başlar. Ancak üreter içindeki basınç artmaya devam eder. Bu aşama yaklaşık 3-4 saat sürer.

3. Aşama vazokonstrüktif faz olup, hem afferent hemde efferent arteriollerde vazokonstriksiyon meydana gelir. Renal kan akımı azalmaya devam ederken, üreter içindeki basınçta düşmeye başlar. Bu aşama bstrüksiyonun başlangıcından yaklaşık 5 saat sonra başlar.

İlk olarak tübüler epitelyum yassılaşır ve tübüllerde dilatasyon görülür. Obstrüksiyonun 3. haftasına doğru renal parankim alanında birkaç adet zor seçilebilen tübüller gözlenebilir.

Obstrüksiyona karşı böbreğin koruyucu mekanizmaları vardır. Tam obstrüksiyon olsa bile böbrekler bir süre idrar yapmaya devam eder. Oluşan idrar artmış intrapelvik basınç nedeniyle

yırtılan renal papillalardan ve fornikslerden interstisiyuma geçer. Bu duruma "pyelointerstisyel geri akım" adı verilir. Intertisiyuma geçen idrar daha sonra venöz ve lenfatik dolaşım ile uzaklaştırılır. Pyelolenfatik ve pyelovenöz geri akım yolları ikinci ve üçüncü etkin yollardır. Bu geri akım yolları obstrüksiyon devam ederse bir süre sonra görev yapamaz duruma gelir. Sonunda fonksiyonunu tamamen kaybeden böbrek tablosu ortaya çıkar.

Literatür incelendiğinde üriner obstrüksiyon durumunda renal parankimi korumaya yönelik çok çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmada Spruge-Dawley ratlarda, sol üreter ligasyonu yapılarak; akut ve komplet obstrüksiyon oluşturulmuş böbrekte ortaya çıkan hasarın önlenmesinde selektif COX-2 inhibitörü olan Parecoxib'in etkileri hem kalitatif (histopatolojik) hem de kantitatif (sintigrafik) olarak incelenmiştir.

3. GENEL BİLGİLER:

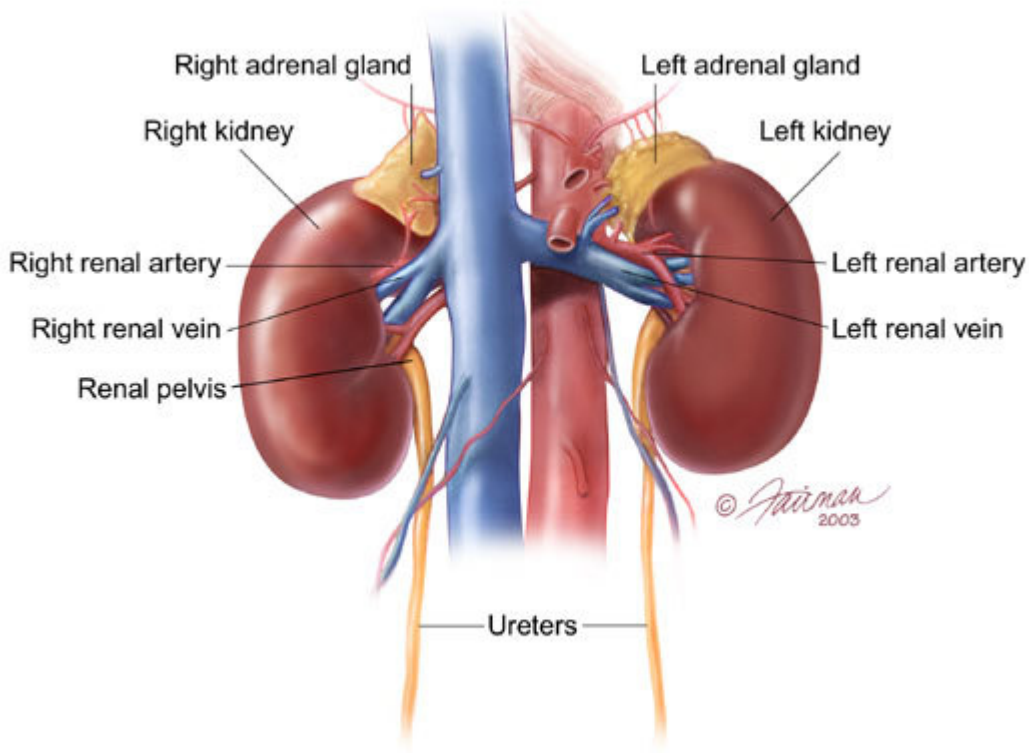
3.1.1. BÖBREK VE ÜRETER ANATOMİSİ:

Böbrekler, bir çift kırmızı-kahverengi, spinal kolonun iki tarafında, retroperitonda, derinde yerleşmiş ve iyi korunan organlardır. İdrar ekskrete eden organlar olarak böbrekler, insanlarda su-elektrolit ve asit-baz dengesinde merkezi rol oynamalarının yanı sıra renin ve eritropoetin yapımı ve D vitamini metabolizması gibi endokrin rol de oynarlar. Normal koşullarda total kardiyak output'un 1/5'ini alan, çok vasküler organlardır. Renal parankim frajildir. Parankimi ince ve fibroelastik kapsül sarar.

Erişkin erkekte normal böbrek ağırlığı yaklaşık 150gr, kadınlarda yaklaşık 135gr'dır. Uzunluğu 10-12 cm, eni 5-7cm ve kalınlığı 3cm'dir. Böbrekler T12-L3 vertebraları seviyesindedir. Böbreğin lateral kenarı genellikle düz konveks, alt kutup yuvarlaktır. Böbreğin medial kenarında renal hilum bulunur. Renal hilum, renal sinüse açılır. Burası böbreğin orta kısmı olup, parankimle çevrilidir. Toplayıcı sistemler ve renal damarlar sinüsü işgal ederler ve böbreği hilumdan terk ederler.

Böbrek histolojik olarak renal korteks ve renal medulla bölümlerine ayrılır. Korteks kırmızımsı-kahverengi, medulla soluk ve daha koyudur. Medulladan renal pelvise doğru 12-14 adet koni şeklinde böbrek piramitleri uzanır. Piramitlerin uçları böbrekten pelvise doğru papilla renalis denilen çıkıntıları oluşturur. Papillaların açıldığı renal pelvis bölümüne minör kaliks denir. 8-12 adet minör kaliks vardır. Bunların birkaçının birleşmesiyle majör kaliksler oluşur. Bunlarında birleşmesiyle idrarın ilk toplandığı bölüm olan renal pelvis meydana gelir. Pelvis renalisin devamı üreterdir. (86)

Böbreğin en küçük yapısal birimi nefronlardır. Nefron böbrekte idrarın yapıldığı morfolojik üniteyi oluşturur. Bir böbrekte nefron sayısı 1-3 milyon arasındadır. Nefronlar ortak açılma kanalları ile böbrek papillaları üzerindeki deliklere açılırlar. Böylece oluşan idrar ilk olarak kalikslerde ve dolayısıyla pelviste biriktirilmiş olur.



Resim1: Böbreklerin anatomik yerleşimi ve majör damarlarla olan ilişkisi
(galileo.phys.virginia.edu/classes/304/kidney.gif)

3.1.2. BÖBREĞİN KOMŞULUKLARI:

Böbrekler arka yüzleri ile karın arka duvarını oluşturan kaslardan M.psoas major, M.quadratus lumborum ve M. Transversus abdominis'in üst bölümlerine yaslanmış durumdadırlar. Üst uçları diyafragma ile temas halindedir. Diyafragma aracılığıyla sağda 12. solda 11 ve 12. kostalarla komşudur. N.Subcostalis, N.iliohypogasticus ve N.İlioinguinalisin arka yüze komşu olan sinirlerdir.

Böbrek ön yüzü komşuluğu sağ ve solda farklılık gösterir. Sağ böbrek karaciğerden dolayı sola nazaran 1-2 cm daha aşağı pozisyonundadır. Sağda önde üstten alta doğru böbrek üstü bezi, karaciğer, duodenum pars descendens, fleksura coli dextra ve ince barsak kıvrımları; solda ise böbrek üstü bezi, dalak, mide, pankreas, fleksura coli sinistra ve jejunumun oluşturduğu ince barsak kıvrımları bulunur.

3.1.3. BÖBREĞİN ARTERYEL VE VENÖZ SİSTEMİ:

Genellikle her bir böbreği aortadan çıkan tek bir renal arter besler. Renal arter, anteriorda yer alan renal ven ve posteriorda yer alan renal pelvis arasından hilusa girer. Böbreğe girmeden önce iki veya daha fazla dala ayrılabilir. Pelvis ve üreter dublikasyonunda genellikle her bir renal segmentin ayrı beslenmesi vardır. Renal arter anterior ve posterior dallara ayrılır. Posterior dal arka yüzün orta segmentini besler. Anterior dal ise üst ve alt polleri ve ön yüzü besler. Renal arterlerin tamamı end arterlerdir. Bu dallar bertini kolumnalarından yukarıya çıkan interlobar arterlere bölünürler. Bunlarda piramitlerin tabanında ark yaparak arkuat arterlere dönüşürler. Arkuat arterlerden itibaren anastomozlar yoktur. Arkuatlardan interlobüler arterler çıkar. Bunlardan çıkan afferent dallar ise glomerullere girerler. Glomeruler yumaktan efferent arteriolçıklar(88).

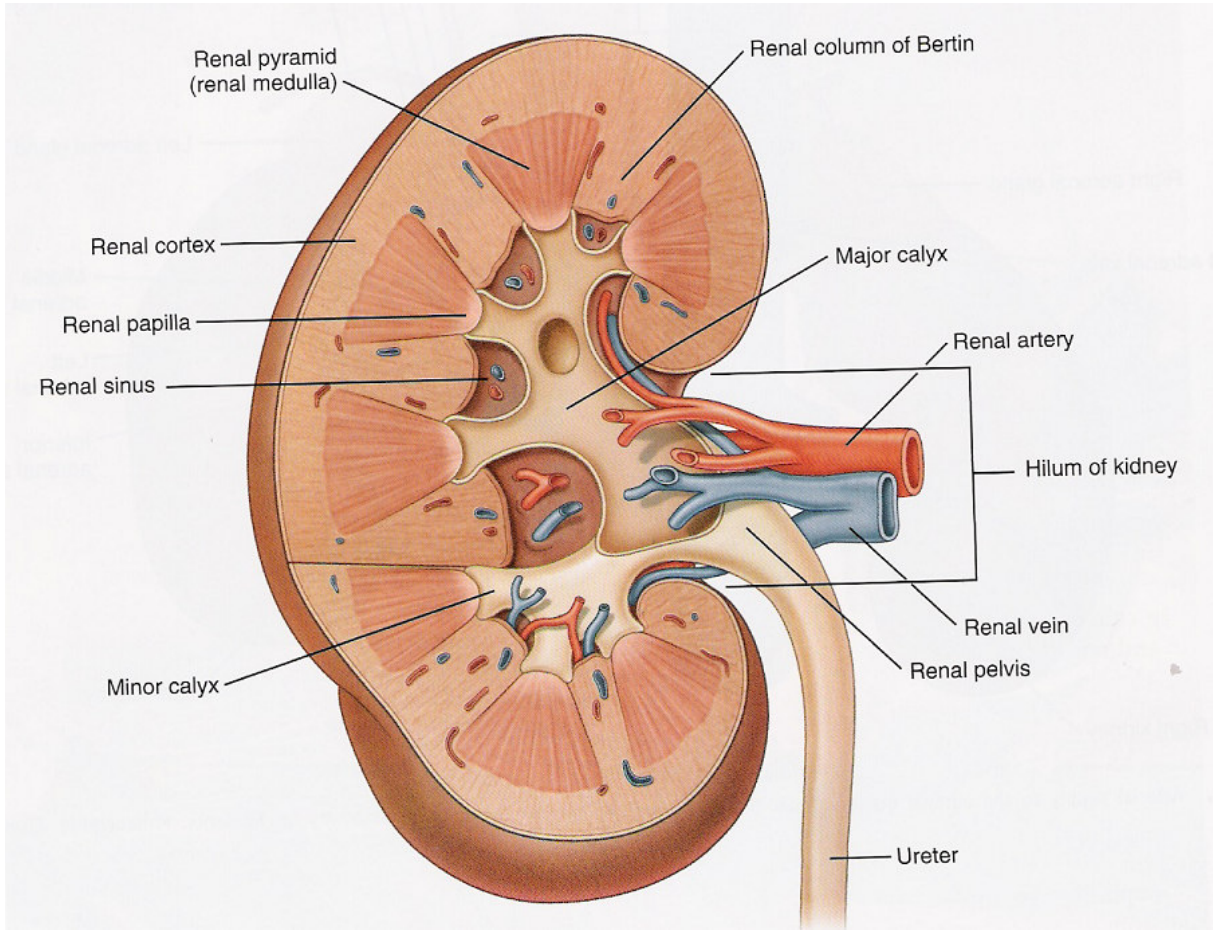
Kanın dönüş yolu nefrondan vasa efferens denilen venüllerle başlar, arterlerle aynı isimler alarak sonuçta V.renalis ile V.cava inferiora açılırlar.

3.1.4. BÖBREĞİN SİNİRLERİ:

Böbrek otonom sini sistemin etkisi altındadır. Sinirleri plexus renalis adı verilen ağdan (T10-T12) hilum renalise girer. Sempatik etki böbrek damarlarında konstrüktör etki yaparak idrar oluşumunu azaltır. Parasempatik liflerin etkisi bilinmemektedir.

3.1.5. BÖBREĞİN LENFATİKLERİ:

Üst üreter, kaliksler ve pelvisin lenf drenajı lumbar lenf nodlarına olur. Orta üreterin lenf damarları internal iliak ve common iliak lenf nodlarına, alt üreter lenf damarları vezikal ve hipogastrik lenf lenf nodlarına boşalırlar.



Resim2: Böbreğin iç yapısının morfolojik görünümü (Gray's anatomy for students, Philadelphia, Elsevier, 2005 p323)

3.1.6. ÜRETER:

İdrarı peristaltik hareketlerle ve yerçekimi yardımıyla böbrekten mesaneye ileten boru şeklinde oluşumlardır. 25-30 cm uzunluğunda, 3mm çapındadırlar. Sağ böbrek daha aşağı konumda yer aldığı için sağ üreter 1.5 cm daha kısadır. Hilum renalisten çıkan üreter tümüyle periton arkasında olmak üzere m.psoas major üzerinde vertikal seyrederek, pelvise ulaştıktan sonra dışa doğru yönelir. Üreter üç yerde darlık gösterir. 1. darlık başlangıçta pelvis renalisten ayrıldığı yerdedir. 2. darlık noktası linea terminalis'i çaprazlama yerindedir. Üreterin en dar noktası olan üçüncü darlık yeri üreterin mesaneye giriş yeridir. Bu darlık noktaları idrar yolunda taş oluşumu gibi bazı hastalıklarda aşırı ağrı oluşturdıkları için önemlidir.

Üreter kısaca pars abdominalis, pars pelvica, pars intramuralis kısımlarından oluşur.

Lümeni oldukça dar olan üreterin duvarın üç tabaka oluşturur. En içte bulunan mukoza çok katlı epitelle örtülüdür. Orta tabaka kalın düz kaslardan oluşur, liflerin seyri içte longitudinal, dışta ise sirkülerdir. Bu yerleşimleri nedeniyle kasılmaları sayesinde idrarı düzenli olarak mesaneye iletirler. Üreterin dış tabakası bağ dokusudur.

Üreteri besleyen damarlar üstte a.renalis, ortada a.testicularis (kadınlarda a.ovarica) ve altta ise a.vesicalis'ten gelen dallardır. Sinirlerinin dağılımı da arterlere benzer. Üstte plexus renalis, ortada plexus testicularis (plexus ovarica) altta ise plexus hypogastricus kökenli sinirler innervasyonunu sağlar.

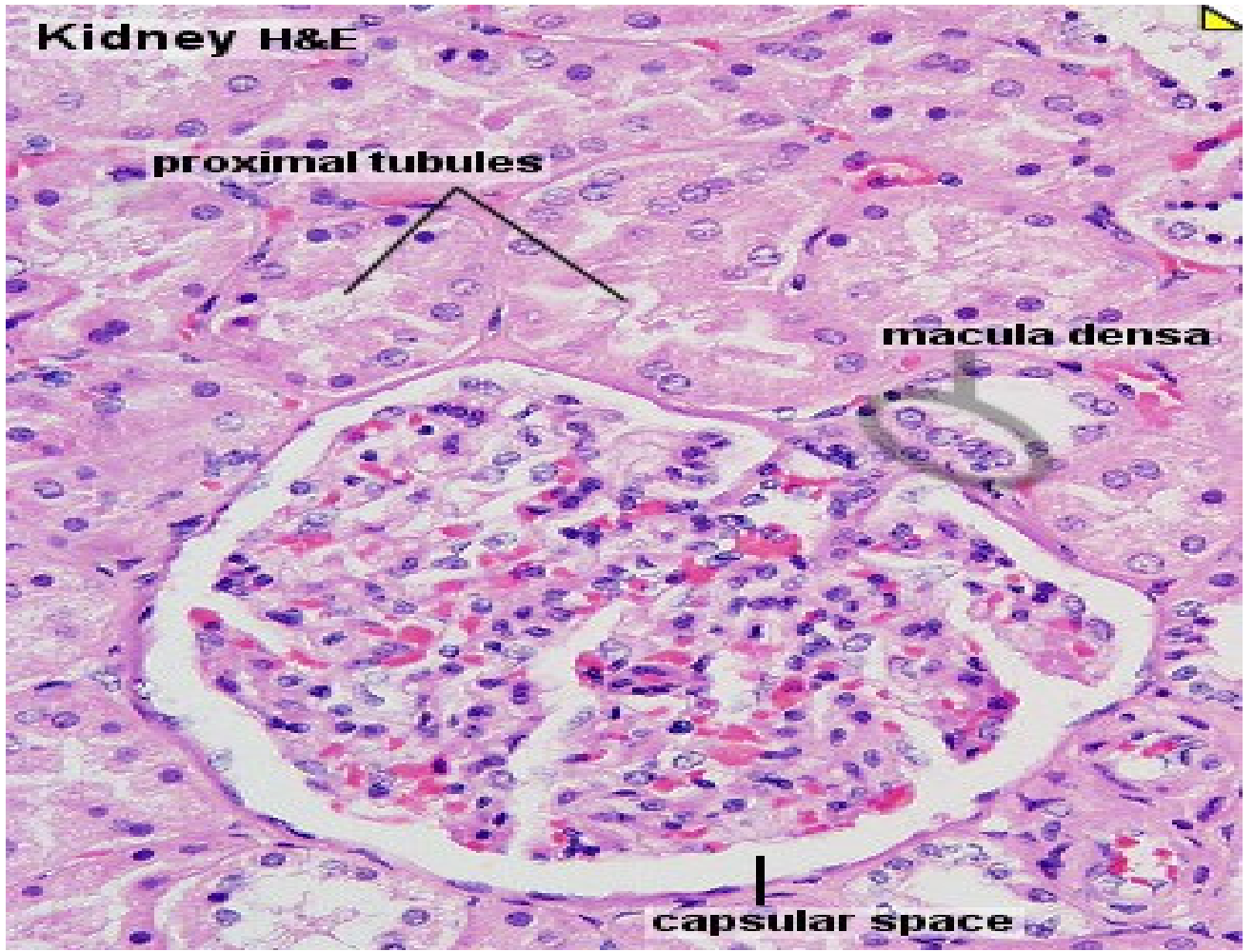
3.2. BÖBREĞİN HİSTOLOJİK YAPISI:

Böbrek dışta korteks ve içte medülla olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. İnsanda renal medülla 10-18 adet konik ya da piramidal şekilli yapılardan oluşur. Bunlar medüller piramitler adını alır. Her bir medüller piramidin tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri, medüller ışınlar çıkar. Her medüller ışın böbreğin fonksiyon gören birimleri olan birkaç nefron grubunun düz kısımları ile birlikte bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşur.

Her nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik (renal corpuscle), proksimal kıvrımlı tübül, henle kanalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülden oluşmaktadır. Embriyolojik kökeni nefrondan farklı olan toplayıcı tübüller ve kanallar nefronlarda üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletirler.

Her renal cisimciğin çapı yaklaşık 200 mikrometredir ve kapiler bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmış durumdadır. Kapsülün iç tabakası (viseral tabaka) glomerülün kapillerlerini örter. Dış tabaka renal cisimciğin en dıştaki sınırını oluşturur ve Bowman kapsülünün pariyetal tabakası adını alır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiler duvarından ve viseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır.(87)

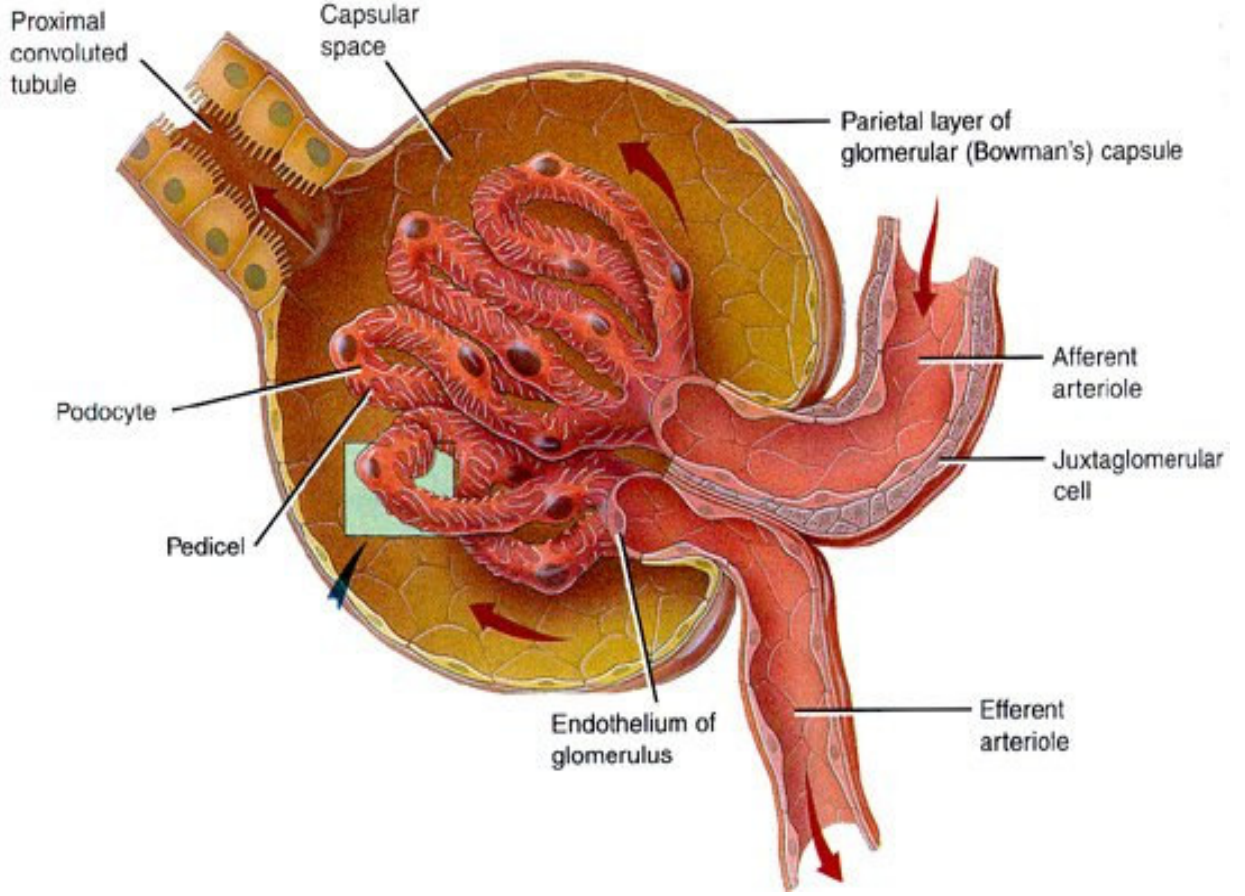
Her renal cisimcikte, afferent arteriyollerin girdiği ve efferent arteriyollerin çıktığı bir damar kutbu, proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı noktada ise bir idrar kutbu bulunur. Afferent arteriyol renal cisimciğe girdikten sonra genellikle herbiri kapilerlere dönüşen ve renal glomerülü oluşturan 2-5 primer dala ayrılır.



Resim 3: Böbrekte glomerülün histolojik yapısı

(<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Urinary/urinary.htm#LabCortex>)

Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelten oluşur. İdrar kutbunda epitel, proksimal tübül için karakteristik olan tek katlı prizmatik epitele değişir.



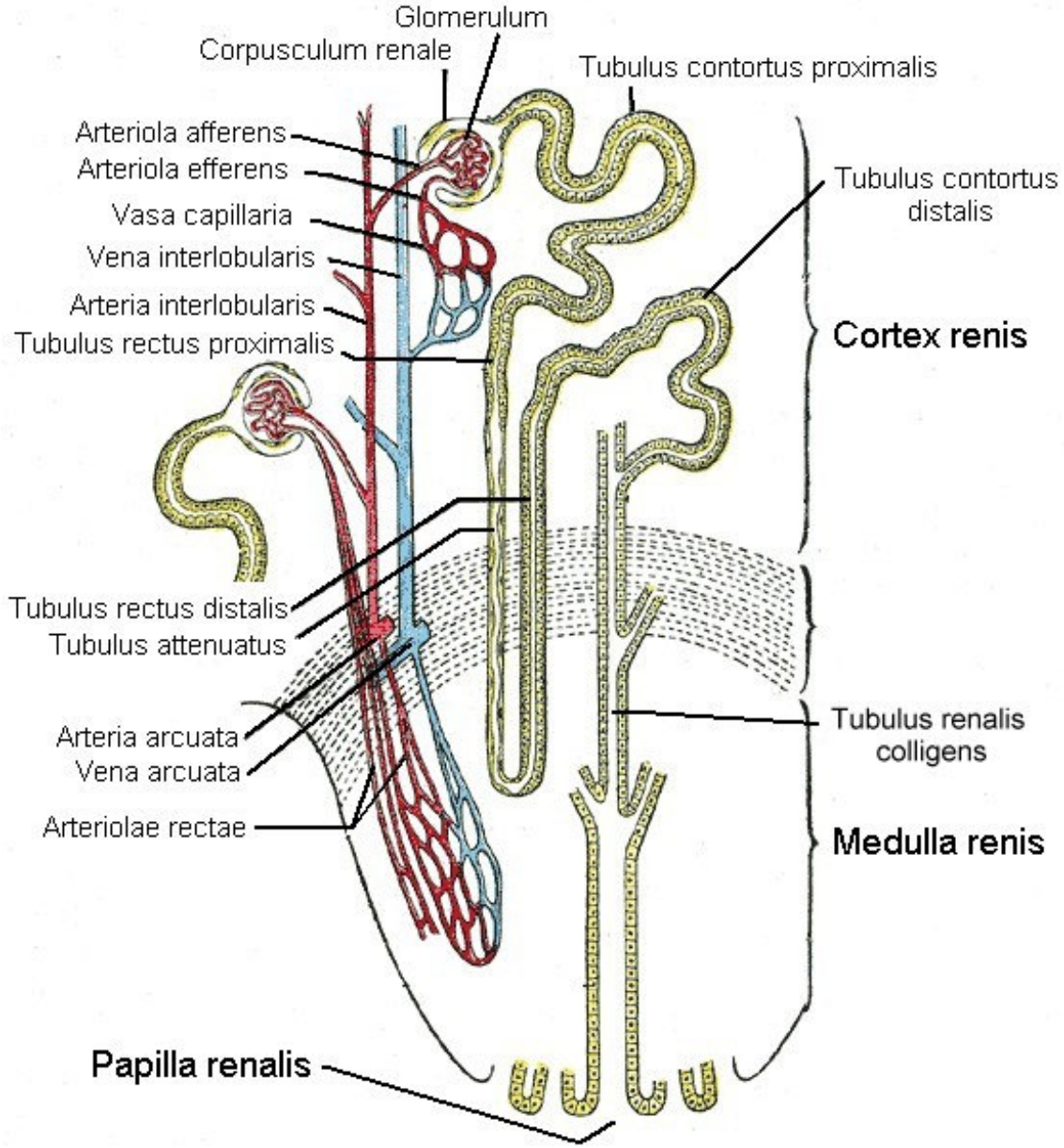
Resim 4: Renal cisimciğin görünümü (coe.fgcu.edu/faculty/greenep/kidney/glomer3.jpg)

Embriyonik gelişim sırasında pariyetal tabakanın epitelisi nispeten değişmeksizin kalırken içteki visseral tabaka büyük ölçüde modifiye olur. Bu iç tabakadaki hücrelerin gövdelerinden birkaç primer uzantı şekillenir ve bu hücreler podositler adını alır. Her bir primer uzantı pedisel denen çok sayıda sekonder uzantı oluşturur. Pediseller glomerülün kapillerlerine sarılmış durumdadır. Sekonder uzantılar, 25 nm'lik sabit bir mesafede, bazal lamina ile doğrudan temas halindedirler). Pediseller çok az organel içermelerine ya da hiç içermemelerine karşın, çok sayıda mikrofilyament ve mikrotübül bulundurlar. Podositlerin sekonder uzantıları birbirleriyle aralarında 25 nm'lik mesafe olacak şekilde kenetlenirler; bu aralıklar filtrasyon yarıklarını oluşturur. Komşu uzantıları bağlayan 6 nm kalınlığında bir diyafram bulunur. Bu diyafram pencereci endotel hücrelerinin diyaframıyla hemen hemen aynı kalınlıktadır. Podositlerin sitoplazmasında bunların kasılmasını sağlayan aktin mikrofilyamentler vardır. Glomerül

kapillerlerindeki endotel hücreleriyle, bunların dış yüzeyini örten podositler arasında kalın bir bazal membran bulunur. Bu tabakanın kapillerlerdeki kanla idrar boşluğunu birbirinden ayıran bir filtrasyon engeli oluşturduğu düşünülmektedir. Bu bazal membran kapillerin ve podositin oluşturduğu bazal laminaların kaynaşmasından meydana gelmiştir. Elektron mikroskop yardımıyla ortada elektron yoğun bir tabaka (lamina densa) ve her iki yanda daha fazla elektron geçirgen bir tabaka (lamina rara) farketmek mümkündür. Her iki elektron geçirgen lamina arasında bunları hücrelere bağlamaya yarayabilecek olan fibronektin içerir. Lamina densa ise negatif yüklü bir proteoglikan olan heparan sülfat içeren bir matriks içinde tip IV kollajen ve lamininin oluşturduğu ağ şeklinde bir yapıdır.(89)

Glomerül bazal laminası, lamina densanın fiziksel bir filtre olarak iş gördüğü, lamina rara'daki anyonik bölgelerin ise elektriksel bir engel oluşturduğu seçici bir makromoleküler filtredir. 10 nm'den daha büyük partiküller bazal laminadan geçemez. Molekül ağırlığı, albuminin molekül ağırlığından (69.000 kD) daha fazla olan negatif yüklü proteinler ise membrandan eser miktarda geçmektedir.(89)

Glomerül kapillerlerinde, endotel hücreleri ve podositlerin yanısıra iki ya da daha fazla sayıdaki kapileri ortak olarak saran bazal laminanın kılıfının bulunduğu bölgelerde kapiler duvarına tutunan mezangiyal hücreler yer alır. Mezangiyal hücrelerin sitoplazmik uzantıları kapiler lümenine ulaşacak şekilde endotel hücrelerinin arasına sokulur. Bu hücreler makrofajlar gibi davranarak süzme işlemi sırasında bazal laminaya biriken partiküllü maddeleri temizleme görevi yaptığı belirtilmektedir.



Resim 5: Böbrekte bir nefronun görünümü (<http://wikipedia.org/wiki/Nephron>)

3.2.1. Proksimal Kıvrımlı Tübüller:

Renal cisimciğin idrar kutbunda, Bowman kapsülünün pariyetal yaprağının tek katlı yassı epiteli proksimal kıvrımlı tübüllerde prizmatik epitel şeklinde devam eder. Bu kısım distal kıvrımlı tübüllerden daha uzundur ve bu yüzden kortikallabirent içindeki renal cisimciklerin yanında daha sık görülürler.

Proksimal kıvrımlı tübüller tek katlı kübik ya da prizmatik epitelle örtülüdür. Bu epiteldeki

hücreler, içerdikleri çok sayıda uzamış mitokondri nedeniyle asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücre apeksinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1 µm uzunluğunda, çok sayıda mikrovilluslar bulunur. Mikrovillusların tabanları arasında çok sayıda kanalikül bulunur; bu kanaliküller proksimal tübül hücrelerinin makromolekülleri emme kapasitesinde etkin rol oynarlar.

Apikal membranların içe doğru yaptığı girintiler pinositotik vezikülleri oluşturur. Bu veziküller içinde glomerulerül süzgecinden geçen makromoleküller esas olarak moleküller bulunur. Makromolekülerin parçalandığı yer olan lizozomlarla pinositotik veziküller kaynaşırlar ve oluşan monomerler dolaşıma geri döner, Bu hücrelerin bazal bölümlerinde yoğun membran katlanmaları ve komşu hücreler arasında lateral kenetlenmeler bulunmaktadır. Sodyum iyonlarının aktif olarak hücre dışına atılmasından sorumlu olan Na⁺/K⁺ -ATPaz (sodyum pompası) bu bazolateral membranlarda bulunur. Bu pompa aktif iyon taşınmasında rol oynar.

3.2.2. Henle Kanalı:

Henle kanalı, proksimal kıvrımlı tübüllere yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol; bir ince inen kol; bir çıkan ince kol ve yapıca distal kıvrımlı tübüllerle aynı olan bir kalın çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır. Medüllanın dış kısmında, dış çapı 60 µm olan kalın inen kol birdenbire 12µm'ye dek daralarak inen kolun ince bölümü olarak devam eder. Nefronun bu bölümünün lümeni, duvar epitelinin yassı olması yüzünden geniştir.

Bütün nefronların yaklaşık yedide biri kortikomedüller sınırın yakınında bulunur, bu yüzden jukstamedüller nefronlar adını alırlar. Diğer nefronlara ise kortikal nefronlar denir. Bütün nefronlar süzme, emilim ve salgılama işlemlerinde rol alırlar. Ancak jukstamedüller nefronların medüller interstisyumda hipertonic gradyanı sağlama konusunda özel bir önemi vardır, medüller interstisyumdaki hipertonic ortam böbreğin hipertonic idrar üretme yeteneğinin temelini oluşturur. Jukstamedüller nefronların Henle kanalı çok uzundur ve bunlar medüllanın derinliklerine dek inerler.

3.2.3. Distal Kıvrımlı Tübül:

Henle kangalının çıkan kalın kolu kortekse girdiğinde histolojik yapısını korur. Ancak büklümlenerek nefronun son kısmı olan distal kıvrımlı tübüllerini oluşturur. Bu tübül tek katlı kübik epitelle döşelidir. Distal tübüllerin lümenleri daha geniştir ve buradaki hücreler proksimal tübüllerde bulunan hücrelerden daha yassı ve küçük olduğu için, aynı histolojik kesitte distal

tübül duvarlarında daha çok sayıda nükleus ve hücre görülür. Distal kıvrımlı tübül hücrelerinin bazal membranlarındaki yoğun invajinasyonlar ve bunlarla ilişkili mitokondriler, bu hücrelerin iyon taşınmasında rol oynadıklarını göstermektedir.

Distal kıvrımlı tübüller kortekste izledikleri yol boyunca kendi nefronlarına ait renal cisimciğin damar kutbuna değler. Bu değme noktasında afferent arteriyol ve distal tübül modifiye olur. Distal kıvrımlı tübül hücreleri bu jukstaglomerüler bölgede prizmatik hale dönüşürken çekirdekleri de biraraya toplanır. Çoğu hücrenin bazal bölümünde golgi kompleksi bulunur. Mikroskopik preparatlarda nükleusların yakın yerleşimi yüzünden daha koyu renkli görünen bu distal tübül segmenti makula densa olarak adlandırılır. Makula densa hücreleri tübüler sıvıdaki klorür iyon içeriğine duyarlı olduğu ve glomerüldeki afferent arteriyolde kasılmaya yol açan moleküler sinyaller oluşturmaktadır.

3.2.4. Toplayıcı Tübüller ve Kanallar:

Distal kıvrımlı tübüllerden geçen idrar, birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar Bellini papiller kanalları adını alır ve piramidlerin uçlarına doğru giderek genişler.

Küçük toplayıcı tübüller kübik epitelle döşelidir ve çapı ortalama 40 μm 'dir. Bu tübüller medüllanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu uzar ve prizmatik olur. Piramidlerin ucuna yakın bölümlerde toplayıcı kanalın çapı 200 μm 'ye ulaşır. Medüllada gerçekleştirilen

idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar.

3.2.5. Jukstaglomerüler Aparat:

Renal cisimciğin hemen bitişiğinde afferent arteriyolün tunika mediasında modifiye düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu hücrelere jukstaglomerüler (JG) hücreler adı verilir. Jukstaglomerüler hücrelerin salgısı kan basıncının sağlanmasında rol oynamaktadır. Jukstaglomerüler hücreler, Anjiyotensinojen denen plazma proteinini Anjiyotensin-I'e dönüştürecek olan Renin hormonunu üretirler.

3.3. BÖBREK FİZYOLOJİSİ:

Böbreklerin başlıca iki büyük görevi vardır:

1. İdrar oluşturma fonksiyonu
2. Endokrin fonksiyonu

Böbrekler, idrar oluşturma fonksiyonunu ile şu görevleri yerine getirirler:

Metabolizma: Özellikle protein metabolizması sonrası oluşan üre, kreatin, kreatinin, ürik asit, fosfatlar, sülfatlar gibi artıkların ve toksik maddelerin atılması.

Organizmada su ve elektrolit dengesinin sağlanması

Asit-baz dengesinin sağlanması

Organizma için gereksiz yabancı maddelerin (çeşitli ilaçlar, boya maddeleri gibi) atılması

Böbreklerin bilinen başlıca endokrin fonksiyonları:

Eritropoetin salgılanması

Renin salgılanması

Prostaglandinlerin salgılanması

Kallikrein-kinin sisteminin regülasyonu

Böbrek fonksiyonlarını açıklamak için bir nefronun fonksiyonunu incelemek yeterlidir. Nefron, sıvının filtre edildiği glomerül ve sıvının bowman kapsülünden böbrek papillasına kadar akarken idrar niteliğini kazandığı tübülüslerden (proximal tübül, henle kulpu, distal tübül, toplayıcı kanallar) oluşmuştur.

Böbrek bütün vücut kitlesinin %1'inden azını oluşturmakla birlikte kalp debisinin %20'sini almaktadır. Bu da 70 kg ağırlığındaki bir insan için 1200 ml/dk demektir. Böbreğe gelen kanın basıncı a. renaliste 100 mmHg kadardır. Bu basınç glomerül düzeyinde aorta abdominalisteki basıncın %60'ı kadar düşer. Yani ortalama 120 mmHg olan kan basıncı glomerül düzeyinde 70 mmHg kadardır.(90)

Afferent arteriolden glomerülün kapiller yatağına akan kan, efferent arteriole glomerülü terk ederken burada bir dirençle karşılaşır. Çapı afferent arteriole göre daha ince olan efferent arteriolün bu kan akımına gösterdiği direnç glomerül kapiller ağını yüksek bir basınç yatağı haline dönüştürür. Bu da glomerüler filtrasyonda önemli rol oynar. Diğer taraftan peritübüler kapiller yatağında basınç süratle düşerek 10-13 mmHg'ye kadar iner. Bunun sonucu peritübüler kapiller ağ düşük basınç yatağını oluşturur. Sonuçta; glomerüler ortalama 70 mmHg basınç

altında görev yaparak sıvının hızlı filtrasyonuna neden olmakta, peritübüler kapiller sistem ise düşük basınç altında fonksiyon görerek plazmanın yüksek ozmotik basıncı nedeniyle sıvının hızla reabsorbsiyonunu sağlamaktadır. Diğer taraftan genel anlamıyla kan basıncı değişiklikleri karşısında böbreklerin bir 'otoregülasyon mekanizması' vardır. Kan basıncının değişmesinde bile renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon değişiklikleri %10'un altında kalır.

3.3.1. İDRAR OLUŞUM MEKANİZMASI:

İdrarın oluşumu böbreğin en önemli fonksiyonudur. İdrar glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon sonucu oluşur.

3.3.2. GLOMERÜLER FİLTRASYON:

Glomerüler filtrasyonu sağlayan ana faktör glomerüler kapiller yumağı içindeki hidrostatik basınçtır. Bu da 70 mmHg'dir. Plazmadaki şekilli elemanlar ve 70.000 kD'nun üzerinde molekül ağırlığı olan proteinler dışındaki bütün maddeler bu basınç etkisiyle bowman kapsülüne geçmeye çalışır. Fakat buna karşı duran güçler vardır. Bu da plazmada bulunan proteinlerin onkotik basıncı (25-30 mmHg) ile bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınçtır (10-15 mmHg). Aradaki fark olan yaklaşık 30 mmHg'lik basınç efektif filtrasyon basıncını oluşturur.

Efektif filtrasyon basıncı: Glomerüler basınç- (onkotik basınç + kapsül içindeki hidrostatik basınç)

$$EFB: GB-(OB+İKB)$$

$$EFB:70-(25+15): 30 \text{ mmHg}$$

Glomerülden bowman kapsülüne geçen sıvı içinde proteinler bulunmadığından bu sıvının onkotik basıncı sıfır olarak kabul edilir. Sistemik basınç 70 mmHg'nin altına inerse filtrasyon basıncı sıfıra düşer. Glomerüler filtrasyon oluşmaz. Diğer taraftan intrakapsüler basınç 45-50 mmHg'nin üstüne çıkarsa da efektif filtrasyon sıfıra düşerek glomerüler filtrasyon durur.(Renal kolik sırasında olduğu gibi)

Glomerüler bowman filtre olan sıvıya glomerüler filtrat denir. Bu filtrat glomerül kapillerinin özel yapısı sayesinde oluşur. Glomerül kapillerinin endotellerinde fenestra denilen binlerce delik bulunur. Endotel hücrelerinin dışındaki bazal membran geniş aralar, içeren proteoglikan yapıları ağ şeklindedir. Glomerül membranının dış yüzeyindeki epitelyum tabakasında glomerül filtratının süzüldüğü yarık porları mevcuttur. Bu nedenle glomerül

kapillerinin geçirgenliği diğer kapillere göre 100-400 kat daha fazladır.

Glomerül membranının çok büyük geçirgenliğine rağmen geçirdiği moleküllerin büyüklüğü yönünden aşırı bir seçicilik gösterir. Molekül ağırlığı 70.000 kD üzerindeki meddeler geçemez. Glomerül porlarının çok kuvvetli ve elektriksel negatif yükleri olan bir glukoz ve protein kompleksi ile döşenmiştir.

Plazma proteinleri de kuvvetli elektriksel negatif yüklere sahiptir. Böylece protein moleküllerinin porların çeperleri tarafından elektrostatik olarak itilmesi ile moleküllerin porlardan geçmesi engellenir. Bütün buna rağmen azda olsa bir miktar protein filtrata geçer. Bu miktar plazmadaki proteinin yaklaşık 1/240'ı kadardır.

3.3.3. GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI (GFR):

Her iki böbreğin nefronlarının tümünden bir dakikada oluşan glomerüler filtratın miktarına GFR denir. Normal şartlarda bu 120 ml/dk'dır. Yani 24 saatte 180 litredir. Bu filtratın %99'u tübüllerden reabsorbe edilir ve geri kalan 1200-1500 ml idrar olarak çıkarılır.

GFR'nin ölçümü:

Glomerülden filtre edilip reabsorbsiyon veya sekresyona uğramayan maddelerin klirensi glomerüler filtrasyon hızına eşittir.

Klirens: Bir maddenin bir dakikada temizlendiği plazma miktarıdır.

Klirens(x): $U(x) \cdot V / P(x)$

$U(x)$: X maddesinin idrardaki konsantrasyonu

V: 24 saatlik idrar volümü

$P(x)$: X maddesinin plazma konsantrasyonu

Bir karbonhidrat polimeri olan ünilin sadece glomerülden filtrata geçer. Tübüllerde reabsorbsiyona ve/veya sekresyona uğramadan idrarla atılır. Bu nedenle ünilin klirensi GFR'yi gösterir. Bir maddenin klirensi ünülininkinden fazla ise o madde tübüler sekresyona, az ise tübüler reabsorbsiyona uğruyor demektir.

Endojen kreatinin klirensi dışarıdan bir enjeksiyon gerektirmemesi ve uygulaması da kolay olduğu için GFR ölçümünde en sık kullanılan yöntemdir. Kreatinin plazma düzeyi sabittir. Akım hızı ile değişmez. Glomerüler filtrasyona uğrayan kreatinin tübüler reabsorbsiyona uğramaz. Fakat bir miktar sekresyona uğramaktadır.

GFR'yi ölçmek için 24 saatlik idrar ve herhangi bir zamanda alınan plazma yeterlidir.

Kreatinin klirensi, inülin klirensi gibi hesaplanır. Ortalama değeri, 120ml/dk'dır.

GFR'yi etkileyen birçok faktör vardır:

- 1.Böbrek kan akımı
- 2.Afferent arteriollerin kontrüksiyonu
- 3.Efferent arteriollerin kontrüksiyonu
4. Arteriyel basınç

3.3.4. TÜBÜLER REABSORBSİYON VE SEKRESYON:

Glomerüler filtrat tubuliye girdikten sonra, önce proximal tubulide, sonra henle kulpunda, distal tubuli ve toplayıcı kanallarda çok büyük değişikliklere uğrayarak sonunda idrar haline gelir. İdrarın oluşumunda reabsorbsiyon, sekresyondan daha çok rol oynar. Genellikle glomerül filtratındaki suyun %90'ı tubulilerden geçerken reabsorbe olur.

Tubuler sekresyon ve reabsorbsiyon, iki temel mekanizma ile olur:

- a) Aktif transport
- b) Pasif transport

Tübülleri örten epitelyum tabakasının lümene bakan yüzeyi adeta bir fırça kenar oluşturur. Binlerce küçük villustan oluşan bu fırça kenar, hücrenin lümene bakan kısmının alanını 20 kat genişletmektedir. Böylece tübüler reabsorbsiyon kolaylaşmaktadır. Tübüllerden enerji harcanarak aktif transporta uğrayan maddeler olarak sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, demir, hidrojen, bikarbonat, ürat, fosfat iyonları, su, glukoz, protein ve aminoasitler sayılabilir.

Aktif transport, hücre membranlarında bulunan proteinlerle madde taşınması esasına dayanır. Burada kullanılan enerji ATP'den sağlanır. Vücutta en yaygın aktif transport mekanizmalarından biri de sodyum-potasyum pompası denilen mekanizmadır. Bu sayede Na⁺ iyonları hücre dışına, K⁺ iyonları hücre içine taşınır. Diğer taraftan tubulide bazı maddeler de aktif sekresyona uğrarlar, bunlar arasında özellikle hidrojen iyonları, potasyum iyonları ve ürat iyonları sayılabilir. Aktif sekresyon da aktif transport gibidir. Ancak burada hücre membranı maddeyi aksi yönde taşır.

Pasif transportta ise herhangi bir enerji harcaması yoktur. Su ozmoz ile reabsorbe edilirken, tübüler sıvıdaki ürenin yaklaşık yarısı geride kalır. Tübüler sıvıda üre konsantrasyonu

artar ve böylece interstisiyel sıvıda üre konsatrasyonu düşük olduğundan tübülüs sıvısından interstisyuma ürenin difüzyonuna yol açar. Tübüler membranın kreatinin, inülin, mannitol ve sakaroza geçirgenliği sıfırdır. Bu maddeler glomerülden filtre edildikten sonra %100 oranında idrara geçer.

3.3.5. TUBULİ SEGMENTLERİNİN ABSORBSİYON YETENEKLERİ:

a) Proximal tübül:

Proximal tübül hücreleri çok hızlı bir aktif transportu sağlayacak şekilde çok sayıda mitokondri ile ileri derecede metabolik aktif hücreler görünümündedirler. Tübüler sistemdeki tüm reabsorbsiyonun yaklaşık %65'i proximal tübülüslerde olur. Proximal tübülü hücrelerini birbirine bağlayan bağlantı çok sıkı değildir. Böylece bu bağlantılardan hem su hemde birçok küçük moleküllerin sızması kolay olur. Bu arada tübülü lümeninden epitelyum hücreleri ile çok fazla sıvı absorbe ederek tübülü dışındaki interstisiyel bölgede basınç çok yükselirse sıvını bir kısmı tübülü lümenine geri dönebilir. Böylece yüksek interstisiyel basınç absorbsiyonu azaltırken, düşük basınç artırır.

b) Henle kulpu ince segmenti:

Bu kısımda epitel çok incedir. Bu segment suya çok geçirgen olduğu halde sodyum ve diğer iyonların çoğuna orta derecede bir geçirgenlik gösterir. Henle kulpunun ince segmentinin çıkan kolu ise suya çok daha az geçirgen, üreye çok geçirgendir.

c) Henle kulpunun kalın segmenti:

Bu segmentin epitel hücreleri proximal tübülüninkine benzese de fırça kenarı rudimenter, bazal kanalların sayısı az ve hücreler arası bağlantılar daha sıkidır. Bu özellikle Na⁺, K⁺ ve Cl⁻ iyonlarının aktif transportunda rol oynar. Buna karşın bu kısmın su ve üreye karşı geçirgenliği hemen hemen hiç yoktur. Bu nedenle henle kulpunun kalın segmentinde iyonların yaklaşık 3/4 ü interstisyuma taşınırken su ve üre tübülü lümeninde kaşır. Böylece çıkan kolda tübülü sıvısı çok seyrelmiş olduğu halde üre konsantrasyonu yüksektir. Esasen bu kalın segment böbrekte oluşan son idrarın konsantrasyon ve dilüsyon derecesinin düzenlenmesinde son derece önemli rol oynar.

d) Distal tübülü:

Distal tübülünün iki fonksiyonel bölümü vardır:

1.Sulandırıcı segment: Distal tübülünün ilk yarısı henle kulpunun çıkan kolunun kalın segmenti ile aynı niteliklere sahiptir. İyonların çoğunu absorbe ettiği halde üre ve suya hemen

hiç geçirgen değildir. Bu nedenle, sulandırıcı segmentte tübül sıvısının sulandırılmasında rol oynar.

2.Distal tübülün son bölümü ve kortikal toplayıcı tübül: Her ikisinin epiteli de distal tübülün sulandırıcı segmenti gibi üreyi hemen hiç geçirmez. Böylece idrarla çıkarılacak olan ürenin hepsi toplayıcı tübüle geçer.

Bu iki segment Na iyonlarını kolayca reabsorbe eder. Fakat bu reabsorbsiyonun hızı büyük ölçüde Aldosteron’la kontrol edilir.

Na iyonlarının tübül lümeninden peritübüler intertisyuma pompalanması sırasında, K iyonları da ters yönde tübül lümenine taşınır. Burada da aldosteron ile birlikte vücut sıvılarındaki K iyon konsantrasyonu gibi faktörler mrol oynar. Böylece K iyonları bu tübüler segmentte aktif olarak sekresyona uğramakta ve vücutta ekstraselüler K iyon konsantrasyonu büyük ölçüde bu yoldan denetlenmektedir.

Distal tübülünün son bölümü ve kortikal toplayıcı tübül, farklı ve önemli bir görev yaparlar. Bu bölüm Antidiüretik hormon (ADH) varlığında suya geçirgendir. Bu hormon yoksa suyu geçirmez. Bu fonksiyon idrarın sulanma derecesini kontrol eder.

e) Toplayıcı kanal epiteli:

Buradaki epitelyum hücreleri ADH varlığında suya geçirgendir. ADH fazla ise suyun medüller interstisyuma büyük miktarda reabsorbsiyonu ile idrar hacmi azalırken, idrarda çözünmüş maddelerin konsantrasyonları artar. Toplayıcı kanal epiteli üreye de hafifçe geçirgendir. Hidrojen iyonlarını çok yüksek bir hidrojen iyon gradyanına karşı sekresyon yeteneğine sahiptirler. Bu özelliği ile vücut sıvılarında asit-baz dengesinin kontrolünde önemli rol oynar.

3.3.6. İDRARIN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ:

Normal bir erişkin günde 100-1500 ml idrar çıkartır. 0°C’de idrar dansitesi 1015-1025 arasındadır. İdrar dansitesi genellikle idrar miktarı ile ters orantılıdır. Böbrek fizyolojik koşullarda, organizmanın hidrasyon durumuna göre idrarı dilüe (1001-1002’ye kadar) ve konsantre (1035-1036’ya kadar) etme yeteneğine sahiptir. İdrar dansitesi 1008-1010 civarına ise izoozmotiktir.

İdrar Ph’sı sabit olmayıp belli sınırlar içinde değişir. Böylece asit-baz dengesinin regülasyonunda rol oynar. Normal beslenen bir insanın idrar Ph’sı 6,2 civarındadır. Bu değer

4,8-8,2 arasında olabilir.

İdrarın içinde su ve suda eriyen maddeler vardır. Ortalama olarak idrarın %96'sını su oluşturur. Günlük idrar miktarı 1500 ml kabul edilirse bunun 60-65 gramı sabit maddelerdir. İdrarın suda eriyen maddeleri organik ve inorganik diye ikiye ayrılır. Yaklaşık olarak organikler 35 gr, inorganikler ise 25-30 gr kadardır.

İdrarda en çok bulunan inorganik madde kloridlerdir. Yaklaşık 8-15 gr kadar atılırlar. Bunun dışında; sülfatlar, fosfatlar, sodyum, potasyum, karbonat, amonyum, kalsiyum ve magnezyum gibi inorganik maddeler bulunur. Organik maddelerin en önemlisi ise üredir. Protein metabolizmasının son ürünü olan bu madde günlük idrarda 25-35 gr kadar atılır. Üreden başka idrarda; ürik asit, kreatinin, hippurik asit, indikan ve idrar pigmentleri gibi diğer bazı organik eriyikler de bulunur.

3.3.7. İDRAR TAŞINMASINDA ÜRETEROPELVİK BİLEŞKENİN (UPB) FİZYOLOJİSİ

Normal idrar akışında kalisyel ve renal pelvik kasılmalar üreter üst kısmına göre daha fazladır. UPB noktasında görece bir kesinti olur.(3). Bu akımlarda renal pelvis dolar ve pelvis içerisindeki basınç arttıkça idrar başlangıçta çökmüş durumdaki üst üretere atılır.(4) İdrar yükünü hareket ettirmek için üreter içinde oluşan basınç renal pelvis içerisindeki basınçtan daha yüksek olduğundan, kapalı bir UPB böbreği üreterin yüksek basıncından korur. Akım hızı arttıkça, UPB'nin engeli kalkar ve üreter ile intrinsik pacemaker arasında 1:1 eşdeğerlik oluşur.(5,6)

4. ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI VE OBSTRÜKTİF ÜROPATİ

4.1.TANIM:

Böbreğin temel işlevi, homeostazisin sürdürülebilmesi için metabolik yolların son ürünleriyle uygun miktarda su ve elektrolit içeren, ama protein içermeyen, bir ultrafiltrat oluşturmaktır. Üriner sistemin diğer kısımlarının görevi ise, oluşan bu idrarı depolamak ya da boşaltmaktır.

Bu sistemin herhangi bir yerinde idrar akımını engelleyen bir yapının varlığı obstruktif üropati olarak tanımlanır. Obstruktif nefropati terimi ise üriner sistemin herhangi bir yerindeki obstrüksiyon nedeniyle oluşan böbrek parankim hasarı olarak tanımlanmaktadır.

Hidronefroz terimi hidro (Yunan hydor "su"), nefroz (Yunan "böbrek"), ve osis ("durum") kelimelerinden türemiş ve genellikle idrar akımının obstrüksiyonu nedeniyle böbrek pelvisi ve kalikslerin dilatasyonu olarak tanımlanmıştır.

Ancak, böbrek pelvisi ve kalikslerin obstrüksiyonsuz da dilate olabilmeleri nedeniyle bu tanım pek de doğru sayılamaz. Hidronefroz, pelvis ve kalikslerin dilatasyonunun nedenini değil, sadece dilatasyon varlığını tanımlayan bir terimdir.

4.2. PREVALANS:

Hidronefroz üreteral obstrüksiyonu takiben sık görülen bir klinik tablodur. Yaş dağılımı yeni doğan ve 80 yaş arasında değişen 59064 olguluk bir otopsi serisinde hidronefroz insidansı % 3,1 olarak bulunmuştur (1).

Hidronefroz, kadınlarda gebelik ya da uterus kanseri nedeniyle daha genç yaşlarda oluşmaktadır. Prostat hastalıkları, erkeklerde hidronefrozun en sık nedenidir.

3172 çocuk otopsisinden oluşan genel bir seride, çocukların % 2,5'inde üriner sistem anormalliklerine rastlandığı ve bunların % 35'inin hidronefroz ya da hidroüreter olduğu saptanmıştır.(2)

4.3. ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARININ SINIFLAMASI VE NEDENLERİ:

4.3.1. SINIFLAMA:

Sınıflama, obstrüksiyonun nedenine (konjenital veya akkiz), süresine (akut veya kronik), seviyesine (alt veya üst üriner sistem) veya anatomik bir patolojinin varlığına (anatomik veya fonksiyonel) göre yapılabilir.

4.3.2. ETİYOLOJİ:

Obstrüktif üropatinin nedenleri; böbrek, üreter, mesanenin patolojilerine göre aşağıda verilmektedir:

a) Böbrek:

- 1) konjenital: -Polikistik böbrek hastalığı
 - Renal kistler
 - Üreteropelvik bileşke darlıkları
 - Aberran damar basıları
- 2) Neoplastik:-Renal hücreli kanserler
 - Wilms tümörü
 - Transizyonel hücreli kanserler
 - Multiple myeloma
- 3) İnflamatuvar: -Tüberküloz
 - Hidatid kist
- 4) Metabolik ve diğer: -Taş hastalığı
 - Papiller nekroz
 - Travma
 - Renal arter anevrizması

b) Üreter:

- 1) konjenital: -Darlık
 - Üreterosel
 - Üreteral valv
 - Vezikoüretral reflü
 - Ektopik böbrek
 - Retrokaval üreter
 - Ovaryen ven sendromu
 - Prune-Belly sendromu
- 2) Neoplastik: -Üreter kanserleri
 - Metastatik kanserler
- 3) İnflamatuvar: -Tüberküloz
 - Şistozoma

- Abseler
- Üreteritis sistika
- Endometriozis

4) Metabolik ve diğer: -Taş hastalığı

- Retroperitoneal fibrozis
- Pelvik lipomatozis
- Aortik anevrizma
- Radyoterapi
- Lenfözel
- Travma
- Gebelik
- Ürinoma

c) Mesane ve infravezikal patolojiler:

Konjenital: -Posterior üretral valv

- Fimozis
- Üretral valv
- Üretral darlık
- Hipospadias
- Epispadias
- Hidrokolpos

Neoplastik: -Mesane kanserleri

- Prostat kanserleri
- Penis kanserleri
- Üretral kanserler

İnflamatuvar: -Tüberküloz

- Periüretral abseler
- Prostatitler

Metabolik ve diğer: -Taş hastalığı

- Nörojenik mesane
- BPH

5.4. ÜRİNER OBSTRÜKSİYONA BAĞLI ANATOMİK DEĞİŞİKLİKLER

Obstrüksiyon, böbreğin yapısında değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler toplayıcı sistemin intrarenal veya ekstrarenal olmasına, obstrüksiyonun derecesine, süresine ve enfeksiyon varlığına göre değişir.

4.4.1. ÜST ÜRİNER SİSTEM:

Normalde renal pelviste basınç sıfıra yakındır. İntrapelvik basınç artışından önce renal pelvis ve kalikslerde genişleme olur. Renal pelvis bir uyum döneminden geçer. Daha sonra intrapelvik basınç hızla artar. Bu dönemde kaslar hipertrofiye olur. Obstrüksiyon devam ederse atoni gözlenir. Renal pelvis intrarenal ise veya obstrüksiyon ne kadar proksimalde ise böbrekler üzerindeki etki o kadar fazla olacaktır. Artmış basıncın etkisi ile önce kaliksler dilate olur. Özellikle akut obstrüksiyonlarda ekstrarenal pelvis olan böbreklerde erken dönemde hidronefroz veya dilatasyon gözlenmeyebilir. Daha sonra iskemik atrofi nedeni ile papillar önce düzleşir, sonra konveks hal alır. Obstrüksiyon devam ederse renal parankimal hasar ortaya çıkar. Parankimal hasar, artmış basıncın etkisi ile kompresyon atrofisine ve iskemik atrofiye ikincil gelişir. Kalikslerin arasındaki parankim en son etkilenir. En sonunda böbrek bir poş halini alır.

Obstrüksiyonda böbrekte meydana gelen temel değişiklikler intertisyel fibrozis, kollajen ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin birikimidir. Fibrozis ile birlikte intertisyumun sellüler kompozisyonundaki değişikliklerin yanı sıra çok sayıda diğer biyolojik aktif moleküllerin ekspresyonunda da değişiklikler olur. İntertisyel fibrozisin tübülleri ve intertisyel kapilleri oblitere ederek böbrek hastalıklarının çoğunda renal fonksiyon azalmasının majör belirleyicisi olabildiği varsayılmaktadır(7). İntertisyumdaki değişiklikleri hedef alan deneysel stratejiler geliştirilmektedir. Bu stratejilerin üriner obstrüksiyona bağlı gelişen patolojilerin tedavisinde medikal katkı olarak gelecekte rol alacakları düşünülmektedir.

Üst üriner obstrüksiyonlarında, erken evrede üreter içindeki artan basıncı yenmek ve idrarı böbreklerden uzaklaştırmak için üreter peristaltizmi artar ve kaslar hipertrofiye olur (kompansasyon evresi). Obstrüksiyon devam ederse üreter genişlemeye ve uzamaya başlar. Katlantılar ve fibröz bantlar oluşur. Bu fibröz bantlar kontraksiyon oluştuğça çekintilere yol açıp sekonder obstrüksiyona neden olabilir. Daha ileri evrede üreter duvarı incelir, kasılma yeteneğini kaybeder ve atoniye uğrar (dekompansasyon evresi).

4.4.2. ALT ÜRİNER SİSTEM:

Üretra, prostat, mesane boynu ve mesane patolojilerini içerir. Üretra darlıklarında darlığın proksimalinde obstrüksiyona bağlı olarak basınç yükselir. Üretra genişler ve duvarı inceler. Divertikül oluşabilir. İdrar enfekte ise ekstrevasyona ikincil periüretral abseler gözlenebilir. Tedavi edilmez ise ileri evrelerde mesanede değişiklikler, vezikoüretral reflü ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonlanabilir.

İnfravezikal obstrüksiyonlar en çok ileri yaş erkek popülasyonda prostat hastalıklarına sekonder olarak gelişir. Erken evrede (kompansasyon evresi) basıncı yenmek için mesane kasları hipertrofiye olur. Hipertrofik kaslar sistoskopide bantlar halinde görülür. Buna mesane duvarının trabekülasyonu adı verilir. Trigonal kasların da hipertrofiye uğraması üreterovezikal bölgeden idrar geçişini zorlaştırır ve ileri evrelerde hidroüteronefroza neden olabilir. İntravezikal basıncın daha da artması sonucu mesane mukozası hipertrofik kasların arasına girerek sellül denilen küçük cepleri oluşturur. Daha ileri evrede ise sellüler mesanenin derinine ilerleyerek perivezikal alana ulaşır ve divertikülleri oluştururlar. Divertiküller kas tabakasından yoksun olduğu için içlerindeki idrarı boşaltamaz ve enfeksiyona neden olabilirler. Obstrüksiyon devam ettikçe detrusör kası çıkış basıncını yenemez ve hasta idrarını bir seferde boşaltamaz hale gelir veya geride anlamlı rezidü idrar kalır. Akut veya kronik retansiyon gözlenebilir. Kronikleştiği döneme dekompanzasyon dönemi denir.

Normalde mesane içi basınç 20-40 cmH₂O düzeyinde iken mesane boynu açılır ve idrar atılır. Ancak infravezikal obstrüksiyonu olan olgularda idrarın mesaneden atılması için basıncın 50-100 cmH₂O düzeyine çıkması gerekebilir. Bir süre sonra mesane kasları bu duruma uyum sağlayamaz hale gelir ve anlamlı rezidüel idrar kalır. Hasta kesik kesik idrar yapmaya başlar.

Mesanenin kompansasyon fazı; irritabilite evresi ve kompansasyon evresi olmak üzere ikiye ayrılır. İrritabilite evresinde idrar akımı normal olabilir. Ancak mesane hipersensitiftir. Sürekli idrar hissi vardır. Hastalar çoğu zaman baskılasalar bile urge hissi vardır. İrritatif semptomlar ağırlıklıdır. Obstrüksiyonun ilk bulguları urge, sık idrara çıkmadır. Kompansasyon evresinde, mesane kasları hipertroftiktir. Obstrüktif semptomlar özellikle idrara başlarken ve bitirirken kendini belli eder. Dekompansasyon fazında mesanede rezidü idrar kalır. Daha ileri evrede akut veya kronik retansiyon oluşabilir.

4.5. OBSTRÜKSİYONDA RENAL PATOFİZYOLOJİ:

Artan intraluminal basınç tübüllere iletilir. İlk değişim tübüllerde gözlenir. Tübüller dilate olur, atrofi ve apoptozis artar. Glomerüller relatif olarak dirençlidir. Renal parankimde gelişen ve böbreğin fonksiyonlarını etkileyen en önemli değişiklik intertisyel fibrozis, tübüler atrofi ve apoptoz ile intertisyel inflamasyondur. Bu evrede transforming growth factor-B (TGF-B), angiotensin II, Nükleer faktör, Tümör nekrozis faktör gibi sitokin ve büyüme faktörleri artarak fibrozis, inflamasyon ve apoptozise yol açar. Ayrıca obstrüksiyon ile birlikte artan metalloproteinaz doku inhibitörleri, metalloproteinaz aktivitesini baskılayıp ekstraselüler matrikste birikime neden olur. Renin angiotensin sistemi obstrüksiyon olan tarafta aktive olur. Obstrükte olan böbrekte Angiotensin II salınımı artar ve vazokonstrüksiyon olur. Çalışmalar özellikle bir angiotensin reseptör alt grubu olan A I reseptörlerinin bloke edilmesinin renal fibrozisi azalttığını (8), buna karşılık A II reseptörlerinin inhibisyonunun kollajen üretimini arttırdığını göstermiştir.(9)

Obstrüksiyonda ortaya çıkan diğer vazoaktif ajanlar ve etkileri şunlardır.

a) Afferent arteriolde vazodilatasyon yapan ajanlar;

-Prostaglandin E2

-Prostaglandin I2

-Nitrik oksit

-Atrial natriüretik faktör

b) Afferent arteriolde vazokonstrüksiyon yapan ajanlar;

-Anjiyotensin II

-Endotelin

-Platelet activating factor

c) Efferent arteriolde vazodilatasyon yapan ajanlar;

-Prostaglandin I2

-Nitrik oksit

d) Afferent arteriolde vazokonstrüksiyon yapan ajanlar;

-Anjiyotensin II

-Endotelin

-Platelet activating factor

-Atrial natriüretik faktör

Prostaglandin E2 ve nitrik oksit obstrüksiyon olan böbrekte vazodilatasyon etkisi gösterir. Tromboxan A2 ve Endotelin-1 obstrüksiyonla artar ve vazokonstrüksiyona yol açar. Buna karşılık atrial natriüretik faktör efferent arteriolde vazokonstrüksiyon yaparken afferent arteriolde vazodilatasyona yol açar. Renal kan akımı düşerken glomerüler filtrasyon hızı yüksek tutulmaya çalışılır.

Tek taraflı obstrüksiyonlardaki hemodinamik değişiklikler ile çift taraflı obstrüksiyon veya tek böbrekte ortaya çıkan obstrüksiyonda gözlenen hemodinamik değişikliklerin farklı olmaktadır.

4.5.1. UNİLATERAL ÜRETERAL OBSTRÜKSİYONDA (UÜO) HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER:

Akut tek taraflı obstrüksiyonlarda böbrekte değişiklikler 3 aşamada ortaya çıkar. İlk aşamada renal kan akımı (RBF) afferent arteriollerdeki dilatasyon sonucu artar ve üreteral basınç yükselir. Vazodilatasyon nitrik oksit ve prostaglandinlerin etkisi ile ortaya çıkar. Bu dönem 1-2 saat sürer. İkinci fazda efferent arteriollerdeki vazokonstrüksiyon sonucu RBF düşmeye başlar ancak üreter içindeki basınç artmaya devam eder. İkinci faz yaklaşık 3-4 saattir. Üçüncü faz obstrüksiyon başlangıcından 5 saat sonra ortaya çıkar. Vazokonstrüktif faz olup hem afferent hem de efferent arteriollerde kontraksiyon olur. RBF azalmaya devam ederken üreter içindeki basınçta düşmeye başlar. Kortikal kan akımı bozulurken medullada kan akımı korunmaya çalışılır.

UÜO'DA BÖBREKTEKİ MİKROSKOBİK DEĞİŞİKLİKLER:

Başlangıçta, mikroskopik değişikliklerin çoğu tübüllerle sınırlıdır, glomerüllerdeki etkilenme çok azdır (10,11). Boyutlarında hafif bir artış ve bowman kapsülündeki kalınlaşma dışında glomerüller değişikliklere nispeten dirençlidir.

Yapılan bir çalışmada üreteral ligasyonun 231. gününe dek bağ dokusu proliferasyonu ve hyalinizasyon gelişimi görülmemiş ve göreceli olarak sadece birkaç glomerülde görülmüştür. İlk olarak, epitelin yassılaşması ile tübüllerin lümeni dilate olduğu, obstrüksiyonun yaklaşık 21. gününde mikroskopik kesitte renal parankimin birkaç alanında zor ayırdedilebilen tübüllerin varlığı saptanmıştır (10).

24 saatlik obstrüksiyonun ratlarda bölgesel böbrek dokusundaki hasara etkilerini

inceleyen bir çalışmada obstrüksiyondan sonra böbreğin papilla ve forniksinde hemoraji ve nekroz bulunduğu, apoptozise uğrayan hücrelerin erken dönemde (30. dakikasından sonra) saptandığı bildirilmiştir. Kalın çıkan kulplarda hafif hasar olduğu ve bu hasarın eşzamanlı indometazin tedavisi alan grupta daha çok arttığı gösterilmiştir. Ancak, indometazin tedavisi iç medülladaki hasarı azalttığı ve kontrast madde (iyotalamat) verilmesi ile UUO'da iç medülladaki hasarı arttırdığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla, renal kolikteki tanı ya da tedavi girişimlerinin obstrükte böbrek için zararlı olma olasılıkları vardır.(12)

FİBROZİS:

Obstrüksiyonda böbrek parankiminde gelişen ve böbreğin fonksiyonlarını etkileyen en önemli değişikliklerden biri fibrozistir. Naggle ve arkadaşları elektron mikroskobu kullanarak, UUO'dan sonraki 7. günden 32. güne kadar böbrekte kollajen liflerin görünümünü tanımlayarak 32. günde korteks ve dış medullada yaygın interstisyel kollajen saptamışlardır(13).

Kollajen subtiplerinin immunohistokimyasal lokalizasyonları çalışılmış ve UUO'nun 16. günündeki tavşanlarda kollajen mRNA sını lokalize edebilmek için insitu hibridizasyon yöntemi kullanılarak interstisyel kollajen III ve IV, fibronektin artışı ile birlikte interstisyel volümde artış gözlenmiş olup; kollajen I deki artış ise sadece fokal, peritübüler birikimler şeklinde olduğu belirlenmiştir.(14)

Kollajen, trikrom ile boyanmış histopatolojik preparatlarda mavi olarak görüntülenir. UUO'dan 1 ila 28 gün sonra çalışılan ratlarda immunohistokimyasal olarak spesifik kollajen subtipleri lokalize edilmiştir. Kortikal ve medullar interstisyel mesafelerde görülen artışın UUO'dan 7 gün sonra belirgin olduğu saptanmıştır. UUO'un 3. gününde kollajen III'ün hem korteks, hem de medullada arttığı ve meduller kollajenizasyonun UUO'un 7. gününde daha da arttığı belirtilmiştir. Kollajen I' de dikkati çeken değişiklikler UUO'dan 14 gün sonra saptanmıştır. Kollajen IV, laminin ve fibronektin de 3. günden itibaren belirgin değişiklikler görülmüştür; bu komponentler 14 gün boyunca artmaya devam etmiştir. Glomerüler fibrozis pek belirgin olmamakla birlikte, UUO'dan sonraki 14 ile 21. günlerde kollajen I de küçük değişiklikler gözlenmiştir (15).

PROLİFERASYON VE APOPTOZİS:

Doku yaralanmasının iyileşme sürecinde, yerleşik ve infiltre hücrelerin hem proliferasyonu hem de apoptozisi yer alır. Doku bu işlemlerin koordinasyonu ile iyileşebilir.

Apoptozis ve/veya proliferasyon düzensiz olursa, doku fibrozisi meydana gelir. Bu da dokuda fonksiyon kaybına neden olur.

UUO'da hem apoptozis (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate (UTP)-biotin nick end labeling (TUNEL) kullanarak) hem de proliferasyonun (proliferating cell nuclear antigen boyama kullanarak) analizi gerçekleştirilmiştir. Troung ve ark. tarafından UUO'nun O. gününden, 90. gününe kadar tübüler, interstisyel ve makrofaj komponentleri çalışılmış ve bu periyod boyunca glomerüler apoptozis ya da proliferasyonda esas itibarıyla bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Tubuler proliferasyon 10. günde pik oluştururken, interstisyel proliferasyonun - ilki 10.-20. günlerde geniş ve ikincisi ise 75. günde keskin olmak üzere- 2 pik yaptığı saptanmıştır. Tübül hücrelerinin proliferasyon oranının interstisyel hücrelerininkinden 10 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Tubuler apoptozisde 25. günde keskin bir pik gözlenirken, interstisyel apoptozis ise 75. günde pik yapmıştır. Apoptotik oran tübüler hücrelerde interstisyel hücrelerdekinden 2 kat daha fazla olarak saptanmıştır.(16)

Choi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 4 ile 45. günlük UUO yapılmış farelerde benzer sonuçlar bulunmuştur. Tübüler apoptozis 15. günde maksimum iken, interstisyel apoptozisin 45. günde hala arttığı tespit edilmiştir(17).

UNİLATERAL ÜRETERAL OBSTRÜKSİYONDA HÜCRESEL İNFİLTRATLAR VE SİTOKİNLER:

a) İNTERSTİSYEL HÜCRELER:

Obstrükte böbreğin interstisyel mesafesinin hücresel kompozisyonu çok ilgi çeken bir konu olmuştur. Tavşan böbreklerinde UUO'dan 1 gün sonraki erken dönemde, kortikal interstisyel mesafenin genişlediği görülmüştür. Zamanla, kortikal interstisyel mesafede daha fazla genişleme ve fibroblastlar ile mononükleer hücrelerde bir artış olduğu saptanmıştır(18,19).

Obstruksiyonda interstisyumda bulunan bir kısım fibroblastın myofibroblastlara transforme olduğu gösterilmiştir. Bu, 1973 te hücrelerin morfolojik analizi ile ortaya konmuş (18) ve düz kas a-actin ve desmin'in immünohistokimyasal lokalizasyonu ile doğrulanmıştır. Bunlar UUO'dan 24 saat sonra saptanmış ve 96 saat boyunca arttığı gösterilmiştir. (20).

Morfolojik inceleme ile obstrükte böbrekte makrofajlar da lokalize edilmiştir (18). İzole olarak perfüze edilen tavşan böbreklerinde makrofajların aşırı miktarda eikosanoid salgılamasına katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur(21,22). Monoklonal antikorların kullanımı

makrofajların immunohistokimyasal olarak saptanabilmelerine neden olmuştur. UUO'dan 12 saat sonra interstisyel dokudaki makrofajlarda bir artış ve 96 saat boyunca da sürekli bir artış olduğu gösterilmiştir (23). UUO'da interstisyel makrofajların varlığı başka araştırmacılarca da doğrulanmıştır (24.25.26).

b) TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR –B (TGF-B):

TGF-B, enflamatuvar süreçte görülen, fibrozis oluşumunda rol aldığı saptanmış bir sitokindir. Bu sitokinin ekspresyonu UUO'da yoğun bir biçimde çalışılmıştır. Obstruksiyondan 10 saat sonra TGF-B'nin mRNA ekspresyonunun arttığı ve bu artışın 96 saat boyunca devam ettiği bulunmuştur (23,27).

UUO'da, obstrükte böbrekten tübüller ve glomerüller ayrıldığında, glomerüller TGF- B mRNA kontrollerle farklılık göstermezken, tübüller TGF-B mRNA da artış göstermiştir (28).

Obstrükte böbrekteki TGF-B lokalizasyonu immunohistokimya kullanarak çalışılmış ve çelişkili sonuçlar çıkmıştır. Wright ve ark. tarafından, tübüller TGF-B'nin obstrükte rat böbreği medullasında arttığı, kortikal TGF-B'nin ise UUO'la fazla etkilenmediği belirtilmiştir. Bu durum, UUO sonrası medullada artmış bulunan TGF-B'nin doku seviyelerinin ölçümü ile doğrulanmıştır.(24)

Erken obstruksiyonda TGF-B'nin interstisyel makrofajlar ile ilişkili olduğu, tübüllerle ilişkili olmadığı bulunmuştur (23).

UUO'DA FİBROZİSİ ETKİLEME STRATEJİLERİ:

UUO'da gelişen interstisyel hasarı düzeltmek için yapılmış birçok deneysel çalışmalar vardır. Bu amaçla A II, TGF-B ya da NO'ı hedefleyen stratejiler tanımlanmıştır. Deneylerin yapıldığı türler arasında olduğu gibi, modeller arasında da hem UUO'nun süresi hem de tedavisi farklılık göstermesine rağmen, genel olarak UUO'un fibrozis artışına (kollajen depolanması, interstisyel volüm ekspansiyonu, ve kollajenin immuhistokimyasal belirlenmesi) makrofaj infiltrasyonuna, tubuler apoptozis ve fibroblastların myofibroblastlara transformasyonuna yol açtığı kabul edilir.

a) ANJİOTENSİN II:

A II'nin fibrozisteki rolünü açıklamak ve bunu düzeltmek amacıyla çeşitli stratejiler kullanılmıştır. Bunlar, AII reseptörlerinin gerek AT1 gerekse AT2 subtiplerinde aktif olan, ACE

inhibitörleri ve angiotensin reseptör antagonistlerini kapsamaktadır.

UUO'da interstisyel değişiklikler üzerine hem ACE inhibitörlerinin (enalapril) hem de AT1 antagonistlerinin (SCS1316) etkileri çalışılmıştır. Hem enalapril hemde SCS1316'nın interstisyel volümü ve kollajen ekspresyonunu azalttığı, TGF-B ekspresyonunda ve fibroblast proliferasyonunda azalmaya ve miyofibroblastlara diferansiyasyonda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu veriler, enalapril ve SCS1316'nın obstrüksiyonu sonrası renal hasarı önlemede olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. (25).

Bir AT1 blokörü olan TCV-116, ya da bir ACE inhibitörü olan lisinopril kullanımının 7 günlük UUO'da fibrozisi önemli ölçüde düzelttiği saptanmıştır. (29).

Bu sonuçlar ışığında AT1 reseptör aktivitesi azaldığında; fibrosis, düz kas α -aktin ve TGF-B ekspresyonları azalmakta olup, AT1 reseptör aktivasyonunun profibrotik olduğu kabul edilmektedir.

b) TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR-B:

Isaka ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada UUO yapılmış ratlarda TGF-B antisense oligodeoksinükleotidleri kullanılarak, TGF-B oligodeoksinükleotidleri hemaglutine Japon virüsü (HVJ) lipozomları içine koyulmuş ve üretere girilerek retrograd yolla böbreğe enjekte edilmiştir. Bu metodun kullanımı renal interstisyel fibroblastlara gen transdüksiyonuna yol açmakta olup, oligodeoksinükleotidlerle tedavi edilen UUO'lu ratların hem TGF-B, hem de kollagen mRNA ları belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda immunhistokimyasal olarak lokalize edilen Tip I kollajen ve düz kas α --aktin ekspresyonunda azalma olduğu ve interstisyel fibrozisin tedavi ile belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır. Buna karşın, interstisyel makrofaj sayılarının tedavi ile değişmediği gösterilmiştir (30).

UUO'da obstrüksiyondan 1 gün önce başlanarak UUO'un 13 gün sonrasına kadar bir monoklonal antikor olan ve TGF-B' ya karşı gelişen ID11 uygulandığında, obstrükte böbrekte TGF-B de anlamlı bir azalma saptanmıştır. Buna, interstisyel volümde, kollagen içeriği (hidroksiprolin), tubuler apoptozis, proliferasyon ve tübüler atrofide azalmaların eşlik ettiği gösterilmiştir.(31)

c) NİTRİK OKSİT:

İnterstisyel fibrozis üzerine etkili farmakolojik ajanların yaygın bir özelliği NO üretimini arttırmalarıdır. Arginin ve ACE inhibitörlerinin UUO'da fibrotik yanıtı azalttığı

gösterilmiştir.(32,33). Arginin'in NO için direkt prekürsör olduğu, ACE inhibitörlerinin ise bradikinin üretimini stimüle ederek NO üretimini indirekt olarak arttırdıkları belirtilmiştir.(34).

UUO esnasında nitrik oksit sentetaz (NOS)'ın farmakolojik inhibisyonunun, interstisyel fibrozisi aşırı arttırmış olması da karşılaştırılabilir bir kanıt olarak ortaya çıkmaktadır (33).

4.5.2. BİLATERAL ÜRETERAL OBSTRÜKSİYONDA (BUO) HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER:

Bilateral obstrüksiyonlar unilateral obstrüksiyonlardan farklıdır. Renal kan akımı ilk 90 dakika bir artış gösterir ancak bu artış UUO kadar çarpıcı değildir. İkinci aşamada RBF'da unilateral obstrüksiyonda gözlenenden daha fazla bir düşüş gözlenir. Üreteral basınç ise ilk 4-5 saat aynı şekilde yükselir. Ancak unilateral obstrüksiyonda üreteral basınç düşmesine karşın bilateral obstrüksiyonda yüksek seyreder ve 24 saat sonra UOO'dan anlamlı olarak daha yüksektir. Vazoaaktif ajanların rolü sınırlıdır. Unilateral obstrüksiyonda preglomerüler vazodilatasyondan sonra postglomerüler vazokonstriksiyon, en sonunda da preglomerüler vazokonstriksiyon gözlenir. Buna karşılık bilateral obstrüksiyonda 3. faza geçiş olmaz ve preglomerüler vazokonstriksiyon gözlenmez. Bunun nedeni bir vazoaaktif ajan olan atrial natriüretik faktörün (ANP) UUO'da artmayıp, BUO'da artmasıdır. Artan ANP afferent arteriolde vazodilatasyon efferent arteriolde ise vazokonstriksiyon yaparak GFR'yi yükseltir. Ultrafiltrasyon artar ve tübüloglomerüler geri beslemeyi inhibe eder. Bunun sonucu BUO'da RBF azalmasına rağmen üreter içi basınç yüksek kalır. UUO'dan farklı olarak BUO'da kortikal kan akımı daha fazladır.

4.6. POSTOBSTRÜKTİF DİÜREZ VE KOMPANSANTRİS HİPERTROFİ:

4.6.1. POSTOBSTRÜKTİF DİÜREZ:

Postobstrüktif diürez, BUO veya soliter böbrekteki obstrüksiyonun giderilmesinden sonra oluşan belirgin poliüridir. Diürez; fizyolojik (üre, sodyum ya da su birikimine bağlı) ya da patolojik (konsantrasyon yeteneğinin bozulmasına ya da sodyum reabsorbsiyonuna bağlı) olarak sınıflandırılabilir.(35,36,37) Ek olarak, proximal tübül Tm (maximum glukoz tolerans hızı) aşılabılır ve bu durumda yüksek volümlü glukoz içeren sıvı replasmanı devam eden diürece bir iyatrojenik bir neden ekler.

Postobstrüktif diürez oluşturmaya en yatkın hastalar; kronik obstrüksiyon, ödem, konjestif

kalp yetmezliği, HT, azotemi ve bazen üremik ensefalopatidir.(37) Çoğu hastada mikst bir patern görülür. Konsantrasyon defektleri olabileceği gibi elektrolit ve non-elektrolid solüd diürezlerin ikisi de olabilir. Elektrolit kısmına sodyum, potasyum ve magnezyum kayıplarında artışla birlikte su ekskresyonunda artış eşlik eder. Non-elektrolid solüd diürece obstrüktif üropati esnasında biriken üre gibi osmotik olarak aktif ajanlar neden olur. Solüd diürez olurken artan endojen andiüretik hormon seviyelerine rağmen idrar konsantrasyon yeteneğinde azalma vardır.

İdrarın konsantre edilememesinden sorumlu mekanizmalar:

- 1.Kollektör tübülden azalmış üre reabsorbsiyonu ve henle kulpunun çıkan kısmından azalmış sodyum klorür reabsorbsiyonuna sekonder defektif bir meduller solüd gradient üretimi
- 2.Artmış meduller kan akımına sekonder solüd gradientin idame ettirilememesi
- 3.Distal nefrondaki solüd konsantrasyonu ve artmış kan akımına bağlı meduller gradientin bozulması. (38)

Obstürksiyonun açılmasından sonra postobstrüktif diürez çoğu hastada görülmez ve olanlarda da hızla normale dönen kısıtlı bir fizyolojik diürez periyodu vardır. İdrar çıkışı 200 ml/h'in üzerinde olan hastalar dikkatli izlenmelidir. Volümün arttığı periyodlarda idrar biriktirilerek diürez tipi tespit edilmelidir. Genellikle 24-48 saat içerisinde normale döner. Hasta uyanıktır ve özellikle diürez tamamen fizyolojik ise oral replasman tedavisi yeterlidir. Düşük idrar osmolaritesi ile birlikte diürez devam ederse muhtemelen konsantrasyon defekti vardır. Hastanın bilinci açıksa oral replasman ile tedavi edilebilir. Bununla beraber üre ve kreatinin seviyeleri yüksek kalmaya devam ederse sodyum içeren i.v. sıvılar verilmesi GFR'nin düzelmesini artırabilir.(39)

Postobstrüktif diürez için risk grupları üçe ayrılır:

Düşük risk grubu: Fizik muayene ve labaratuvar bulguları normal sınırlarda olan hastalardır. Obstrüksiyon kaldırıldıktan sonra 2 saat üst üste idrar çıkışı saatte 200 cc'nin üzerinde ise hasta izleme alınır.

Orta risk grubu: Öykü, fizik muayene veya laboratuvar bulguları hipervolemi veya azotemi ile uyumlu hastalar obstrüksiyon giderildikten sonra vital bulgular ve idrar çıkımı 2 saatlik aralarla izlenmelidir.

Yüksek risk grubu: Orta risk grubuna ek olarak mental konfüzyon olan hastalardır. Spot idrarda ozmolalite, sodyum ve potasyum bakılarak etiyoloji değerlendirilir. Hastanın vital bulguları ve idrar çıkımı saatlik izlenmelidir.

4.6.2. KOMPANSANTRİS BÜYÜME:

Kompansantris renal büyüme, hipertropik ve hiperplastik bir süreçtir. Obstrüksiyon olmayan böbreğin büyümesidir. Glomerül ve nefron sayısında artış olmaz, ancak proksimal tübüllerin uzunluğu artar. Yaş, obstrüksiyonun süresi, obstrüksiyonun derecesi kompansantris hipertrofiyi etkiler. İleri yaşlarda görülme olasılığı daha azdır. Bir mitojenik anabolik peptid olan insülin like growth factor-1 'in kompansantris hipertrofi gelişmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı cerrahlar obstrüksiyona müdahale için çocuk hastalarda kompansantris hipertrofinin gelişmesini kriter kabul ederler. Ancak deneysel çalışmalar kompansantris hipertrofi geliştiğinde obstrüke böbrekte geri dönüşümsüz hasar olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kompansantris hipertrofi gelişmesini beklemek bir risk olabilir.

4.7. ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARINDA TEDAVİ:

Üriner sistem obstrüksiyonun nedeni ve seviyesine göre tedavi endikasyonları aşağıda gösterilmektedir. Obstrüksiyonu giderme endikasyonları:

Unilateral obstrüksiyon	Bilateral obstrüksiyon
1. Analjezikle geçmeyen ağrı	1. UUO için olanlarla aynı veya,
2. İnatçı bulantı ve kusma	2. Yüksek üre ve kreatinin
3. Yüksek derecede obstrüksiyon	3. Üremik semptom ve bulgular
4. Ateş $\geq 101^{\circ}\text{F}$	4. Hiperkalemi

Obstrüksiyon giderilince, idrar enfeksiyon açısından analiz edilebilir. İlk idrar analizinin ardından kültür; duyarlılık testleri ve uygun antibiyotik tedavisi verilir. Böbreğe yerleştirilen üreter kateterinden koyu, pürülan bir sıvı geliyorsa, aynı kateterin yanından ikinci bir kateter yerleştirilmesi hem kateterlerin yanından hem de biri tıkanrsa bile diğerinden sürekli drenaj sağlama avantajı sağlayabilir.

Obstrüksiyonun akut fazı ortadan kalktıktan sonraki nihai tedavi yöntemi obstrüksiyonun nedenine bağlıdır. Bu tedavi yöntemleri; ekstrakorporeal şok dalga litotripsi, üreteroskopi ile litotripsi; endoskopik üreterotomiler; açık cerrahi prosedürler ve üreterolizis olarak sayılabilir. Bir renal üniteyi kurtarma kararı her bir renal ünitenin kendi fonksiyonunun doğru olarak de-

ğerlendirilmesi ile verilebilir. Bunun için ya nükleer görüntüleme teknikleri ya da direkt bilateral nefrostomi tüpleri, foley sonda ile birlikte tek nefrostomi tüpü drenajlarından split renal fonksiyonlar ölçülebilir. Bir renal ünitenin fonksiyonu total böbrek fonksiyonunun %10 ya da daha azı ise böbrek gözden çıkarılabilir. Hastanın genel böbrek fonksiyonu üroloğun nefrektomi kararını etkiler. Çünkü nefrektomi hastanın böbrek fonksiyonunu kalıcı hemodiyalize girmek zorunda bırakacak kadar azaltabilir. Böbreğin anatomik görüntüsü (Örneğin, çok ince parankim içeren bir su kesesi), hastanın yaşı ve genel sağlık durumu bir renal üniteyi kurtarma kararında ayrıca etkili olan faktörlerdir.

5. NÜKLEER GÖRÜNTÜLEME VE ÜRİNER SİSTEMİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Nükleer görüntüleme; renal parankim, toplayıcı sistem veya alt üriner sistem hastalığı olan olguların değerlendirilmesinde ve takiplerinde değerli tanısal ve fonksiyonel bilgi sağlar.

5.1. GÜNÜMÜZDE RENAL SİNTİGRAFİDE KULLANILAN RADYOAKTİF MADDELER:

1. Glomerüler yolla filtre olan ajanlar:

A. 99mTc dietilentriaminopenta-asetik asit (99mTc-DTPA)

B. 99mTc glukohptonat (99mTc-GHA)

2. Renal tubuler yolla sekrete olan ajanlar:

A. 99mTc merkptoasetiltriglisin (99mTc-MAG3)

B. İodohippurat (OIH) I-131 ya da I-123

3. Renal kortikal morfolojiyi değerlendiren ajanlar:

A. 99mTc-GHA

B. 99mTc dimerkaptosüksinik asid (99mTc-DMSA)

4. Sınıflandırılmayanlar:

A. Galyum sitrat Ga 67

B. 99mTc perteknetat (99mTc-TcO₄)

5. Böbrek naklinde kullanılan ajanlar:

A. 99mTc-MAG3

B. 99mTc-DTPA

C. 131I-OIH

D. 123I-OIH

5.2. BÖBREK PERFÜZYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Perfüzyonda kullanılacak ideal ajan abdominal aort, iliak damarlar ve böbreklerin kısa sürede vizüalize olmasını sağlamalıdır. İlk geçişte çok az elimine olan 99m-Tc ile işaretlenmiş bir ajan perfüzyon çalışmaları için idealdir. Böbrek perfüzyonunun değerlendirilmesinde ilk üç kategorideki ajanların birçoğu kullanılabilir.

Örneğin 99mTc-DTPA böbreklerden hızlı bir şekilde geçtiği için böbreklerde hızlı bir pik yapıp hemen temizlenir. 99mTc-DTPA glomerülde filtrasyon fraksiyonunun maksimumu kadar tutulur (her geçişin % 20'si). Bolusun böbreğe ani ve hızlı ulaşması kantitatif olarak iyi bir

perfüzyonu gösterir. Kantitatif bilgi aynı zamanda perfüzyonun değerlendirilmesinde, GFR tayininde ve renal allograft takibinde kullanılabilir.

5.3. RENAL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde rutin klirens yöntemleri ve sintigrafik yöntemler kullanılabilir. Böbrek patolojisi olan olgularda renal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde GFR ve efektif renal plazma akımı (ERPF) ölçümü için kullanılan rutin klerens yöntemlerinin test sırasında i.v. infüzyon, çok sayıda kan örneği, idrarın tam toplanması için mesane kateterizasyonu gibi birçok dezavantajları vardır. Sintigrafik yöntemle bu dezavantajlar ortadan kalkar. GFR kadınlarda 109 ± 13 ml/dk, erkeklerde 124 ± 26 ml/dk'dır.

İlk geçişte tamamına yakını böbreklerden atılan bir maddenin klirensi de yaklaşık olarak renal plazma akımına eşit olur. ERPF olarak tanımlanır. Normal erişkinlerde kadınlarda 534 ± 88 ml/dk, erkeklerde 636 ± 88 ml/dk'dır.

5.4. TEKNESYUM -99M DİETİLENTİRİAMİNOPENTA-ASETİK ASİT (TC-99M-DTPA):

Renal çalışmalarda kullanılan standart glomerüler filtrasyon ajanıdır. Enjekte edilen dozun %90'ı 24 saat içinde atılır. Göreceli olarak daha yüksek doz enjekte edildiğinden (15-20 mikroküri (mCi)) renal kan akımı, renal parankimal fonksiyon, üreter ve mesane çok iyi görüntülenir. Renal parankim, doku fazında (nefrogram) görüntülenir. Diüretik uygulaması sonrası obstrükte kollektör sistem görüntülenebilir. ^{99m}Tc perfüzyonun ölçülmesi ve GFR'nin hesaplanmasında iyi bir ajan olmakla beraber düşük ekstraksiyon özelliği (%20) nedeniyle kortikal patolojileri saptamada etkinliği daha azdır (40).

En yüksek glomerüller filtrasyon normalde injeksiyondan 3-4 dakika sonra olur. Tc-99m DTPA'nın ilk geçişteki ekstraksiyon fraksiyonu %20'dir (41). Aktif madde önce parankimde izlenir, aktivite toplayıcı sistemde genellikle 5. dakikada izlenir. Mesane aktivitesi genellikle 10. dakikada izlenir. Yarılanma süresi yaklaşık 15-20 dakikada gerçekleşir. Radyofarmosötik ajan böbrek tarafından tutulumu değişikliğe uğradığından hazırlandıktan sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır. Mesane duvarı 0.35, böbrek ise 0.014 rem/mCi dozda radyasyon alır.

5.5. DİÜRETİK RENOĞRAFİ:

Diüretik renogram dilate toplayıcı sistem değerlendirmesinde ekskretuar ürografiden daha fazla kullanılır hale gelmeye başlamıştır. Böylece rölatif olarak renal fonksiyonun ölçümünü sağlar ve temizlenme süresi saptanır. Radyasyon dozu ekskretuar ürografiye nazaran belirgin olarak düşüktür, ve kontrast madde nefrotoksitesi riski yoktur (42).

Obstruksiyonun değerlendirmesi için günümüzün radyofarmasötik ajan seçeneği Tc-99m-MAG3'tür, çünkü böbrekten Tc-99m-DTPA'dan daha etkin atılır, obstrukte böbreğe I131-OIH'den daha az radyasyon verir ve furosemide yanıt veren tübülün aynı kısmından ekskrete edilir (42,43).

Diüretik renogram sonuçları yorumlanırken hastanın böbrek fonksiyonu çok önemlidir. Renal obstruksiyonu saptamak için böbreklerin diüretik induksiyonu ile yeterli akım hızı oluşturabilme yeteneği hastanın kreatinin klirensine bağlıdır. Düşük kreatinin klirensi varlığında, yeterli bir akım hızı elde edebilmek için diüretik dozunu arttırmak ve yalancı negative sonuç olasılığını azaltmak gerekebilir.(44)

Geleneksel diüretik renogram, iv diretikten 20 dakika sonra radyofarmasötik ajan verilip görüntüler alınarak ve sonra toplayıcı sistemden yarılanma süresi (T 1/2) llerek yapılır.

T 1/2'yi birçok faktör etkileyebilir:

- 1) böbrek fonksiyonu ve böbrek maturite düzeyi,
- 2) toplayıcı sistemin kompliyansı,
- 3) toplayıcı sistemin hacmi,
- 4) hastanın hidrasyonu,
- 5) mesanede kateter olup olmaması,
- 6) radyofarmasötik ajan,
- 7) diüretik dozu

Radyofarmasötik ajanın renal pelvisten temizlenme T1/2'si 10 dakikanın altında olması genellikle normal kabul edilir; bazı uzmanlar ise 15 dakikanın altındaki T 1/2'yi normal sayarlar. 15 - 20 dakika arasındaki bir T 1/2 iki anlamlı olarak dikkate alınır; 20 dakikanın üzerindeki bir T 1/2 ise obstruksiyonu gösterir.

6. PARECOXİB:

6.1. NON-STEROİDAL ANTİ-İNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİD):

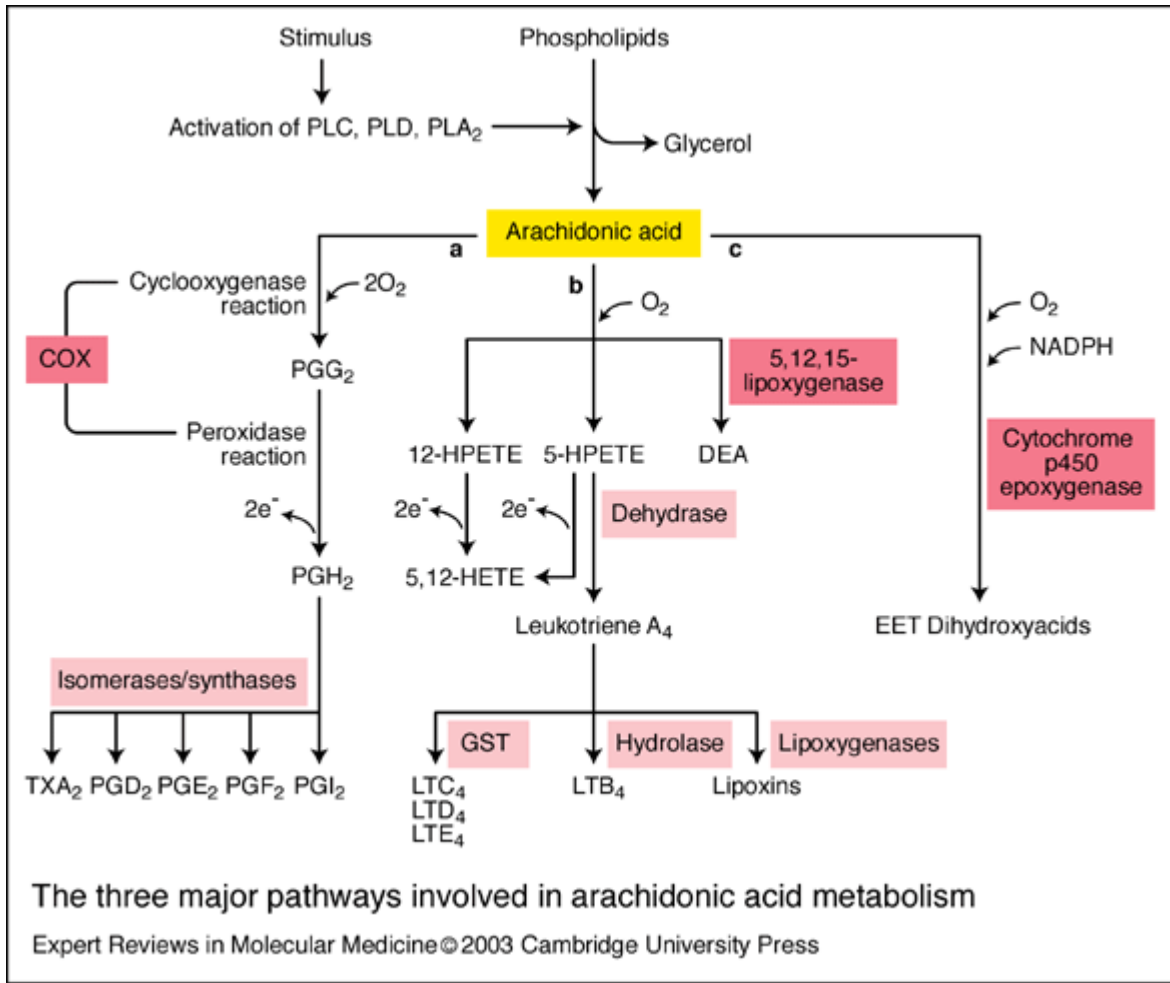
Non- steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİD), analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuar etkiye sahip ilaçlardır. ‘Non-steroidal’ terimi bu ilaçları benzer etkileri olan ve daha geniş etkisi olan steroidlerden ayırmak için kullanılır. NSAİD’lerin kullanımı yüzlerce yıl öncesinde salisilik asi içeren bitki özlerinin ağrı, enflamasyon ve ateş tedavisinde kullanılmasına dayanmaktadır.(45)

1899 yılında salisilik asitin asetillenmesiyle oluşan asetilsalisilik asit (Aspirin®) ilk non-steroidal antienflamatuar ilaç olarak kullanıma sunulmuştur.(46) Non-steroidal antienflamatuar ilaçlar terapötik etkinliklerini çeşitli biyoaktif lipidlerin oluşumuna neden olan araşidonik asit yolağındaki siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek göstermektedirler (45).

1988 yılında Needleman ve arkadaşları lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenmeyen ve deksametoksazon ile inhibe edilemeyen prostaglandin oluşumundan iki çeşit siklooksijenaz enzimini sorumlu tutmuşlardır. Bu enzimler; bazal prostaglandinlerin oluşumundan sorumlu olan COX-1 ve enflamasyon reaksiyonlarına aracılık eden indüklenebilir özellikteki COX-2 enzimleridir (46,47). Bu enzimler, Araşidonik asitten tromboxan ve prostoglandin sentezinde katalizör görevi görürler.

Birçok dokuda üretilmekte olan COX-1 enzimi, gastrik mukozanın devamlılığı, renal kan akımının düzenlenmesi ve platelet agregasyonu gibi olaylarda prostaglandinlerin oluşumunu sağlamaktadır.(47,48)

İndüklenebilir form olan COX-2 enzimi ise sitokinler, büyüme faktörleri, tümör geliştirici ajanlar, bakteriyel endotoksinler gibi proenflamatuvar uyaranlara cevaben enflamasyonlu hücrelerde indüklenmektedir (49). COX-2 enziminin bazal seviyede çok az olması ve patolojik durumlarda artması COX-2 enziminin kötü enzim olduğu yönünde değerlendirilmesine yol açmaktadır(46).



Şekil 1: Araşidonik Asit Metabolizması (www.expertreviews.org/fig001dfd.gif)

NSAİD'ler kimyasal yapılarına göre geniş bir şekilde sınıflandırılırlar. Aynı grup içindeki NSAİD'ler benzer özellik ve tolerabilite gösterirler.

En çok bilinen NSAİD'ler:

1. Salisilatlar: Aspirin, Amoksiptirin, Benorilat, Kolin magnezyum salisilat, Diflunisal, Fasilamin, Metil salisilat, Salisil salisilat (salsalat)

2. Arilalkanoik asitler: Diklofenak, Aseklfenak, Asemetazin, Bromfenak, Etodolak, İndometazin, Ketorolak, Nabumeton, Sulindak, Tolmetin

3. Arilpropiyonik asitler (profenler): İbuprofen, Karprofen, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Loksoprofen, Naproksen, Tiyaprofenik asit, Suprofen

4. Arilantranilik asitler (fenamik asitler): Mefenamik asit, Meklofenamik asit

5. Pirazolidin türevleri: Fenibütazon, Azapropazon, Metamizol, Oksifenbütazon

6. Oksikamlar: Piroksikam, Lornoksikam, Meloksikam, Tenoksikam

7. COX-2 İnhibitörleri: Selekoksisib, Etorikoksib, Lumirakoksib, Parekoksisib, Rofekoksib, Valdekoksisib

8. Sülfonanilidler: Nimesulid

9. Diğerleri: Likofelon, Omega-3 Yağ asitleri

NSAİD' lerin kullanım alanları:

NSAİD'ler, genellikle ağrı ve enflamasyonun olduğu yerdeki akut ve kronik durumun tedavisinde kullanılırlar.

Başlıca kullanım alanları:

- Romatoid artrit
- Osteoartrit
- İnflamatuvar artropatiler (örneğin: spondilit, psöriyatik artrit, Reiter's sendromu)
- Akut gut
- Dismenore
- Metastatik kemik ağrısı
- Baş ağrısı ve migren
- Ameliyat sonrası ağrı
- İltihaplanma ve doku zedelenmesi yüzünden oluşan hafiften orta dereceye kadar ağrılar
- Ateş
- Böbrek ağrısı

6.2. SİKLOOKSİJENAZ ENZİMİ (COX):

Siklooksijenaz enzimi (COX) ya da diğer adıyla prostaglandin endoperoksit H sentaz, membran bağımlı bifonksiyonel bir enzim olup siklooksijenasyon ve peroksidasyon olarak bilinen prostaglandinlerin (PG) ve tromboksanların (Tx) oluşumuyla sonuçlanan prostaglandin sentez yolağındaki ilk iki basamağı katalizlemektedir. İlk basamakta COX, hücresel fosfolipitlerden fosfolipaz A2 enzimi varlığında salınan ve bir yağ asiti olan araşidonik asiti siklize etmekte, araşidonik asite iki molekül oksijen katarak siklik hidroperoksit PGG₂'yi oluşturmaktadır. Ardından COX, PGG₂'yi PGH₂'ye redüklemektedir.(Şekil 1)

Biyosentezde yer alan PGH₂ dayanıksız bir endoperoksit olduğu için spesifik sentaz ve

izomerazlar tarafından PGE2, PGF2, PGD2,PGI2 (prostasiklin) TxA2'ye dönüştürülmektedir

Arasidonik asitin prostaglandinlere dönüşümünü sağlayan siklooksijenaz enziminin iki izoformu bulunmaktadır;

COX-1 ve COX-2 enzimi; siklooksijenaz aktif bölge yapısı, katalitik mekanizma, ürünler ve kinetik açıdan benzerlik gösterebilir, izoenzimler arasındaki iki yapısal fark bu iki izoenzimin farmakolojik ve biyolojik açıdan önemlerini ortaya koymaktadır.

Birçok dokuda konstitif olarak üretilen COX-1 enzimi fizyolojik olaylarda yer alan prostanooidlerin miktarını arttırmaktadır. Gastrointestinal kanalda prostasiklin ve PGE2 gastrik asit sekresyonunu azaltarak gastrik mukoza damarlarında vazodilatör etki göstermektedir. Ayrıca prostasiklin ve PGE2 koruyucu bariyer olarak görev yapan mukus ve duodenal bikarbonat üretimini stimüle etmektedir. Vazodilatör prostaglandinler (prostasiklin, PGE2 ve PGD2) böbrekte kan akışının düzenlenmesi, vasküler direncin azaltılması, böbrek kan damarlarının genişlemesi ve organ perfüzyonunun artırılmasında anahtar rol oynamaktadırlar. COX-1 enzimi beyindeki tüm nöronlarda özellikle ön beyinde bol miktarda bulunmaktadır. COX-1 enzimi fetal ve amniyotik hücrelerde üretilmekte ve hamileliğin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır. Aynı zamanda COX-1 enzimi hamileliğin erken safhalarında uterus epitelinde üretilmekte ve yumurtanın implantasyonu ve plasenta oluşumu için anjiyogenezis de önemli rol oynayabilmektedir (50). Plateletlerde üretilen COX-1 ise platelet agregasyonundan sorumlu tromboksanların oluşumunda anahtar rol oynamaktadır.

COX-2 enzimi ise, enflamasyonlu ve neoplastik dokularda üretilmekte, büyüme faktörleri, vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve sitokinler gibi proinflatuar ve mitojenik uyarılarla indüklenmektedir (51,52,53,54). Ayrıca makrofajlardaki COX-2 üretimi platelet aktive edici faktör (PAF) ve PGE2 tarafından da uyarılabilmektedir (50). COX-2 tarafından üretilen prostaglandinler enflamasyon reaksiyonlarında büyük rol oynayarak karakteristik enflamasyon belirtilerinin (kızarıklık, ağrı, ödem, ateş ve fonksiyon kaybı) oluşmasına yol açmaktadırlar (49).

İndüklenebilir ya da konstitif izoform olan COX-2 enziminin üreme, bağışıklık, renal fizyoloji, nörotransmisyon, kemik rezorpsiyonu ve pankreatik sekresyon, yara iyileşmesi gibi çeşitli biyolojik olaylarda spesifik fonksiyonları bulunmaktadır. (55)

NSAİD'lerle tedavinin en büyük yan etkisi, gastrointestinal rahatsızlık, ülser, kanama ve perforasyondur. NSAİD'lerle prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu, platelet disfonksiyonu

ve buna bağlı olarak kanamaya neden olmaktadır. NSAİD ile tedavi olan hastaların %5'in de sıvı tutulumu gibi renal yan etkiler de görölmüştür(56).

Selektif COX-2 inhibitörleri, COX-1 enzimini yarışmalı bir şekilde çok yüksek konsantrasyonda inhibe ederken, COX-2 enzimini zamana bağlı, yavaş, geri dönüşümlü, enzimle sıkıca bağlı kompleks olusturarak inhibe etmektedir (57).

Selektif COX-2 inhibitörü geliştirmek amacıyla DuP-697 ve NS-398 bileşik olarak ele alınmıştır. Bu bileşikler temel alınarak çeşitli COX-2 inhibitörü bileşikler (koksibler) sentez edilmiş ve sonuçta selekoksib (Celebrex®) 1998 yılında, rofekoksib (Vioxx®) 1999 yılında, valdekoksib (Bextra®) 2001 yılında klinik kullanıma girmiştir(57,58). Etilokoksib (Arcoxia) Avrupa İlaç Ajansı (The European Medicines Agency (EMA)) tarafından (59) onaylanmış, lumirakoksib (60) ve valdekoksibin enjektele ön ilaç formu olan Parekoksib (58) ise Gıda İlaç İdaresi (Food and Drug Administration (FDA)) tarafından hala onay beklemektedir.

Piyasaya sunulan COX-2 inhibitörlerinden; selekoksib ve rofekoksib 1. kuşak COX-2 inhibitörleri olarak sınıflandırılırken, valdekoksib, lumirakoksib ve etilokoksib 2. kuşak COX-2 inhibitörleri olarak sınıflandırılmaktadır.(61)

COX-2 inhibitörlerinin güvenlik profilini saptamak amacıyla **VIGOR** (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), **APPROVe** (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), **CLASS** (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study), **APC** (Adenoma Prevention with Celecoxib), **PreSAP** (The Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps Trial), **TARGET** (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial), **CABG-1 ve CABG-2** (Coronary Artery Bypass Graft Surgery) çalışmaları yapılmıştır.

VIGOR çalışması, gastrointestinal güvenlik profili amacıyla yapılmış olup kardiyovasküler yan etkilerinin ortaya çıkmasıyla 2002 yılında iskemik kalp hastalıklarında rofecoxib etiketlenmiştir. **APPROVe** çalışmasında rofecoxibin kolorektal polipleri önleyici etkisi araştırılmak istenmiş fakat uzun dönem kullanımında kalp krizi ve trombotik felçlerde artış saptanarak 2004 yılında rofecoxib piyasadan çekilmiştir (60,61,62,63,64,65,66).

CLASS çalışmasında celecoxibin gastrointestinal güvenlik profiline bakılmak amacıyla yapılmış ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olduğu saptanmıştır. Celecoxibin kardiyovasküler yan etki insidansını arttırmadığı tespit edilmiştir. **APC** çalışmasında, celecoxibin adenomları önleyici etkinliği araştırılmış ve çalışma sonunda kardiyovasküler yan etki insidansında herhangi bir artış olmadığı belirtilmiştir. **CLASS ve APC** çalışmaları sonucu

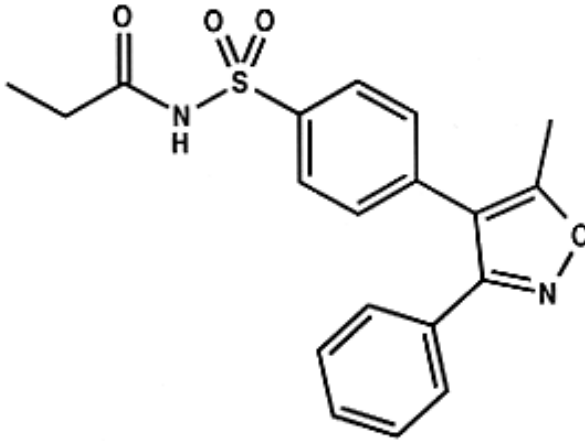
2005'te FDA celecoxibin piyasada kalmasına izin vermiştir. İlaç firmasından gastrointestinal ve kardiyovasküler risk taşıdığına dair uyarı konulmasını istemiştir (60,62,63,64,65,66).

TARGET çalışmasında, gastrointestinal yan etkinlik ve artrit üzerindeki terapötik etkinliği araştırılmıştır. Lumirocoxibin gastrointestinal yan etkisinin az olduğu saptanmış olup, kardiyovasküler olaylarda risk artışı olduğu ve bununla istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (60,62,66).

CABG-1 ve **CABG-2** çalışmalarında, koroner bypass cerrahisi sonrasında parecoxib tedavisini takiben oral valdecoxib tedavisi verilerek COX-2 inhibitörlerinin yan etki profiline bakılmıştır. Artmış trombotik risk durumlarında koksiblerin protrombotik etkilerinin olduğu belirtilmiştir (62,64).

Deneyisel çalışmalar, COX-2 enziminin prokarsinojenleri karsinojenlere dönüştürerek tümör büyüme ve gelişiminde yer aldığını, ayrıca selektif COX-2 inhibitörlerinin (koksibler) tümör büyümesini özellikle antianjiyojenik ve proapoptotik mekanizmalar başta olmak üzere çeşitli mekanizmalarla durdurmakta olduğunu göstermiştir. Büyük klinik çalışmalarda ise koksiblerin kolorektal kanserde kemopreventif etkisi olduğu bulunmuştur.(50)

6.3. PARECOXİB:



Şekil 2: Parecoxibin kimyasal yapısı: N-[[4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)phenyl]sulfonyl]propanamide (<http://www.pharmazeutische-zeitung.de>)

Parecoxib, valdekoksibin öncül ilacıdır. Klinik doz aralığında selektif bir COX-2 inhibitörüdür. Parecoxibin etkinliği dental, jinekolojik, ortopedik ve koroner arter bypass grefti

cerrahisinin ağrılarında klinik olarak ispatlanmıştır.

İlk analjezik etkisi 7-13 dk. arasında hissedilir ve klinik olarak anlamlı analjezi 23-29 dakika sonra gösterilmiştir. 40mg i.v-i.m uygulanım 2 saat sonra pik yapar.

40 mg lık dozun analjezik etkinliği 60 mg ketorolak im veya 30 mg iv ile karşılaştırılabilir. Tek doz uygulanım sonrası analjezi etkisi 6-12 saat sürer.

Klinik kullanımda, GİS yan etki bakımından plaseboya göre erezyonun benzer veya daha fazla olduğu, fakat NSAID'e göre çok daha az olduğu belirtilmektedir.

ABSORBSİYON:

Parekoksibin, tek dozuna maruz kalma sonrası ölçüm alanın altındaki plazma yoğunluğuna ulaşılan süre ve konsantrasyon pikinin ölçümüne bağlı olup bunlarla yaklaşık klinik doz aralığı ölçülür. 4 günlük iki kez 50mg i.v veya 20 mg i.m gün uygulanımla plazmada en yüksek konsantrasyona ulaşır. Tek dozluk 20 mg iv veya im uygulanım ile valdecoksibin maximum konsantrasyonu (Cmax) yaklaşık 30 dak ile 1 saat arasında sağlanır.

DAĞILIM:

Valdekoksibin i.v. uygulanım sonrası dağılım hacmi yaklaşık 55 lt/70 kg'dır. 80 mg/gün kullanıldığında plazma proteinlerine bağlanma %98 in üzerindedir. Valdekoksib eritrositler içinde geniş olarak parçalanır. Parekoksib'te böyle bir özellik yoktur.

METABOLİZMA:

Parekoksib in vivo ortamda hızlı ve tamamen valdecoksib ve propiyonik asite dönüşür ve plazma yarılanma ömrü yaklaşık 22 dakikadır. Valdekoksibin eliminasyonu karaciğerde sitokrom P450 3A4 ve CYP 2C9 isoenzimleri ve glukoronidasyon ile olur.

ELİMİNASYON:

Valdekoksib karaciğer yoluyla elimine edilir. %5 değişmeden idrar yoluyla atılır. Parekoksibin ise idrarda değişmeden atıldığını gösteren bir veri yoktur. Ancak eser miktarda feçeste bulunur. %70 i inaktif metabolitler olarak idrar yoluyla atılır. Valdecoksibin plazma klirensi 6 lt/h dir. Renal hasarın derecesi parekoksib için önemli değildir. Ciddi karaciğer yetmezliğinde maximum doz 40 mg olmalıdır.

KULLANIM DOZU:

Günlük terapötik doz 80 mg olup (yaşlılarda) herhangi bir toksisite görülmemiştir.

Parecoxib ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Aşağıda parecoxibin klinik kullanımıyla ilgili araştırmalara yer verilmektedir.

Barton ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada jinekolojik cerrahide parecoxibin intravenöz ketoralak kadar etkili olmasının yanı sıra 4 mg morfine üstün olduğu gösterilmiştir.(67)

Gan ve ark. laparoskopik kolesistektomilerde preoperatif parecoxibi takiben postoperatif oral valdecoxib kullanımının opioid ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir. Postoperatif 4. günde plasebo grubuna göre fentanilin morfin kümülatif dozu azalmış ve parecoxib/valdecoxib grubunda opioide bağlı yan etkiler daha az görülmüştür.(68)

Cheer ve ark. tarafından yapılan çalışmada dental ağrıda 20 mg. parecoxibin etkinliğinin ketoralac'a benzer olduğu ve plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Jinekolojik cerrahi sonrası parecoxibinin etkinliğinin morfine benzer olduğu belirtilmiş olup ortopedik cerrahi sonrasında analjezik etkinliğinin morfin ve ketoralac'tan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Yedi günlük parecoxib tedavisinin GİS yan etkileri ketoralac'tan daha az ve plasebo ile benzer olarak saptanmıştır. Bu bulgular parecoxibin dental, jinekolojik, ortopedik cerrahi sonrası ağrılarda etkin şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. (69)

Tanj ve ark. tarafından yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada parecoxibin majör jinekolojik cerrahi sonrası ağrı kontrolündeki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak; 1. gruba normal salin, 2. gruba 20 mg Parecoxib, 3. gruba 40 mg parecoxib verilerek hasta kontrollü analjezi skorlaması yapılmıştır. Sonuçta i.v. parecoxibin (20 veya 40 mg.) kullanılması alt abdominal cerrahi sonrası ağrı skorunu anlamlı şekilde azalttığı ve opioid kullanım gerekliliğini azalttığı belirtilmiştir.(70)

Malam ve ark. tarafından yapılan randomize, çift- kör, plasebo kontrollü çalışmada jinekolojik cerrahi sonra tek doz 40 mg parecoxib ile 6 ve 12 mg morfinin postoperatif ağrı kontrolündeki etkinliği araştırılmış olup ağrının değerlendirmesinde ağrı skalaları kullanılmıştır. Sonuç olarak parecoxibin etkinliğinin 12 mg morfine benzer olduğu ve bu etkinin 6 mg morfenden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Parecoxibin yan etki insidansının plaseboyla benzer olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular parecoxibin, laparatomik jinekolojik cerrahi sonrası klinik

ağrıyı azaltan morfin dozundan daha üstün olduğunu göstermişlerdir.(71)

Apfelbaum ve ark. tarafından yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmada bunionektomi sonrası postoperatif parecoxib dozunun birden fazla gün uygulamasının etkinliği araştırılmış olup hastalardan 1.gruba 40 mg. parecoxibi takiben 20 mg parecoxib, 2. gruba 40 mg. paracoxibi takiben plasebo, 3. gruba ise plaseboyu takiben plasebo tedavisi verilmiştir. Sonuç olarak bunionektomi sonrası analjezik ihtiyacının 1-3 gün olduğu ve birkaç gün parecoxib tedavisinin devam etmenin ağrı kontrolü açısından faydalı olacağı belirtilmiştir.(72)

Akritopoulos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ratlarda kemik fraktürü sonrası kısa zamanda uygulanan parecoxibin kemik iyileşmesinde uzun süreli etkinliği araştırılmıştır. Denekler iki gruba ayrılmış ve çalışma grubuna 7 gün parecoxib 1.06 mg/kg ve kontrol grubuna salin verilmiştir. Sol orta femur non-deplase middiafizal kırık oluşturulan ratlara cerrahi sonrası 28 ve 42. gün X-ray çekilmiş. Değerlendirme sonunda çalışma grubunda kemik iyileşmesinin az olduğu ve bunun istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak kemik iyileşmesinde parecoxibin uzun süreli kullanımda etkinliğinin olmadığı, fraktür sonrası yüksek doz ve kısa süreli verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. (73)

Soltesz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, histerektomi sonrası ağrı kontrollünde parecoxib ile metamizolün etkinliği karşılaştırılmış ve prospektif, randomize, çift-kör çalışmada genel anestezi altında vajinal histerektomi uygulanan 50 hasta iki gruba ayrılmıştır. 1. gruba intraoperatif 40 mg. parecoxib ve takiben 12 saatte bir 48 saat boyunca tedavi uygulanmış. 2. gruba metamizol intraoperatif 2,5 gr ve postop 6 saatte bir 1 gr olmak üzere 48 saat boyunca tedavi uygulanmış ve ağrı değerlendirilmesinde vizüel ağrı skalası kullanılmıştır. Sonuç olarak parecoxibin günde 2 kez kullanımının histerektomi sonrası ağrıyı gidermede; günde 4 gr metamizol uygulanmasından daha üstün olduğu saptanmıştır.(74.)

Mitsogiannis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ESWL sonrasında oluşan ağrının kontrollünde parecoxib ile fentanil sitrat tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış ve 58 hasta üzerinde yapılan çalışmada 30 hastaya fentanil sitrat, 28 hastaya parecoxib verilmiştir. Litotripsiden 10 dakika önce analjezik verilmiş ve görsel ağrı skalası kullanılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, BMI, taş boyutunda istatistiksel farklılık saptanmamış olup hastalara verilen şok dalga sayısı ve maksimum enerji seviyesinin benzer olduğu belirtilmiştir. Fentanil grubunda 27 hasta (%90), paracoxib grubunda 5 hastada (%17) ağrıda azalma saptanmıştır. Sonuç olarak ESWL sırasında

ağrının giderilmesinde fentanil sitratın, paracoxibten daha iyi olduğu belirtilmiştir.(75)

Tablov ve ark. tarafından yapılan jinekolojik cerrahi sonrası parecoxib ve profenid karşılaştırmalı çalışmada toplam 180 kişi çalışmaya alınmış ve gruplarda ağrı kontrolündeki kalite ve ilacın yan etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak parecoxibin analjezi sağlamada üstün olduğu ve klasik NSAİD'lerin yan etkilerinin, özellikle de bulantı kusmanın görülmediği belirtilmiştir.(76)

Sindhvananda ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada post apendektomi sonrası ağrı kontrolünde parecoxib ile tramadol'ün etkinliği araştırılmıştır. Genellikle komplike olmayan apendektomi sonrası orta derecede ağrı görülmekte ve hastanede kalma süreleri kısa olduğu belirtilmektedir. 50 hastayı kapsayan bu çalışmada, hastalar iki gruba ayrılmış ve randomize edilerek 1. gruba 40 mg i.v. Parecoxib, 2. gruba 50 mg i.v. tramadol verilmiştir. 12 saat sonra ve 24 saat sonra bir doz daha verilmiş olup ağrı skalası, sedasyon, bulantı ve kusma durumları değerlendirilmiştir. Operasyondan sonra 6, 12 ve 24 saat sonra değerlendirme yapılmıştır. Sonuç olarak parecoxibin, ağrı kontrolünde tramadolden daha iyi olduğu ve sedasyon etkisinin daha az olduğu belirtilmiştir.(77)

Koppert ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda ortopedik cerrahi sonrası parecoxib ve parasetamolün böbrek üzerindeki etkileri araştırılmış olup çalışma öncesinde kan ve idrar örnekleri, renal markerlar toplanmıştır. Femoral kemik cerrahisi sonrası 1. gruba (25 hasta) 1000 mg Parastemol, 2. gruba (25 hasta) 40 mg parecoxib, 3. gruba (25 hasta) salin verilmiş ve 3 gün süreyle tedavi uygulanmıştır. Parecoxib tedavisinin uygulanmasından 2 saat sonra kreatin klirensinde önemsiz azalma saptanmış bu azalma plasebo ve parasetamol grubunda da görülmüştür. Bütün tedavi rejimleri sonrasında sodyum potasyum ekskresyonun, idrar albumin, α -1 mikro globulin düzeylerinde geçici artışlar saptanmıştır. Ortopedik cerrahi sonrasında bütün hastalarda glomerüler ve tubuler renal fonksiyonlarda geçici azalma olabileceği belirtilmiştir. Gruplar arasında renal yan etkileri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak bu ilaçların uzun süreli kullanımında renal yan etkileri açısından hastaların devamlı takibe alınması önerilmiştir. (78)

7. GEREÇ VE YÖNTEM:

DENEY MODELİ:

Etik kurul onayı alındıktan sonra, akut komplet unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturulan rat böbreklerinde oluşan morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler üzerine selektif COX-2 inhibitörü olan parecoxib'in etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışma, ağırlıkları 220-250 gr olan 30 adet Sprague-Dawley cinsi, erkek rat kullanılarak yapıldı. Rat, iyi bilinen anatomisi, cerrahi işlemlere dayanıklılığı, temini ve bakımındaki kolaylık nedeniyle tercih edildi. Deney, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama merkezi'nde (DÜSAM) gerçekleştirildi. Hayvanların işlem öncesi ve sonrasında standart yem ve şehir şebeke suyu ile beslenmeleri sağlandı.

Anestezi için, Ketamin klorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul/Türkiye) 50 mg/kg dozda intramüsküler (im) verildi.

30 adet rat 10'arlı üç gruba ayrıldı:

- 1.grup;** kontrol grubu,
- 2. grup;** cerrahi grup,
- 3. grup;** cerrahi+ ilaç grubu olarak belirlendi.

Sintigrafik görüntüleme için Tc 99m DTPA'nın verilmesi için 19 G iv kanül kuyruk venine yerleştirildi.

Çalışma sonunda ratlar genel anestezi altındayken, yüksek doz ketamin klorür ile sakrifiye edildi.

DENEY PROTOKOLÜ:

GRUP 1: Kontrol grubu, 10 denek

- a)10 deneğin bazal Tc 99m DTPA sintigrafileri alındı.
- b) Deneklere orta hat cilt insizyonu yapıldı ve 4/0 ipekle sütüre edildi.
- c) Çalışma sonunda orta hat median kesiyle katlar geçilerek sağ ve sol nefrektomi yapıldı.
- d) Nefrektomi materyalleri %10 formaldehit solüsyonu içerisine konularak histopatolojik değerlendirmeye alındı.

GRUP 2: Cerrahi grup, 10 denek

- a) 10 deneğin bazal Tc 99m DTPA sintigrafileri alındı.

b) Deneklere orta hat median kesi yapılarak sol üreter bulundu. Distal üreter seviyesinde, üreter 5/0 ipekle ligature edildi. Karın ön duvarı 4/0 ipekle tek tek sütüre edilerek kapatıldı.

c) 21 gün sonra Tc 99m DTPA sintigrafileri alındı.

d) 21. günün sonunda, orta hat median kesiyle katlar geçilerek sağ ve sol nefrektomi yapıldı.

e) Nefrektomi materyalleri %10 formaldehit solüsyonu içerisine konularak histopatolojik değerlendirmeye alındı.

GRUP 3: Cerrahi + ilaç grubu, 10 denek

a) 10 deneğin bazal Tc 99m DTPA sintigrafileri alındı.

b) Deneklere orta hat median kesi yapılarak sol üreter bulundu. Distal üreter seviyesinde, üreter 5/0 ipekle ligature edildi. Karın ön duvarı 4/0 ipekle tek tek sütüre edilerek kapatıldı.

c) Deneklere 21 gün süreyle Parecoxib (dynastat, Phizer, Germany) 5mg/kg/gün i.m. verildi.

d) 21 gün sonra Tc 99m DTPA sintigrafileri alındı.

e) 21. günün sonunda, orta hat median kesiyle katlar geçilerek sağ ve sol nefrektomi yapıldı.

f) Nefrektomi materyalleri %10 formaldehit solüsyonları içerisine konularak histopatolojik değerlendirmeye alındı.

DTPA BÖBREK SİNTİGRAFİSİ:

Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Toshiba marka GCE-601 digital gamma (Tokyo-Japonya) kamera ve ona bağlı paralel delikli çok amaçlı kollimatör ve bunlara bağlı bilgisayarlar kullanılarak yapıldı.

Denekler, ketamin klorür ile uyutularak, çekim masasına posterior pozisyonda yatırılarak fiksasyonları sağlandı.

Deneklere 250–300 mikrocüri (μCi) teknesyum 99 dietilentriaminopenta-asetik asit (Tc 99m DTPA) insülin enjektöre alınarak 19 G i.v. kanül ile kateterize edilmiş kuyruk veninden hızlı verilmesini takiben 20 dakika süre ile renal sintigrafik görüntüler elde edildi. Sintigrafik çalışma sonunda her bir böbreğe ait kanlanma, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonları görsel ve sayısal bilgiler elde etmek için renogram (RE) ve glomerüler fonksiyon (GFR) paket programları kullanıldı. Sintigrafik veriler tablolar oluşturularak değerlendirildi.

PATOLOJİK DEĞERLENDİRME:

Böbreklerin herbirinden ikişer örnekleme yapıldı. Örnekler, %10'luk formol tespitinden sonra alkol, ksilol ve parafinde takip edildi. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler

lama alındı. Hematoksilen eozin (H&E), mason trikrom (MT) ve retikülin ile histokimyasal boyama yapıldı. Preperatlar Nikon marka ışık mikroskobunda değerlendirildi. Örneklerde glomerüller, tübüller, intertisyel alan ve damar yapıları incelendi.

Korteksde konjesyon, iltihabi reaksiyon, glomerüllerde bowman kapsül aralığı, kapiller yumakta konjesyon değerlendirilip derecelendirildi.

Tübüllerde, dilatasyon olup olmadığı varsa şiddeti değerlendirildi. Tübül lümeninde apse formasyonunun oluşup oluşmadığı ve şiddeti değerlendirildi. Tübül epitel hücrelerinde atrofi ve dejenerasyon bulguları değerlendirildi. Tübül bazal membranlarının kalınlığına bakıldı.

İntertisyumda iltihabi reaksiyonun şiddetine bakıldı. Retikülin boyama ile retikülin lif artışı, MT boyama ile fibrozis değerlendirildi.

Damarlarda patoloji olup olmadığı da incelendi.

Konjesyon değerlendirilirken, 10'luk büyütmede görülen damarların tamamı yada tamamına yakını kanla dolu ise +++, yarıya yakını konjesyone ise ++, 1-2 damar ise +, damarlarda kan yok ise - olarak derecelendirildi.

İltihap değerlendirmesinde, folikül oluşturan lenfosit oluşumu var ise +++, yoğun iltihap var folikül yok ise ++, orta derecede iltihap var ise +, çok az veya yok ise - olarak derecelendirildi.

Tübüllerdeki dilatasyon, mikrokistik görünüm var ise +, dilate tübüller birleşmiş, küçük kesecikler oluşturmuş ise ++, daha büyük kavern şeklinde dilatasyonlar oluşmuş ise +++ olarak değerlendirildi.

Dilate tübül lümenlerinde polimorf nüveli löksit birikimi (apse oluşumu), Böbrek tamamen apseleşmiş ise +++++, 10'luk büyütmede tübüllerin tamamına yakınında lümeni tam dolduruyorsa +++, Yarisında bu görüntü varsa ++, tek tük ise + olarak derecelendirildi.

Tübül epitelinde atrofi ve varsa dejenerasyonlar (epitelyum hücresinde stoplazmik şişme, vakuolleşme, nükleus kondansasyonu) incelendi.

Tübül bazal membran kalınlaşması retikülin ve MT ile değerlendirildi. Membranlarda kalınlaşma izlenmedi.

İntertisyumda iltihap ve konjesyon da aynı şekilde skorlandı.

Retikülin lif artışı ve fibrozis retikülin boyama ve MT ile değerlendirildi.

8. BULGULAR:

Ratlarda, akut komplet üreter obstrüksiyonu oluşturularak, obstrüksiyonun böbrek üzerindeki morfolojik ve fonksiyonel olumsuz etkilerini saptamak ve bu etkilerin spesifik COX-2 inhibitörü olan parecoxib tedavisi ile düzelip düzelmeyeceğini araştırmak amacıyla yapılan çalışmamızda aşağıdaki bulgular tespit edildi.

8.1.Sintigrafik bulgular:

Deneklere çekilen DTPA sintigrafisi sonuçları aşağıdaki tablolarda yer almaktadır.

	SAĞ BÖBREK GFR DEĞERLERİ				
DENEKLER	1.Grup bazal	2.Grup bazal	3.Grup bazal	2.Grup obstrüksiyondan 21 gün sonra	3.Grup obstrüksiyondan 21 gün sonra
1	40,6	40,3	38	92,2	48,8
2	33,5	41,1	31,6	105,4	33
3	31,05	22,7	25,9	33	28,2
4	19,8	46,1	21,7	58	26
5	4,8	40	20,7	59,8	44,4
6	19,5	28,5	18,8	109,4	31
7	62,3	5,0	18,7	2,2	44,4
8	75,1	32,9	28,5	108	61,5
9	22	61,6	24,9	165	59,8
10	13	32,2	21,6	109	23,5

Tablo:1. Sağ böbrek GFR değerleri

	SOL BÖBREK GFR DEĞERLERİ				
DENEKLER	1.Grup bazal	2.Grup bazal	3.Grup bazal	2.Grup obstrüksiyondan 21 gün sonra	3.Grup obstrüksiyondan 21 gün sonra
1	28,5	41	36,8	13,6	18,1
2	28,5	41,6	34,1	6,8	8,8
3	30	48,2	30,8	7	11,4
4	23	41,1	17,6	5,5	10,5
5	33,5	6,7	18,8	1,2	8
6	22,3	21,4	14	10,2	11,9
7	47,1	6,6	9,3	0,3	8
8	49,4	60,7	8,4	6	9,9
9	18	62,3	28	14	19,4
10	11,6	39,7	33,6	10	16,2

Tablo 2: Sol böbrek GFR değerleri

Deneklerde bazal ve obstrüksiyondan 21 gün sonra elde edilen GFR değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı.

2. Grup sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri 36.45, 2. grup obstrüksiyondan 21 gün sonraki sağ böbrek ortalama GFR değeri ise 98.80 olarak saptandı. Bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,007$ ve $P<0,05$). Sol üreter obstrüksiyonu sonrası sağ böbrek fonksiyonlarında artma olmaktadır. Bu durum sağ böbreğin kompensatris olarak fonksiyonunu arttırmasıyla açıklanmaktadır.

2. Grup sol böbrek bazal ortalama GFR değeri 41.05, obstrüksiyondan 21 gün sonraki sol böbrek ortalama GFR değeri ise 6.90 olarak saptandı. Bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,005$ ve $P<0,05$). Bu durum, sol üreter obstrüksiyonuyla oluşan hidronefroz ve parankimal hasar sonrası sol böbrek fonksiyonlarında azalma olmasıyla

açıklanmaktadır.

3. Grup sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri 23,3 iken, obstrüksiyondan 21 gün sonraki sağ böbrek ortalama GFR değeri ise 38,70 olarak saptandı. Bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,005$ ve $P<0,05$). Obstrüksiyon sonrasında sağ böbrekte ortalama GFR değerinin yüksek olması, sağ böbreğin kompensatris olarak fonksiyonunu arttırmasıyla açıklanabilir.

3. Grup sol böbrek bazal ortalama GFR değeri 23.40 olarak bulundu. Bu grupta obstrüksiyondan 21 gün sonraki sol böbrek ortalama GFR değeri 10.95 olarak saptandı. Bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,009$ ve $P<0,05$). Bu durum, sol üreter obstrüksiyonuyla oluşan hidronefroz ve parankimal hasar sonrası sol böbrek fonksiyonlarında azalma olmasıyla açıklanmaktadır.

Gruplar	Bazal median GFR değeri	Postobstrüksiyon 21. gün median GFR değeri	P değeri
2. grup sağ böbrek	36,45	98,8	0,007
2.grup sol böbrek	41,05	6,90	0,005
3.grup sağ böbrek	23,3	38,7	0,005
3.grup sol böbrek	23,4	10,95	0,009

Tablo 3: 2. ve 3. Grupta obstrüksiyondan önce ve obstrüksiyondan 21 gün sonraki sağ ve sol böbreğe ait ortalama GFR değerleri yer almaktadır.

2. Grup ve 3. Gruptaki sağ ve sol böbrek bazal ortalama GFR değeri ve obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki farkın değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bu durum aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

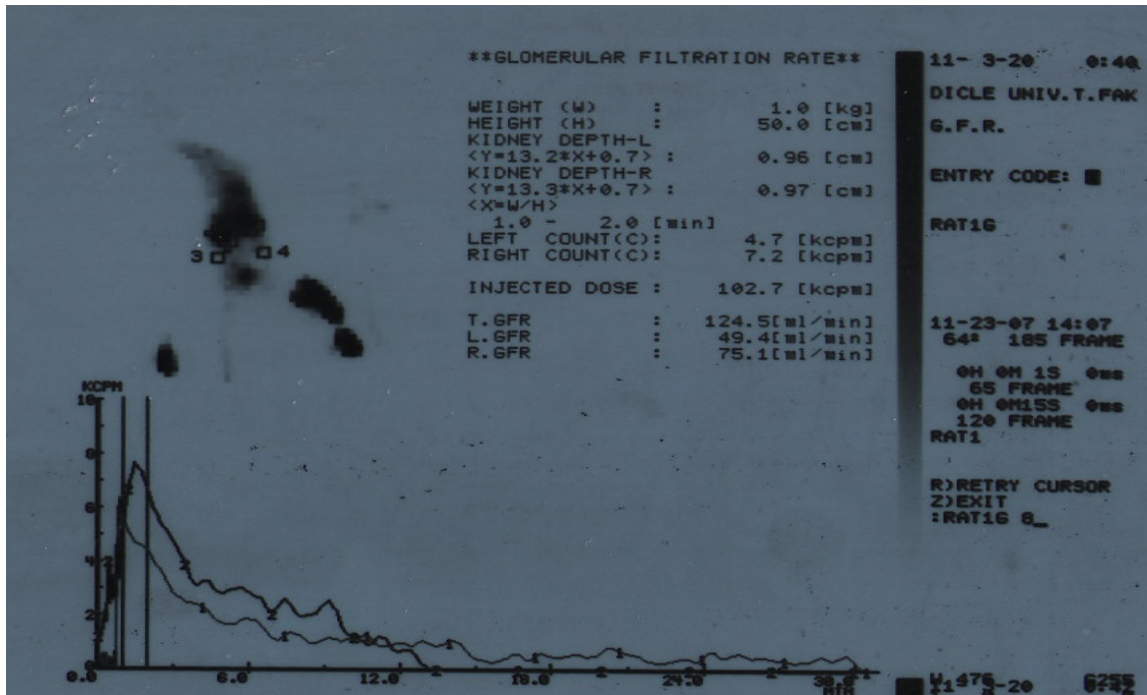
	Fark median değer	P değeri
2.Grup sol böbrek bazal median GFR değeri – 2.Grup sol böbrek postobstrüktif median GFR değeri	32,25	0,016
3.Grup sol böbrek bazal median GFR değeri – 3.Grup sol böbrek postobstrüktif median GFR değeri	9,70	
2.Grup sağ böbrek bazal median GFR değeri – 2.Grup sağ böbrek postobstrüktif median GFR değeri	58,1	0,059
3.Grup sağ böbrek bazal median GFR değeri – 3.Grup sağ böbrek postobstrüktif median GFR değeri	11,5	

Tablo 4: 2. Grup sağ ve sol böbrekte obstrüksiyondan önce ve sonraki median GFR değeri arasındaki fark ile 3. Grup sağ ve sol böbrekte obstrüksiyondan önce ve sonraki median GFR değeri arasındaki farkın istatistiksel olarak karşılaştırıldığı gösterilmektedir.

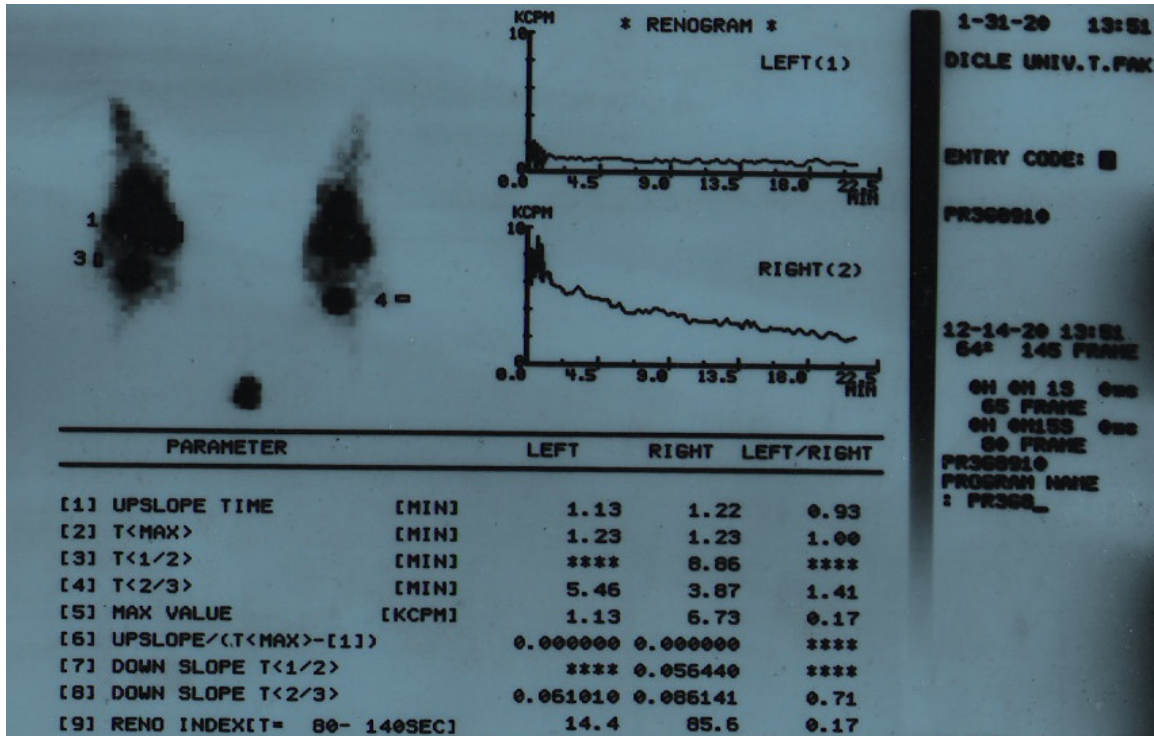
2.Grupta sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki fark 58,1 ve 3. Grup sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki fark 11,5 olarak saptandı. Bu farklar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($P=0.059$ ve $P>0.05$). 3. Grup ta farkın düşük çıkması istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, kontrlateral kompansatris hipertrofinin 2. Gruba göre daha az olması parecoxibin etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

2.Grupta sol böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki fark 32.25 ve 3. Grup sol böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki fark 9.70 olarak saptandı. Bu farklar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.016$ ve $P<0.05$).

3. Grupta farkın düşük (9.70) çıkması parecoxibin, obstrüksiyon sonrasında karşı böbrekte sınırlı kompansatris bir fonksiyon artışıyla birlikte, obstrükte böbrek fonksiyonlarına olumlu etkisinin olduğu şeklinde açıklandı.



Resim 1: Cerrahi işlem yapılmadan önce bir denekte çekilen DTPA sintigrafisinde bazal renogram eğrisi ve GFR değerleri



Resim 2: Sol üreter obstrüksiyonu sonrası parecoxib verilen deneğin 21 gün sonrasında çekilen DTPA sintigrafisine renogram eğrisi

8.2. Histopatolojik bulgular:

Grup1, grup 2 ve grup 3'te herbir ratta oluşan histopatolojik değişiklikler aşağıdaki tablolarda görülmektedir.

GRUP I SAĞ BÖBREK	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bowman aralığında genişleme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kortekste konjesyon	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Glomerülde konjesyon	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Kortekste inflamasyon	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Tübülde dilatasyon	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Tübülde abse	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epitelyum atrofisi	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Epitelhücrelerinde dejenerasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İntertisyel inflamasyon +konjes.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İntertisyel lif artışı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İnterstisyel fibrozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 1: 1. Grupta herbir ratta saptanan sağ böbrekteki histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesini gösteren tablo

GRUP I SOL BÖBREK	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bowman aralığında genişleme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kortekste konjesyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glomerülde konjesyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kortekste inflamasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tübülde dilatasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Tübülde abse	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epitelyum atrofisi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epitel hücrelerinde dejenerasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İntertisyel inflamasyon+konjes.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İntertisyel lif artışı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İnterstisyel fibrozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 2: 1. Grupta herbir ratta saptanan sol böbrekteki histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesini gösteren tablo

GRUP II SAĞ BÖBREK	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bowman aralığında genişleme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kortekste konjesyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glomerülde konjesyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kortekste inflamasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tübülde dilatasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tübülde abse	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epitelyum atrofi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epitel hücrelerinde dejenerasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İnterisyel inflamasyon+konjes.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İnterisyel lif artışı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İnterisyel fibrozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 3: 2. Grupta herbir ratta saptanan sağ böbrekteki histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesini gösteren tablo

GRUP II SOL BÖBREK	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bowman aralığında genişleme	+	-	+++	++	-	-	-	-	-	-
Kortekste konjesyon	+	+	+++	++	++	++	++	-	+	++
Glomerülde konjesyon	++	++	++++	+	++	++	+	+	+	+++
Kortekste inflamasyon	+++	++	+++	++	++	++	+	+	+	+
Tübülde dilatasyon	++	-	++++	++	+	++	-	++	+	-
Tübülde abse	+	+	++++	+	+	+	+	+	+	+
Epitelyum atrofi	+	+	++++	-	+	+	-	+	+	+
Epitel hücrelerinde dejenerasyon	+++	++	++++	++	+	++	++	+++	++	+++
İnterisyel inflamasyon + konjes.	++	+	++++	+	+	+++	+	+	+	+
İnterisyel lif artışı	+	+	++++	-	-	+	-	+	-	+
İnterisyel fibrozis	+	+	++++	-	-	+	-	+	-	+

Tablo 4: 2. Grupta herbir ratta saptanan sol böbrekteki histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesini gösteren tablo

GRUP III SAĞ BÖBREK	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bowman aralığında genişleme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kortekste konjesyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glomerülde konjesyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kortekste inflamasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tübülde dilatasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tübülde abse	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epitelyum atrofisi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epitel hücrelerinde dejenerasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İntertisyel inflamasyon + konjes.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İntertisyel lif artışı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İnterstisyel fibrozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 5: 3. Grupta herbir ratta saptanan sağ böbrekteki histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesini gösteren tablo

GRUP III SOL BÖBREK	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bowman aralığında genişleme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kortekste konjesyon	+	++	-	-	-	-	-	-	+	-
Glomerülde konjesyon	+	+++	++	+	+	-	-	-	+	-
Kortekste inflamasyon	+	++	+++	++	++	+	++	+	++	+
Tübülde dilatasyon	+	+++	+	+	++	+	-	-	+	+
Tübülde abse	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Epitelyum atrofisi	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
Epitel hücrelerinde dejenerasyon	++	+++	++	++	++	++	++	++	+++	++
İntertisyel inflamasyon + konjes.	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
İntertisyel lif artışı	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
İnterstisyel fibrozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 6: 3. Grupta herbir ratta saptanan sol böbrekteki histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesini gösteren tablo

1. Grupta sol böbrek, 2. ve 3. Grupta sağ böbrekte makroskopik ve mikroskopik olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. 1.Gruptaki bazı ratlarda sağ böbrekte kortekste konjesyon, glomerülde konjesyon, epitelyum atrofisi, kortekte inflamasyon ve tübülde dilatasyon bulguları saptandı. Bu değişiklikler sağ böbrekte, çalışma öncesinde muhtemelen mevcut olan bir obstrüksiyonu düşündürmektedir. 2.grupta sol böbrek (tablo 4) ile 3. Grup sol böbrekte (tablo 6) histopatolojik olarak değişiklikler mevcuttu. Değişiklikler -,+,++,+++,+++ şeklinde derecelendirildi. Bunlara istatistiksel olarak değerlendirme yapmak için puan verildi(- = 0, + =1, ++ =2, +++ =3, ++++ =4). Bu değişiklikler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Aşağıdaki tabloda histopatolojik değişikliklerin puan olarak ortalaması alınarak karşılaştırıldı.

HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER	2.GRUP SOL BÖBREK MEDİAN DEĞERLER	3.GRUP SOL BÖBREK MEDİAN DEĞERLER	P DEĞERİ
BOWMAN ARALIĞINDA GENİŞLEME	0	0	0,68
KORTEKSTE KONJESYON	2	0	0,005
GLOMERÜLDE KONJESYON	2	1	0,003
KORTEKSTE İNFLAMASYON	2	2	0,85
TÜBÜLDE DİLATASYON	1,5	1	0,377
TÜBÜLDE ABSE	1	1	0,317
EPİTELYUM ATROFİSİ	1	1	0,689
EPİTEL HÜCRESİNDE DEJENERASYON	2	2	0,530
İNTERTİSYEL İNFLAMASYON + KONJESYON	1	1	0,010
İNTERTİSYEL LİF ARTIŞI	1	0	0,066
İNTERTİSYEL FİBROZİS	1	0	0,005

Tablo 7: Histopatolojik değişikliklerin puan değerinden ortalaması alınarak Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılması.

Histopatolojik değerlendirmede kortekste konjesyon (P=0,005 ve P<0,05), Glomerülde konjesyon (P=0,003 ve P<0,05), intertisyal inflamasyon + konjesyon (P=0,010 ve P<0,05) ve intertisyal fibroziste (P=0,005 ve P<0,05) değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuç olarak parecoxib verilen grupta bu parametrelerde düzelme olduğu izlendi.

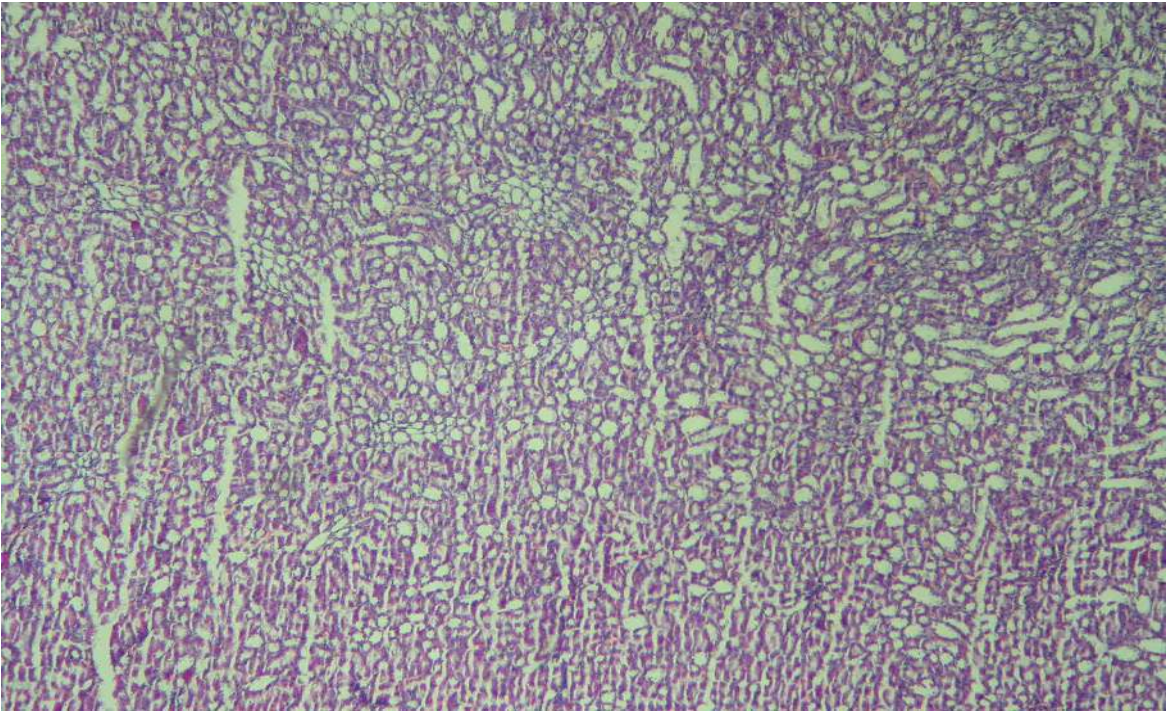
İntertisyel lif artışı ve tübülde dilatasyon parametrelerinde parecoxib alan grupta düzelme mevcuttu. Fakat bu düzelme oranı istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $P=0,066$ ve $P=0,317$). Bowman aralığında genişleme, kortekste inflamasyon, tübülde abse, epitelyum atrofi, epitelyum hücrelerinde dejenerasyon parametrelerinde parecoxib verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmadı. Aşağıdaki resimlerde histopatolojik değerlendirmeler yer almaktadır.



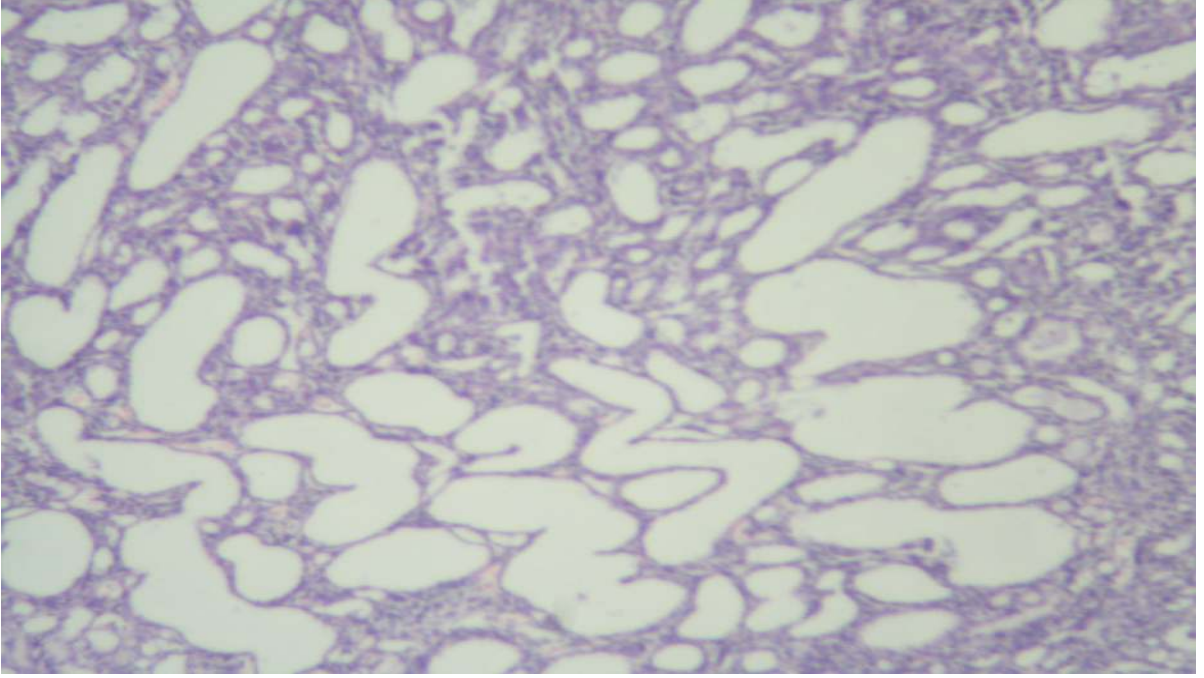
Resim4: 1.Grupta korteks ve medullası seçilen olağan görünümdeki böbreklerin makroskopik görüntüsü



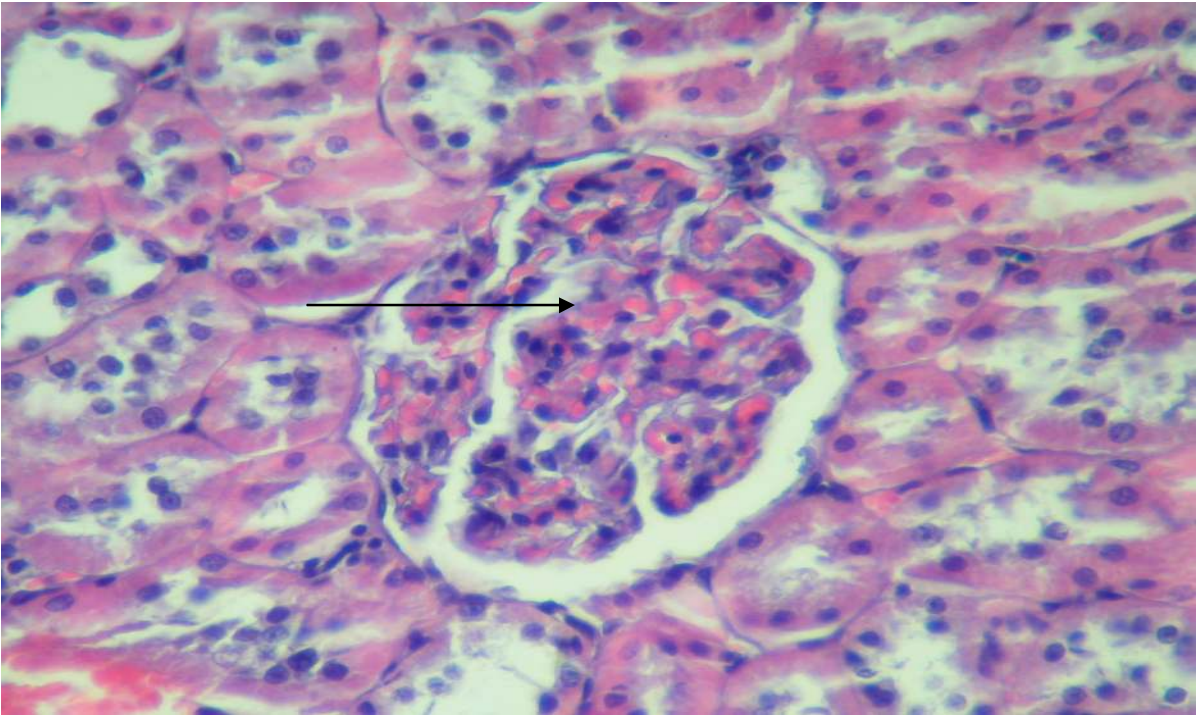
Resim 5: 2. Grupta sol üreter obstrüksiyonu sonucu makroskopik görünümde korteks incelmış, medulla izlenmiyor, böbrekler kistik hal almış ve lümenleri püy ile dolu



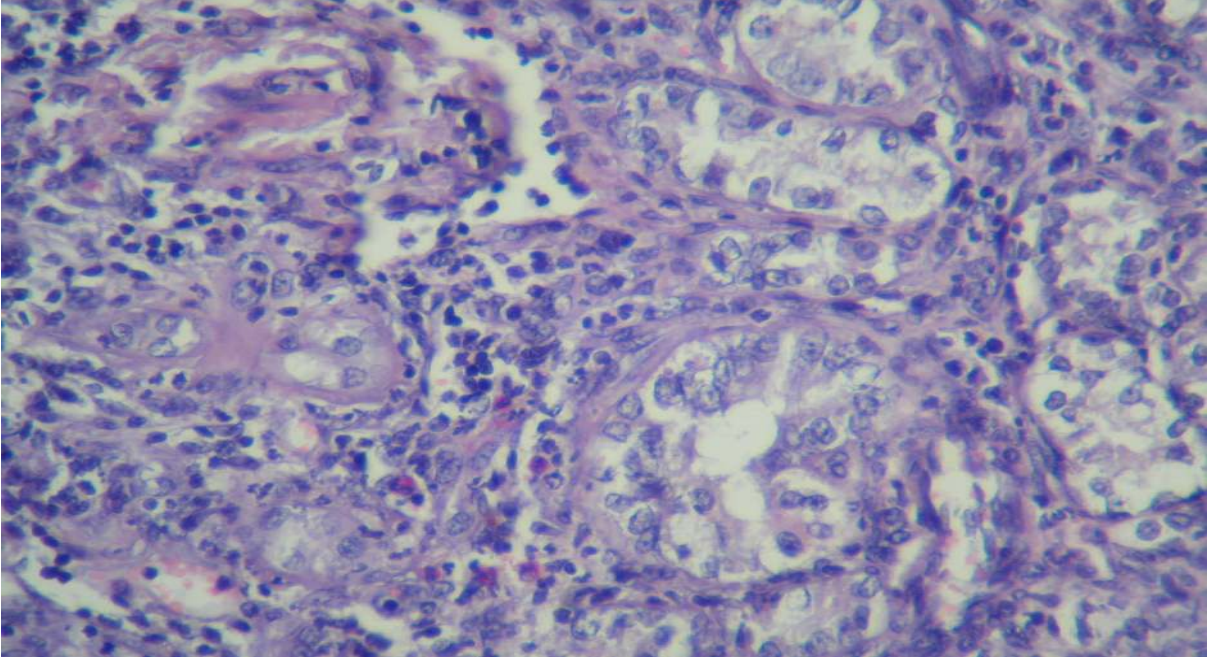
Resim 6: 100X H&E, 1. Grupta olağan görünümde proksimal, distal tübüller



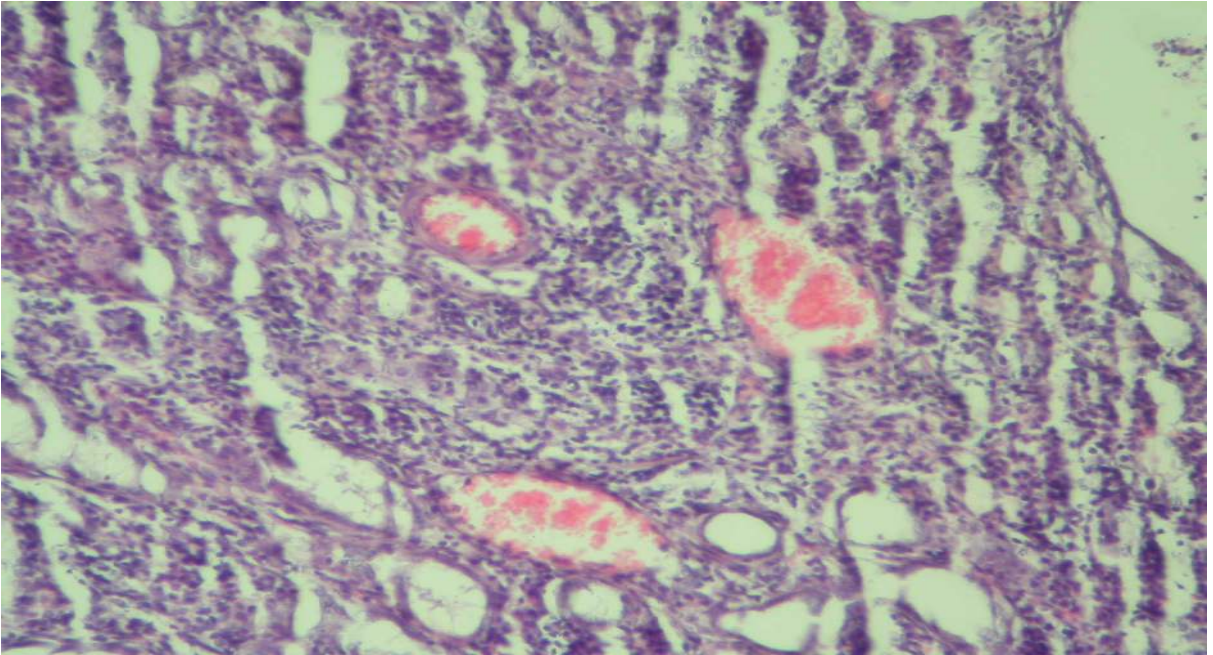
Resim 7: 100X H&E, sol üreter obstrüksiyonu sonrasında gelişen belirgin dilatasyon gösteren tübül yapıları



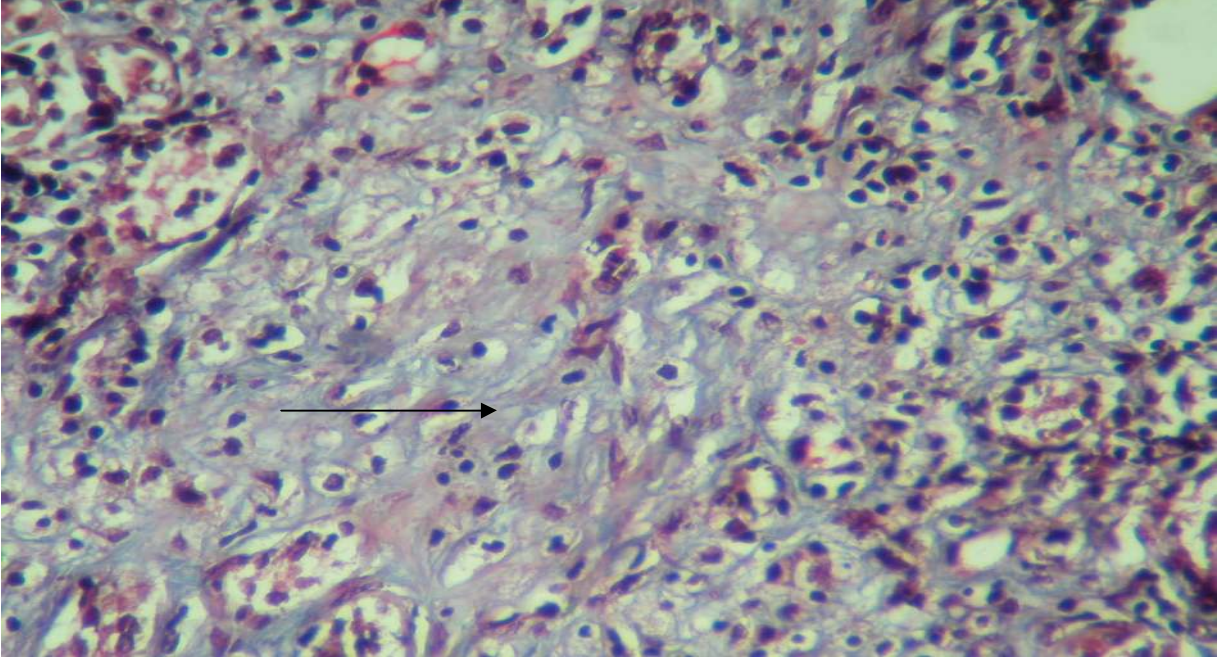
Resim 8 : .400 X H&E, sol üreter obstrüksiyonu sonrasında gelişen glomerül kapiller lümenlerinde konjesyon. Yukarıdaki resimde ok işaretiyle belirtilmiş.



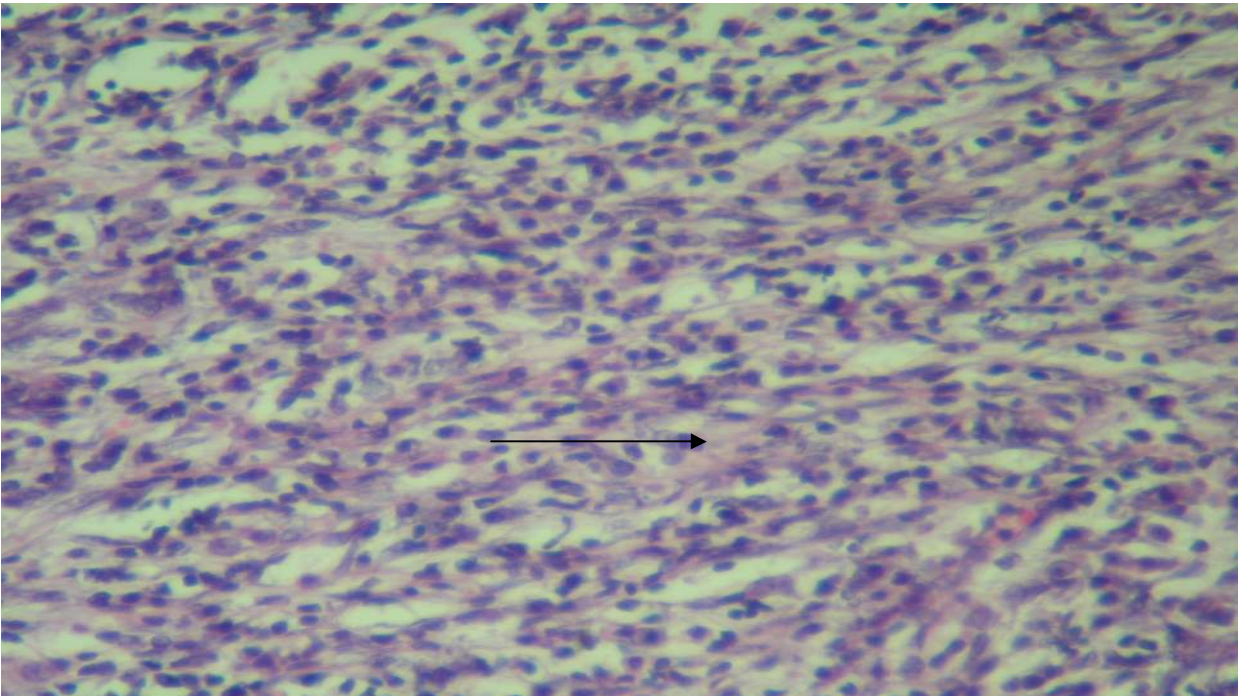
Resim9: 200X H&E, üreter obstrüksiyonu sonrasında parecoxib alan grupta glomerüllerde konjesyonun azalması.



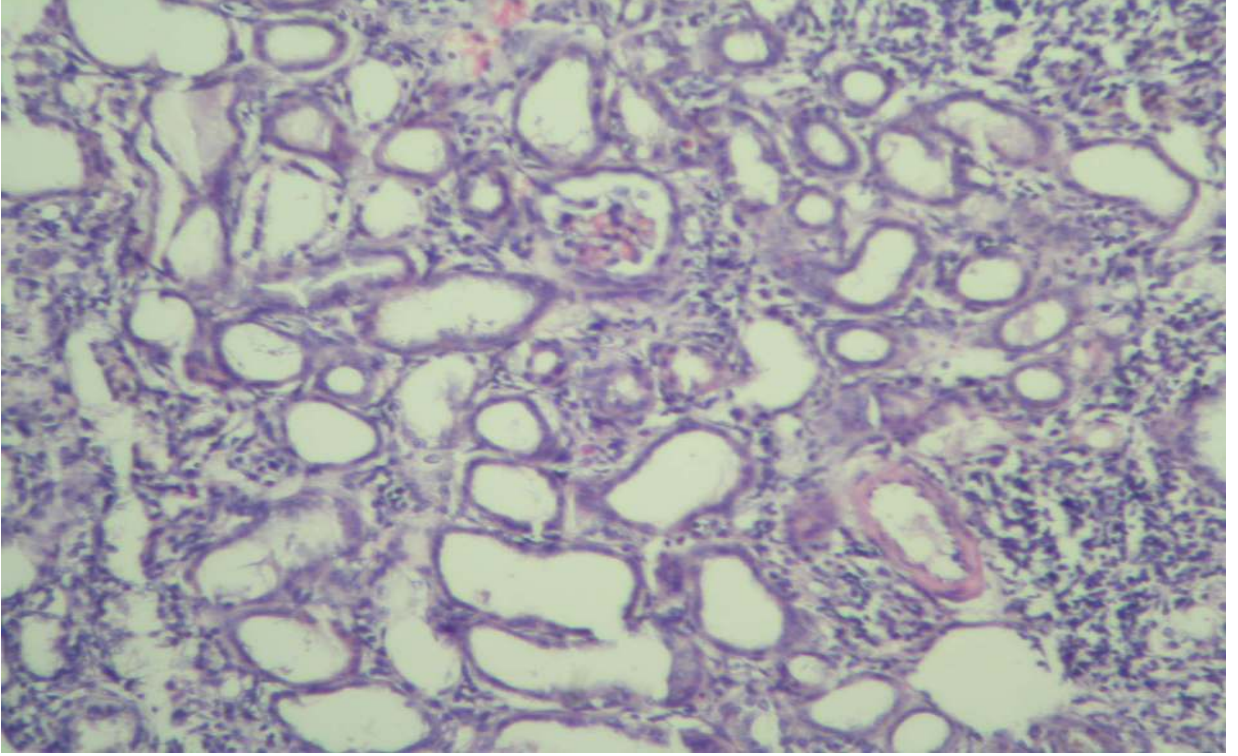
Resim 10: 200 X H&E, sol üreter obstrüksiyonu sonrasında gelişen intertisyel inflamasyon ve konjesyon.



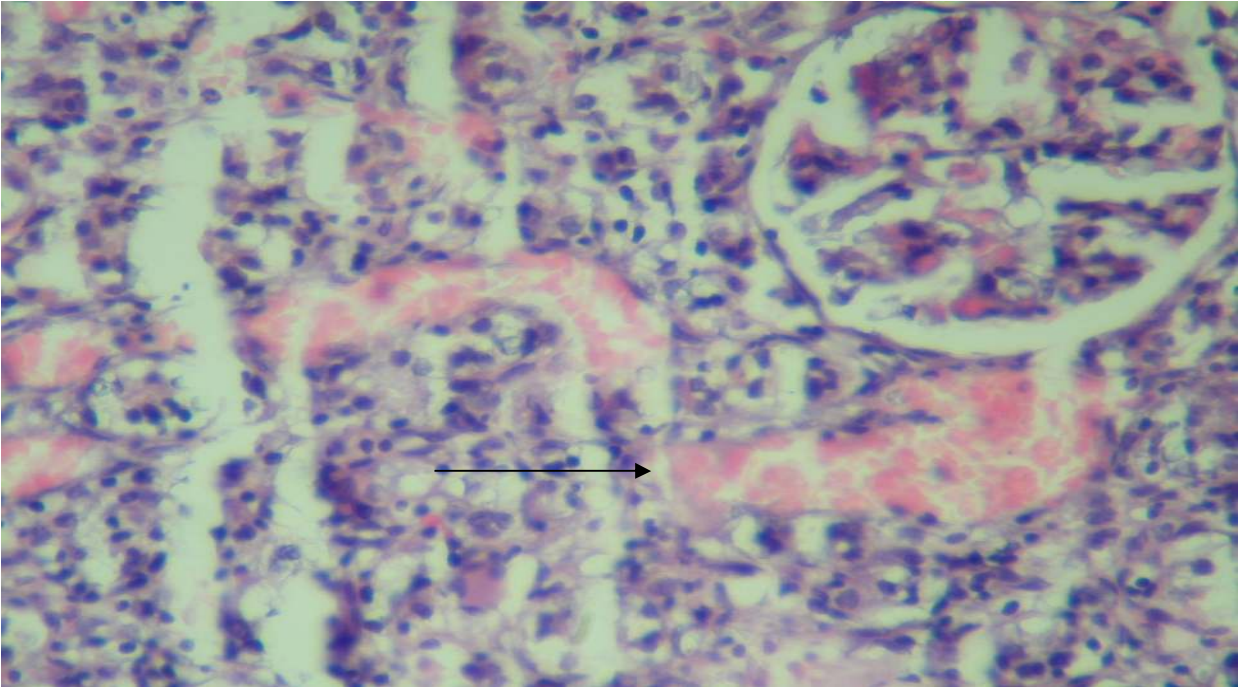
Resim 11: 400 X masontrikrom, sol üreter obstrüksiyonu sonrasında gelişen intertisyel fibrosis. Yukarıdaki resimde ok işaretiyle belirtilmiş.



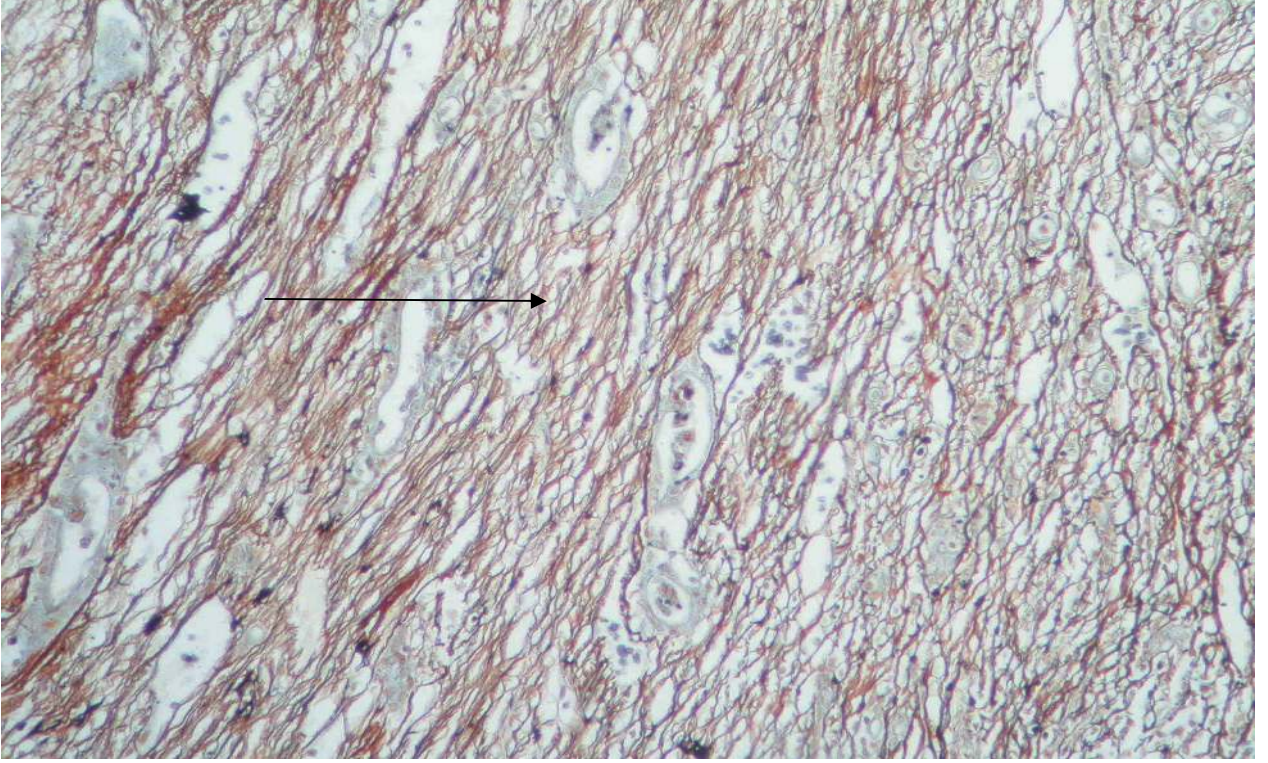
Resim 12: 200 X H&E, sol üreter obstrüksiyonu sonrasında gelişen intertisyel fibrosis. Yukarıdaki resimde ok işaretiyle belirtilmiş.



Resim13: 200 X H&E, üreter obstrüksiyonu sonrasında parecoxib alan grupta intertisyel fibrosiste azalma ve tübüllerde dilatasyon



Resim 14: 400 X H&E, sol üreter obstrüksiyonu sonrasında gelişen kortexte konjesyon. Yukarıdaki resimde ok işaretiyle belirtilmiş.



Resim15: 200 X Retikülin boyama, üreter obstrüksiyonu sonucu intertisyal retikülin lif artışı. Yukarıdaki resimde ok işaretiyle belirtilmiş.

9. TARTIŞMA:

Unilateral üreteral obstrüksiyon, çok sayıda klinik patolojiler sonucu ortaya çıkabilmektedir. Obstrüksiyon varlığında obstrüksiyonun giderilmesine rağmen böbrekte hasar gelişmesi söz konusudur. Obstrüksiyonun giderilmesinden sonra gelişen böbrek fonksiyon bozukluğuna sebep olan mekanizmalar tespit edilirse bu durum için kullanılacak farmakolojik ajanlar ile böbreğin zarar görmesini azaltabilir.

Postrenal obstrüksiyon sonrası artan basınç nedeniyle toplayıcı sistemde dilatasyon, intertisyel alanda fibroblast aktivitesinin artması, mononükleer hücre artışı, makrofaj sayısında artış nedeniyle hücrelerde enflamatuar süreç başlar. Serbest oksijen radikallerin oluşumu, sitokinlerin salınımı sonrasında başlayan ve günümüzde tam aydınlatılamamış olaylar zincirini takiben hücrelerde apoptozis ve intertisyel fibrozis yoluyla nefron kaybı oluşmaktadır. Bu aşamalarda yapılacak bir müdahale nefron hasarının ilerlemesini önleyebilir. Bununla ilgili literatürde çeşitli çalışmalar vardır. Sitokinler, büyüme faktörleri, bakteriyel endotoksinler gibi proenflamatuar uyaranlara cevaben enflamasyonlu hücrelerde COX-2 üretimi indüklenmektedir. Ayrıca makrofajlardaki COX-2 üretimi platelet aktive edici faktör (PAF) ve PGE2 tarafından da uyarılabilmektedir. Böbrekte nefron hasarı sonrasında mitotik aktiviteleri olmadığından nefronlar sayılarını arttıramazlar. Bundan dolayı enflamatuar süreçte yapılacak bir müdahale ile irreversibl nefron hasarını önlemek mümkün olabilecektir. COX-2 inhibisyonu enflamatuar süreçte sitokinlerin etkisini, fibrozis ve apoptotik olayları önleyerek nefron hasarını azaltabilir. Bu ilke ile yaptığımız çalışmada obstrüksiyon sonrası böbrekte oluşan morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler üzerine parecoxib tedavisinin etkinliği incelendi.

Postrenal obstrüksiyon sonrası 21 gün parecoxib tedavisi ile böbrek korteksinde konjesyon, glomerülde konjesyon, intertisyel inflamasyon + konjesyon, intertisyel fibrozis, intertisyel lif artışı, tübülde dilatasyon parametrelerinde azalma olduğu ve dolayısıyla böbrek hasarının azaldığı görüldü. Burada en önemli etki, intertisyel fibrozisin önlenmesidir. Bowman aralığında genişleme, kortekste inflamasyon, tübülde abse, epitelyum atrofisi, epitelyum hücrelerinde dejenerasyon gibi parametrelerde parecoxib verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı. Çalışmada apoptotik boyama yapamadığımızdan dolayı parecoxibin apoptozis önleyip önleyemediğini gösteremedik. Denek sayılarının artırılması ile yapılacak benzer çalışmalarda bizim çalışmamıza ilaveten apoptotik boyama yapılmasının, selektif COX-2 inhibitörlerinin etkinliğini değerlendirmek açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Histopatolojik bulgulara ek olarak sintigrafik olarak Parecoxib verilen grupta böbrek fonksiyon kaybının az olduğu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Miyajima ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada UUO yapılan farelere 2 hafta süreyle COX-2 inhibitörü olan Etodolak 10 mg/kg verilerek renal tübüler hasar ve intertisyel fibrozis üzerindeki etkileri araştırılmış ve obstrükte böbrekte, doku PGE2 yapımı, TGF-B düzeyi, tubuler apoptozis ve intertisyel fibrozisin arttığı saptanmıştır. Etodolak tedavisi verilen grupta doku PGE2 yapımı, TGF-B konsantrasyonu, tubuler apoptozis ve intertisyel fibrozisin belirgin şekilde azaldığı saptanmış olup Etodolak'ın UUO'a bağlı renal hasarı önleme açısından umut verici bir ajan olduğu belirtilmiştir (79). Bizim çalışmamızda COX-2 selektivitesi daha yüksek olan parecoxib kullanıldı. Sonuç olarak, Miyajima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde obstrükte böbrekte intertisyel fibrozisin azaldığını saptadık. Ek olarak parecoxibin böbrek fonksiyonları üzerindeki olumlu etkisi sintigrafik olarak ta gösterildi.

Ratlarda UUO'da TGF-B antikorunun tubuler apoptozis üzerine olan iyileştirici etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada operasyondan bir gün önce başlamak üzere 14 gün ID11 (TGF-B'ye karşı gelişen monoklonal antikor) verilmiştir. Bu çalışmada, obstrükte böbrekte TGF-B, tubuler apoptozis ile fibrozisin arttığı ve iNOS'un azaldığı saptanmıştır. Yapılan ID11 tedavisi ile doku TGF-B konsantrasyonunun, tubuler apoptozis ve fibrozisin azaldığı saptanmış olup bu tedavi ile tubuler proliferasyonda artma olduğu gösterilmiştir. Bu veriler ID11 tedavisi ile UUO'da böbrekte oluşan hasarın önlenebileceği bildirilmiştir (31).

Öztürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada soliter böbrekli ratlarda akut komplet UUO sonrası Celecoxib ve Piroxicam tedavisinin böbreği koruyucu etkinliği araştırılmıştır. Obstrüksiyondan 24 saat sonra yapılan değerlendirmede; tedavi verilmeyen grupta kortikal dokuda çok fazla yoğunlukta makrofaj, tubuler epitelde dejenerasyon ve bowman boşluğunda genişleme, Celecoxib ve Piroxicam verilen grupta ise makrofaj yoğunluğunda azalma tespit edildiği bildirilmiştir. Celecoxib alan grupta üre ve kreatinin değerlerindeki düşüş ve idrar miktarındaki artma diğer gruplara göre daha fazla saptanmıştır. Bu çalışmayla celecoxib ve piroxicamın obstrüksiyondan sonra 24 saat içinde renal fonksiyonları koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Celecoxibin postobstrüktif rat böbreğinde fonksiyonları korumada Piroxicam'dan daha önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir.(80)

Chevalier ve ark. tarafından 5 gün süreyle UUO oluşturulmuş ratlarda EGF'nin koruyucu etkinliğini araştıran bir çalışmada neonatal ratlar iki gruba ayrılarak; bir gruba salin, diğer gruba

7 gün süreyle 0,1mg/kg EGF verilmiştir. 28 günlük takibin sonunda yapılan değerlendirmede UUO'a maruz kalan ratlarda glomerüler maturasyonun geciktiği, exojen verilen EGF'nin glomerül sayısına etki etmediği, fakat terminal maturasyonun hızlandığı bildirilmiştir. Exojen EGF'nin obstrükte böbrekte apoptozisi ve tübüler atrofiyi azalttığı belirtilmiştir.(81)

Miyajima ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada UUO oluşturulmuş ratlarda anti-alerjik bir ajan olan N-antranilic acid (tranilast) operasyondan bir gün önce başlayarak postoperative dönemde 14 gün boyunca 150mg/kg verilmiş ve Tranilast'ın kontrol grubuna göre dokuda tubuler apoptozisi azalttığı ve tubuler proliferasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, UUO'da renal tubuler hasarı önleme açısından Tranilast'ın önemli bir ajan olduğunu göstermektedir.(82)

Norregaard ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ratlarda BUO (bilateral ureter obstrüksiyonu) sonrası artmış renal pelvik basınç üzerine parecoxibin etkinliği araştırılmıştır. Obstrüksiyondan 24 saat sonra immunhistokimyasal ve histopatolojik değerlendirme yapılarak obstrüksiyon sonrası COX-2 mRNA ve PGE2 ekspresyonunu arttığı saptanmıştır. Parecoxib tedavisi ile COX-2 aktivitesin ve pelvik basıncın azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada Parecoxib ile renal hasarın önlenileceği belirtilmektedir.(83)

Sun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada UUO sonrası mTOR kinaz inhibitörü olan Rapamisin tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. UUO'da artan intertisyel fibrozis ve yükselmiş CTGF mRNA (connective tissue growth factor mRNA) ekspresyonuna karşın Rapamisin (0,04mg/kg/gün) tedavisi verilerek 14 günün sonunda değerlendirme yapılmıştır. Rapamisin alan grupta CTGF mRNA ekspresyonunun ve renal intertisyel fibrozisin azaldığı gösterilmiş olup bu bulgular; UUO'da renal hasarın önlenmesinde Rapamisin tedavisinin etkili olabileceğini göstermektedir.(84)

Aslan ve ark. tarafından UUO oluşturulan ratlarda pentoksifilin ve diklofenak sodyumun etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarında gruplara plasebo, Pentoksifilin(PTX), diklofenak sodyum (DİS), pentoksifilin + diklofenak sodyum verilerek deneklerin DTPA sintigrafileri alınmış, doku thiobarbituric acid reaktif substances (TBARS) ve PGE2 düzeylerine bakılarak bazal değerleri kaydedilmiştir. TBARS doku serbest oksijen radikallerini gösteren bir markerdir. 24 saat sonra yapılan değerlendirmede UUO'da DTPA uptake'in azaldığı, ipsilateral hipofonksiyon ve kontrateral hiperfonksiyon görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum artmış PGE2 ve TBARS ile ilişkilidir. Pentoksifilinin ipsilateral serbest oksijen radikallerini azalttığı ve böbrek üzerine

olumlu etkisinin bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hiçbir tedavi grubunda DTPA uptake'inde artma saptanmadığı ve PGE2 üretimi üzerinde sadece diklofenak sodyumun etkili olduğu bildirilmiştir. Diklofenak sodyumun kontralateral böbrekte olumsuz etkisinin olduğu belirlenmiştir. UUO'da artmış TBARS seviyeleri üzerine sadece Pentoksifilin etkili bulunduğu belirtilmiştir (85).

Sonuç olarak, UUO sonrası böbrek hasarının önlenmesinde yapılan çalışmalarda çeşitli ajanlar önerilmesine rağmen standardize olmuş bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Bunun nedeni böbrek hasarı nedenin tam olarak ortaya konulamamış olması ve çalışmaların hala deneysel aşamada olması olarak açıklanabilir. Yapılacak çalışmaların, bir sonraki çalışmaya ışık tutması önemlidir. Bizim çalışmamızda obstrükte böbrekte fonksiyon kaybının azalmasında parecoxibin hem histopatolojik olarak hemde sintigrafik olarak olumlu etkilerini saptadık. Dolayısıyla klinik olarak üriner obstrüksiyonla karşılaşılan durumlarda obstrüksiyonun daha fazla fonksiyon kaybına neden olmaması için ve obstrüksiyon giderilene dek parecoxib tedavisinin kullanılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

10. SONUÇLAR:

Sintigrafik değerlendirme sonucunda; parecoxib verilen grupta obstrüksiyon sonrası, parecoxib verilmeyen gruba göre böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğu tespit edildi. Bu durum, 2. Grupta sol böbrek bazal ve obstrüksiyon sonrası ortalama GFR değerleri arasındaki fark (32,50) ile 3. Grupta sol böbrek bazal ve obstrüksiyon sonrası ortalama GFR değeri arasındaki farkın (9,70) Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı çıkmasıyla tespit edilmiştir. ($P=0,006$ ve $P<0,05$)

2.Grupta sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki fark 58,1 ve 3. Grup sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki fark 11,5 olarak saptandı. Bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($P=0.059$ ve $P>0.05$). Buna rağmen, 3. Grup ta farkın düşük çıkması ve kontrlateral kompansatris hipertrofinin 2. Gruba göre daha az olmasının parecoxibin etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Histopatolojik değerlendirme sonucunda; 1.grup sağ ve sol böbrek, 2. Grup sağ böbrek, 3.grup sağ böbrekte anlamlı olarak makroskobik ve mikroskobik bir değişiklik saptanmadı. 2.grup sol böbrek ile 3. Grup sol böbrekte histopatolojik değişiklikler mevcuttu. Bu değişikliklerin derecesine puan verilerek, bu puanlar Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Sonuçlar, aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER	2.GRUP SOL BÖBREK MEDİAN DEĞERLER	3.GRUP SOL BÖBREK MEDİAN DEĞERLER	P DEĞERİ
BOWMAN ARALIĞINDA GENİŞLEME	0	0	0,68
KORTEKSTE KONJESYON	2	0	0,005
GLOMERÜLDE KONJESYON	2	1	0,003
KORTEKSTE İNFLAMASYON	2	2	0,85
TÜBÜLDE DİLATASYON	1,5	1	0,377
TÜBÜLDE ABSE	1	1	0,317
EPİTELYUM ATROFİSİ	1	1	0,689
EPİTEL HÜCRESİNDE DEJENERASYON	2	2	0,530
İNTERTİSYEL İNFLAMASYON + KONJESYON	1	1	0,010
İNTERTİSYEL LİF ARTIŞI	1	0	0,066
İNTERTİSYEL FİBROZİS	1	0	0,005

Tablo 1: Histopatolojik değişiklikleri puan değerinden ortalaması alınarak Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılması.

Değerlendirmede; kortekste konjesyon ($P=0,005$ ve $P<0,05$), Glomerülde konjesyon ($P=0,003$ ve $P<0,05$), intertisyel inflamasyon + konjesyon ($P=0,010$ ve $P<0,05$) ve intertisyel fibrozis ($P=0,005$ ve $P<0,05$) te değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu parametrelerde parecoxib verilen grupta anlamlı bir düzelme mevcuttu. İntertisyel lif artışı ve tübülde dilatasyon parametrelerinde parecoxib alan grupta düzelme mevcuttu. Fakat bu düzelme oranı istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $P= 0,066$ ve $P=0,317$). Bowman aralığında genişleme, kortekste inflamasyon, tübülde abse, epitelyum atrofisi, epitelyum hücresinde dejenerasyon parametrelerinde parecoxib verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmadı.

Sintigrafik ve histopatolojik veriler sonucunda, parecoxib verilen grupta böbrek fonksiyonlarında düzelme olduğu görülmekte ve üriner obstrüksiyonla karşılaşılan klinik durumlarda obstrüksiyon giderilene kadar böbrek fonksiyon kaybını azaltmak için parecoxib tedavisinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

11. ÖZET:

Obstrüktif üropati, bütün yaş gruplarında görülmekle birlikte bayanlarda daha çok uterus hastalıkları ve erkeklerde daha çok prostat hastalıkları sonrasında ortaya çıkar. Bu durum tedavi edilmediği zaman ilerleyici böbrek hasarı ortaya çıkmakta ve sonunda son dönem böbrek yetmezliği tablosu ortaya çıkabilmektedir.

Literatür incelendiğinde obstrüktif üropatide parecoxib ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu konuda yapılan tek çalışmada, bilateral üreteral obstrüksiyon oluşturularak parecoxibin COX-2 mRNA ekspresyonu ve PGE2 ekspresyonu ve renal pelvis basıncı üzerine etkisini araştırılmış ve parecoxibin böbrek üzerinde olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir.

Bizim yetişkin Spruge-Dawley ratlar üzerine yaptığımız bu çalışmada UUO'da Parecoxib tedavisinin, obstrükte böbrekte renal fonksiyonlar üzerine etkisini sintigrafik ve histopatolojik olarak araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 30 adet Spruge-Dawley erkek rat dahil edildi. Ratlar 3 gruba ayrıldı.

1.grup: Kontrol grubu (n:10)

2.grup: Cerrahi grup (n:10)

3.grup: Cerrahi+ ilaç grubu (n:10)

Tüm gruplara ketamin anestezisi altında kuyruk venine 19 G kanül takılarak bazal DTPA böbrek sintigrafisi çekildi. 1. Gruba sadece cilt insizyonu yapılarak 4/0 ipekle sütüre edildi. 2. ve 3. Gruplara ise anestezi altında batın orta hat insizyonu yapıldı. Sol üreter bulunarak distalden 5/0 ipekle ile komplet olarak bağlandı. Batın katları 4/0 ipekle sütüre edilerek kapatıldı. Takiben 3.gruba 21 gün süreyle parecoxib 5mg/kg/gün verildi. 21. günün sonunda bütün gruplara anestezi altında DTPA böbrek sintigrafileri çekildi. Daha sonra anestezi altında sağ ve sol nefrektomi yapıldı. Yüksek doz ketamin verilerek ratlar sakrifiye edildi. Nefrektomi materyalleri %10 formol solüsyonu içerisine konularak histopatolojik değerlendirmeye alındı.

Sonuç olarak; histopatolojik değerlendirmede, kortekste konjesyon, glomerülde konjesyon, intertisyel inflamasyon + konjesyon, intertisyel fibrozis, intertisyel lif artışı, tübülde dilatasyon, bowman aralığında genişleme, kortekste inflamasyon, tübülde abse, epitelyum atrofisi, epitelyum hücrelerinde dejenerasyon parametreleri incelendi.

Parecoxib alan grupta almayan gruba göre, kortekste konjesyon ($P=0,005$ ve $P<0,05$), Glomerülde konjesyon ($P=0,003$ ve $P<0,05$), intertisyel inflamasyon + konjesyon ($P=0,010$ ve $P<0,05$) ve intertisyel fibrozis ($P=0,005$ ve $P<0,05$) te görülen değişiklikler istatistiksel olarak

anlamli bulundu. İntertisyel lif artışı ve túbülde dilatasyon parametrelerinde parecoxib alan grupta düzelme mevcuttu. Fakat bu düzelme oranı istatistiksel olarak anlamli değildi (sırasıyla $P= 0,066$ ve $P=0,317$). Bowman aralığında genişleme, kortekste inflamasyon, túbülde abse, epitelyum atrofisi, epitelyum hücrelerinde dejenerasyon parametrelerinde parecoxib verilen grupta istatistiksel olarak anlamli düzelme saptanmadı (Mann-Whitney U testi).

Sintigrafik değerlendirmede; 2. Grup sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri 36.45, obstrüksiyondan 21 gün sonraki sağ böbrek ortalama GFR değeri 98.80 olarak saptandı. Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak, bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli bulundu ($P=0,007$ ve $P<0,05$). Sol üreter obstrüksiyonu sonrası sağ böbrek fonksiyonlarında artma olmaktadır. Bu durum sağ böbreğin kompensatris olarak fonksiyonunu arttırmasıyla açıklanmaktadır.

2. Grup sol böbrek bazal ortalama GFR değeri 41.05, obstrüksiyondan 21 gün sonraki sol böbrek ortalama GFR değeri 6.90 olarak saptandı. Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak, bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli bulundu ($P=0,005$ ve $P<0,05$). Bu durum, sol üreter obstrüksiyonuyla oluşan hidronefroz ve parankimal hasar sonrası sol böbrek fonksiyonlarında azalma olmasıyla açıklanmaktadır.

3.Grup sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri 23.3, obstrüksiyondan 21 gün sonraki sağ böbrek ortalama GFR değeri 38,70 olarak saptandı. Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak, bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli bulundu ($P=0,005$ ve $P<0,05$). Obstrüksiyon sonrasında sağ böbrekte ortalama GFR değerinin yüksek olması sağ böbreğin kompensatris olarak fonksiyonunu arttırmasıyla açıklanır.

3.Grup sol böbrek bazal ortalama GFR değeri 23.40, obstrüksiyondan 21 gün sonraki sol böbrek ortalama GFR değeri 10.95 olarak saptandı. Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak, bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli bulundu ($P=0,009$ ve $P<0,05$). Bu durum, sol üreter obstrüksiyonuyla oluşan hidronefroz ve parankimal hasar sonrası sol böbrek fonksiyonlarında azalma olmasıyla açıklanmaktadır. (Wilcoxon Signed Ranks testi)

2. ve 3. Gruplardaki sol böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki farkın değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. 2. Grupta sol böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyon sonrası sol böbrek ortalama GFR değeri arasındaki fark 32.25, 3. Grupta sol böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyon sonrası sol böbrek ortalama GFR değeri arasındaki fark 9.70 olarak saptandı. Bu

farklar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.016$ ve $P<0.05$). 3. Grupta farkın düşük (9.70) çıkması parecoxibin obstrüksiyon sonrasında böbrek fonksiyonlarına olumlu etkisinden kaynaklandığını göstermektedir.

2. ve 3. Gruplardaki sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki farkın değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. 2.Grupta sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki fark 58,1 ve 3. Grup sağ böbrek bazal ortalama GFR değeri ile obstrüksiyondan 21 gün sonraki ortalama GFR değeri arasındaki fark 11,5 olarak saptandı. Bu farklar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($P=0.059$ ve $P>0.05$). Buna rağmen, 3. Grup ta farkın düşük çıkması ve kontrateral kompansatris hipertrofinin 2. Gruba göre daha az olmasının parecoxibin etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Sintigrafik ve histopatolojik veriler sonucunda Parecoxib verilen grupta böbrek fonksiyonlarında kaybın daha az olduğu görülmekte, üriner obstrüksiyonla karşılaşılan klinik durumlarda parecoxib tedavisi ile obstrüksiyon giderilene kadar böbrek fonksiyonlarında kaybın azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

12. KAYNAKLAR:

1. Bell E: Renal Diseases Philadelphia, Lea & Febiger. 1946
2. Tan PH, Chiang GS, Tay AH: pathology of urinary tract malformations in a pediatric autopsy series. Ann Acad Med Singapore 1994; 23:838-843
3. Morita T, Ishizuka G, Tsuchida S: Initiation and propagation of stimulus from the renal pelvic pacemaker in pig kidney. Invest. Urol. 1981;19: 157
4. Griffiths DJ, Notschaele C: The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: 1. The dynamics of isolated bolus. Neurorol Urodyn 1983;2:155
5. Constantinou CE, Hrynczuk JR: Urodynamics of upper urinary tract. Invest Urol 1976; 14:233
6. Constantinou CE, Yamaguchi O: Multiple-coupled pacemaker system in renal pelvis of the unicalyceal kidney. Am J physiol 1981;241:R412
7. Eddy A: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 1996; 7:2495-2508
8. Piementel JL Jr, Martinez-Maldonado M, Wilcox JN, et al: Regulation of renin-angiotensin system in unilateral ureter obstruction. Kidney Int 1993; 44 :390-400
9. Morrissey JJ, Klahr S: Effects AT2 receptor blockade on the pathogenesis of renal fibrosis. Am J Physiol 1999;276: F39-F45
10. Strong K: Plastic studies in abnormal renal architecture. Arch Pathol 1940;29:77-119
11. Sheehan H, Davis J: Experimental hydronephrosis. Arch Pathol 1959;68:185
12. Heyman SN, Fuchs S, Jotte R, et al: Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: Effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. kidney Int. 1997;51:653-663
13. Nagle RB, Bulger RE: Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit. II. late morphologic changes. Lab Invest 1978;38:270-278
14. Sharma A, Maver S, Kim Y, Michael A: Interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Kidney Int. 1993;44:774-788
15. Wright EJ, McCaffrey TA, Robertson AP, et al: Chronic unilateral ureteral obstruction is associated with interstitial fibrosis and tubular expression of transforming growth factor-beta. Lab Invest 1996;74:528-537

16. Troung LD, Petruseuska G, Yang G, et al: Cell apoptosis and proliferation in experiment chronic obstructive uropathy. *Kidney Int.* 1996;50:200-207
17. Choi Y, Branowska-Daca E, Nguyen V, et al: mechanism of chronic obstructive uropathy increased expression of apoptosis promoting molecules. *Kidney Int.* 2000; 58:2301-2013
18. Nagle RB, Bulger RE, Cutler RE, et al: Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit. I. Early morphologic, physiologic and histo chemical changes. *Lab Invest.* 1973;28:456-467
19. Nagle RB, Bulger RE: Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit. II. late morphologic changes. *Lab Invest* 1978; 38:270-278
20. Diamond JR, Van Goor HD, Ding G, Engelmyer E: Myofibroblasts in experimental hydronephrosis. *Am J Pathol* 1995;146:121-129
21. Okegawa T, Jonas PE, Deschryver K, et al: Metabolic and cellular alterations underlying the exaggerated renal prostaglandin and thromboxane synthesis in ureter obstruction in rabbits. Inflammatory response involving fibroblasts and mononuclear cells. *J Clin. Invest* 1983;71:81-90
22. Lefkowitz JB, Okegawa T, DeSchryver-Kerskemati K, Needleman P: Macrophage-dependent arachidonate metabolism in hydronephrosis. *Kidney Int* 1984; 26:10-17
23. Diamond JR, Kees-Fots D, Ding G, et al: Macrophages, Monocyte chemoattractant peptide-1 and TGF-beta 1 in experimental hydronephrosis, *Am J physiol* 1994;266:F926-F933
24. Wright EJ, McCaffrey TA, Robertson AP, et al: Chronic unilateral ureteral obstruction is associated with interstitial fibrosis and tubular expression of transforming growth factor-beta. *Lab Invest* 1996; 74:528-537
25. Kloth S, Morrissey JJ: Comparative study of ACE inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists in interstitial scarring. *Kidney Int. suppl* 1997;63:S111-S114
26. Ma J, Nishimura H, Fogo A, et al: accelerated fibrosis and collagen deposition develop in the renal interstitium of angiotensin type 2 receptor null mutant mice during ureteral obstruction. *Kidney Int.* 1998; 53:937-944
27. Watton G, Buttyan R, Garcia-Montes E, et al: Renal growth factor expression during the early phase of experimental hydronephrosis. *J Urol* 1992;148:510-514
28. Kaneto H, Morrissey J, Klahr S: Increased expression of TGF-beta 1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation. *Kidney Int.* 1993; 44:313-321
29. Mariyama T, Kawada N, Akagi Y, et al: TGF-beta 1 inhibits interstitial fibrosis and HSP47

mRNA in rat obstructive nephropathy. *Kidney Int. Suppl* 1997; 63:s232-S235

30. Isaka Y, Tsujie M, Ando Y, et al: transforming growth factor-beta 1 antisense oligonucleotides block interstitial Fibrosis in unilateral ureteral obstruction. *kidney Int.* 2000; 58:1885-1892

31. Miyajima A, Jie C, Cathy L, Steve L, Robert A. S, Joshua S, Sharda J, Joseph P, Matthew L.L, Dix P. P, E. Darracott V, Diane F: Antibody to transforming growth factor-B ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney int.* 2000 vol. 58: 2301-2313.

32. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, et al: Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral obstruction. *Kidney Int.* 1995; 47:1285-1294.

33. Morrissey JJ, Ishidoya S, McCracken R, Klahr S: Nitric oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2202-2212

34. Zhang X, Xu X, Nasjletti A, Hintze T: Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary micro vessels. *J cardiovasc pharmacol* 2000; 35:195-202

35. Early L: Polyuria of obstructive uropathy : Report of a case of “water-losing nephritis” in an infant with a discussion of polyuria. *N Engl J Med* 1956; 255:600

36. Muldawney FP, Duffy GJ, Kelly DG, et al: Sodium diuresis after relief of obstructive uropathy. *N. Engl J Med.* 1996; 274:1294-1298

37. Loo MH, Vaughan ED Jr: Obstructive nephropathy and postobstructive Diuresis. *AUA update Series* 1985; Lesson 9.

38. Gonzales J, Suki W: Polyuria and nocturia. In Massry S, Glasscock R (eds): *Textbook of nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995 PP 547-552.

39. Gulmi FA, Matthews GJ, Marion D, et al: Volume expansion enhances the recovery of renal function and prolongs the diuresis and natriuretic peptide J. *Urol* 1995; 153:1276-1283

40. Campbell MG, Powers TA: Renal radionuclides and in vitro quantification. In Sanclier MP, et al (eds) : *Diagnostic Nuclear Medicine*, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 1177-1190

41. Thrall JH, Zeisman HA (eds) : *Nuclear Medicine: the Requisites*. St. Louis, Mosby, 1995, pp 283-320

42. Taylor A Jr, Nally JV: Clinical applications of renal scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 164:31-41

43. Taylor A Jr, Eshima D: Effects of altered physiologic states on clearance and biodistribution of technetium-99m MAGS, iodine-131 OH and iodine-125 iothalamate. *J.Nud Med.*1958; 29:669-675

44. Upsdell SM, Leeson SM, Brooman PJ, O'Reilly PH: Diuretic-induced urinary flow rates at varying clearances and their relevance to the performance and interpretation of diuresis renography. *Br J Urol* 1985;61:14-18

45. Kalkutgar A.S, Zhao Z, Discovery and Design of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors as Non-Ulcerogenic, Anti-Inflammatory Drugs with Potential Utility as Anti-Cancer Agents. *Current Drug Targets*, 2001(2): p. 79-106.

46. Dannhart G, Laufer S, Structural Approaches to Explain the Selectivity of Selectivity COX-2 Inhibitors: Is There a Common Pharmacophore? *Current Medicinal Chemistry*, 2000(7): p. 1101-1112.

47. Dannhart G, Kiefer W, Cyclooxygenase inhibitors - current status and future prospects. *Eur. J. Med. Chem.* 2001(36): p. 109-126.

48. . Burian M, Geisslinger G., COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & Therapeutics*, 2005. 107: p. 139-154.

49. Charlier C, Michaux C, Dual inhibition of cyclooxygenase-2(COX-2) and 5-lipoxygenase(5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2003(38): p. 645-659.

50. Bertolini A. Ottani A, Sandrini M, Dual Acting Anti-Inflammatory Drugs: A Reappraisal. *Pharmacological Researches*, 2001. 44(6): p. 437-450.

51. Manathip O, Moreland L.W, Specific Cyclooxygenase 2 Inhibitors: A New Choice of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy. *Arthritis Core Res*, 1999. 12(9): p. 351-362.

52. Marnett L.J, Kalgutkar A.S, Design of selective inhibitors of cyclooxygenase-2 as nonulcerogenic anti-inflammatory agents. *Current Opinion in Chemical Biology*, 1998(2): p. 482-490

53. Ryn J.V, Trummlitz G, Pairet M, COX-2 Selectivity and Inflammatory Processes. *Current Medicinal Chemistry*, 2000(7): p.1145-1161.

54. Gasparini G, Longo R, Sarmiento R., Morabito A., Inhibitors of cyclo-oxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Lancet Oncol*, 2003. 4: p. 605-15.

55. Smith W.L., DeWitt D.L., Garavito R.M., CYCLOOXYGENASES: Structural, Cellular, and Molecular Biology. *Annu. Rev. Biochem.*, 2000(69): p. 145-82.
56. Brooks P., Emery P., Evans J.F., Fenner H., Hawkey C.J., et al., Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology*, 1999(38): p. 779-788.
57. Meyer-Kirchraht J, Schrör K, Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Side-effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Gastrointestinal Tract. *Current Medicinal Chemistry*, 2000(7): p.1121-1129.
58. Gajraj N. M, Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Anesth Analg*, 2003. 96: p. 1720-38.
59. Botting R, Ayoub S.S., Cox-3 and the mechanism action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*. 2005. 72: p. 85-87.
60. Konstantinopoulos P.A, Lehmann D.F., The Cardiovascular Toxicity of Selective and Nonselective Cyclooxygenase Inhibitors: Comparisons, Contrasts, and Aspirin Confounding. *J Clin Pharmacol*, 2005(45): p. 742-750.
61. Manoria P, Manoria P.C., COX-2 Inhibitors and Heart. *Indian Heart J*, 2005(57): p. 772-777.
62. Fries S, Grosser T., The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. *Hematology*, 2005: p. 445-451.
63. Borer J.S, Simon L.S., Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Research & Therapy*, 2005. 7(4): p. S14-S22.
64. Wong D, Wang M, Cheng Y., Fitzgerald G.A., Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2005. 5: p. 204-210.
65. Bolten W.W, Problem of the atherothrombotic potential of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum Dis*, 2006. 65: p. 7-13.
66. Chaiamnuay S, Allison J.J., Curtis J.R., Risk versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2006. 63(19): p. 1837-1851.
67. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, LeComte D, Kuss ME, Dhadda SS, Hubbard RC: Efficacy and safety of intraarticular parecoxib sodium relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology*. 2002;97: 306-14.)
68. Gan TJ, Joshi GP, Zhao SZ, et al. Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-

up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects. *Acta Anaesthes Scand* 2004; 48: 1194–1207.)

69. Cheer SM, Goa KL: Parecoxib (Parecoxib sodyum). *Drugs*. 2001;61(8):1133-41

70. Tanj J, Li S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Webb T, Norel E: Effects of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type- 2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology*.2002 Jun; 96(6):1305-9.

71. Malan TP Jr, Gordon S, Hubbard R, Snabes M: The cyclooxygenase-2 spesific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after gynecologic laparotomy surgery. *Anesth Analg*. 2005 Feb; 100(2) :454-60

72. Apfelbaum JL, Desjardins PJ, Brown MT, Verburg KM: Multiply-day efficacy of parecoxib sodium treatment in postoperative bonionectomy pain. *Clin J Pain*. 2008 Nov-Dec;24(9):784-92

73. Akritopoulos P, Papaioannidou P, Hatzokos I, Haritanti A, Iosifidou E, Kotoula M, Mirtsou-Fidani V: Parecoxib has non- significant long-term effects on bone healing in rats when administered for a short period after fracture. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008 Aug 2.

74. Soltesz S, Gerbershagen MU, Pantke B, Eichler F, Molter G: Parecoxib versus dipyrone (metamizole) for postoperative pain relief after hysterectomy: a prospective, single-centre, randomize, double-blind trial. *Clin Drug Investig*. 2008;28(7):421-8

75. Mitsogiannis IC, Anagnostou T, Tzortzis T, Karatzas A, Gravas S, Poulakis V, Melekos MD: Analgesia during extracorporeal shockwave lithotripsy: fentanyl citrate versus parecoxib sodium. *J Endourol*. 2008 Apr; 22(4):623-6.

76. Tablov B, Tablov V, Popov I, Stoikov S: Usage of the parenteral selective cox-2 inhibitor dynastat in the gynecologic practice. *Akush Ginekol (Sofiia)*. 2006; 45(5):10-3.

77. Sindhvananda W, Urusopone P, Sriprajittichai P, Indrambarya T: Parecoxib versus tramadol for post-apedectomy pain. *J Med Assoc Thai*. 2005 Nov; 88(11):1557-62

78. Koppert W, Frötsch K, Huzurudin N, Böswald W, Griessinger N, Weisbach V, Schmieder RE, Schüttler J:The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery. *Anesth Analg*. 2006 Nov;103(5):1170-6

79. Miyajima A, Ito K, Asana T, Seta K, Ueda A , Hayakawa M: Does cyclooxygenaz-2

inhibitör prevent renal tissue damage in unilateral ureteral obstruction? J. Urol. 2001 Sept; 166 (3): 1124-9

80. Öztürk H, Özdemir E, Otçu S, Büyükbayram H, Dokucu A. İ: Renal effects on a solitary kidney of specific inhibition of cyclooxygenase-2 after 24 h of complete ureteric obstruction in rats. Urol Res (2002) 30: 223-226

81. Robert L. Chevalier, Sharad Goyal, Barbara A. Thornhill: EGF improves followig relief of unilateral üreteral obstruction in the neonatal rat. J Urol.1999 Oct. vol.162: 1532-1536

82. Miyajima A, Asano T, Asano T, Yoshimura I, Seta K, Hayakawa M: Tranilast ameliorates renal tubular damage in unilateral ureteral obstruction. J Urol. 2001 May;165(5):1714-8.

83. Nørregaard R, Jensen BL, Topcu SO, Nielsen SS, Walter S, Djurhuus JC, Frøkiaer J: Cyclooxygenase type 2 is increased in obstructed rat and human ureter and contributes to pelvic pressure increase after obstruction, Kidney Int. 2006 Sep;70(5):872-81

85. Sun B, Xing CY, He WC, Wang NN, Yu XB, Zhao XF, Qian J, Yang JW, Liu J, Wang XY: Expression of connective tissue growth factor in renal interstitial fibrosis after ureteral obstruction and effects of rapamycin thereupon: experiment with rats. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007 Feb 27;87(8):562-6.

85. Aslan A, Karagüzel G, Güngör F, Izgüt-Uysal N, Aydın F, Melikoğlu M: The effects of pentoxifylline on renal function and free radical production in unilateral ureteral obstruction Urol Res. 2003 Oct;31(5):317-22.

86. Kavoussi P, Novil P: Campbell Üroloji, 8. baskı. 2005;19-20

87. L. Carlos J, Jose C, Robert O. K, Temel Histoloji. 8. baskı.1998;559

88. Kavoussi P, Novil P: Campbell Üroloji, 8. baskı. 2005;25-26

89. L. Carlos J, Jose C, Robert O. K, Temel Histoloji. 8. baskı.1998;560-567

90. Artur C.G, John E. H, Tıbbi fizyoloji 9. baskı 1996;317