



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KONJENİTAL ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞININ
CERRAHİ ENDİKASYONLARIN BELİRLENMESİ VE
TAKİBİNDE BİYOBELİRTEÇLERİN YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. Necmettin AKPINAR

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Turan YILDIZ**

MALATYA-2023



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KONJENİTAL ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞININ
CERRAHİ ENDİKASYONLARIN BELİRLENMESİ VE
TAKİBİNDE BİYOBELİRTEÇLERİN YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DR. Necmettin AKPINAR
ORCID: 0000-0001-7180-2332**

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Turan YILDIZ**

MALATYA-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ürogenital Sistem Embriyolojisi.....	3
2.1.1. Böbrek	3
2.2. Ürogenital Sistem Anatomisi	7
2.2.1. Böbrekler	7
2.2.2. Üreterler.....	11
2.3. Böbrek Fizyolojisi	12
2.3.1. Böbreğin Görevleri	13
2.3.2. Nefron Birimi	14
2.4. Hidronefroz	17
2.5. ÜPBD Etyolojik Nedenler.....	18
2.5.1. Primer ÜPBD.....	18
2.5.2. Sekonder ÜPBD	20
2.6. ÜPJO Klinik Belirtiler	20
2.7. Tanı Yöntemleri	21
2.7.1. ÜPBD’da Ultrasonografi	21
2.7.2. ÜPBD’da Magnetik Rezonans Ürografi.....	23
2.7.3. ÜPBD’da Diüretikli Renogram	24
2.7.4. ÜPBD’ da İntravenoz Pyelografi(İVP).....	27
2.7.5. ÜPBD’ da Retrograd Pyelografi.....	27
2.7.6. Biyokimyasal İşaretler	28
2.8. Tedavi Yöntemleri	28
2.8.1. Konservatif Tedavi	28

2.8.2. Cerrahi Tedavi	29
2.9. Biyokimyasal Parametreler	31
2.9.1. Vanin 1 (ng/ml)	31
2.9.2. Üriner NGAL (ng/ml).....	33
2.9.3. Pentraxin 3 (PTX 3; pg/mL).....	34
2.9.4. Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α ; pg/mL)	36
2.9.5. Transforming Growth Faktör- β 1 (TGF- β 1; pg/mL).....	36
2.9.6. Serum Total Tiylol (μ mol/L)	36
2.9.7. Serum Native Tiylol (μ mol/L).....	37
2.9.8. Serum Total Oksidan Kapasite (TOS; μ mol H ₂ O ₂ Equiv/L)	37
2.9.9. Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS; mmol Trolox Equiv./L)	37
2.9.10. Oksidatif Stres İndeksi (OSI; mmol Trolox/mmol H ₂ O ₂).....	38
2.10. Mikrobiyolojik Parametreler	38
2.10.1. Polyomavirüs.....	38
3. MATERYAL VE METOD.....	40
3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	40
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	40
3.3. Hasta Grupları	40
3.3.1. SFU Grublamasına Göre	40
3.3.2. Hastalar tedavi planına göre:	41
3.4. Biyokimyasal Materyal	42
3.4.1. Total oksidan kapasitenin (TOS) ölçümü.....	42
3.4.2. Total antioksidan kapasitenin (TAS) ölçümü.....	42
3.4.3. Tiylol-Disülfid Dengesinin Ölçümü.....	42
3.4.4. Serum Pentraksin 3, TNF- α , TGF- β , Vanin 1 ve idrar NGAL.....	43
3.5. Mikrobiyolojik Materyal	43
3.5.1. BK Virüs DNA Kantitasyonu.....	43
3.6. İstatistik Analiz	43
4. BULGULAR.....	45
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	48
4.2. Mikrobiyolojik Bulgular	58
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR	73

EKLER.....	80
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	80



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda bana kıymetli zamanını ayırıp, ilgi ve sabırla yol gösteren; bilgi, tecrübe ve birikimlerini benimle paylaşan, samimi ve içtenlikle yaklaşan, akademik hayallerimin mimarı kıymetli hocam ve danışmanım sayın Prof. Dr. Turan YILDIZ' a, Uzmanlık eğitimim süresince hertürlü konuda bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, yüksek donanımları ile yardım ve destek olan başta çocuk cerrahi anabilimdalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet DEMİRCAN hocama,

Sayın Prof. Dr. Sema UĞURALP hocama ve sayın Doç. Dr. Kubilay GÜRÜNLÜOĞLU hocama ,

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, çocuk cerrahi ve çocuk yanık ünitesi ekibime,

Beni bugünlere getiren, her zaman arkamda durup bana güven veren rahmetli annem Fatma AKPINAR ve babam Mehmet AKPINAR'a; bana her anlamda destek verip cesaretlendiren kayınvalidem Leyla Korkmaz'a

Her zaman yanımda olan hayat arkadaşım, sevdiğim ve bu hayattaki en büyük şansım canım eşim Günseli AKPINAR' a ve babasına en kıymetli armağan ve emanet olan bitanecik kızım Zeynep Sare AKPINAR' a

En içten duygularıyla teşekkür ediyorum.

Necmettin AKPINAR

ÖZET

Konjenital Üreteropelvik Bileşke Darlığının Cerrahi Endikasyonların Belirlenmesi ve Takibinde Biyobelirteçlerin Yeri

Giriş: Üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD), idrarın renal pelvisten üretere tam veya kısmi geçişinin engellendiği bir durumdur ve düşük dereceli geçici dilatasyonlardan kalıcı renal hasara kadar değişen sonuçlar doğurabilir. UPBD'nin tanı ve takibi için üriner ultrasonografi ve nükleer sintigrafi önemlidir. Ancak, bu testlerin kısıtlılıkları nedeniyle hastaların tanı ve tedavisinde gecikmeler ve takiplerinde renal hasar meydana gelebilir. Çalışmamızın amacı, UPBD tanısı almış hastaların tanı, tedavi ve cerrahi sonrası takiplerinde kişisel farklılıkların olmadığı biyobelirteçlerin etkinliğini belirlemektir.

Materyal ve Metot: 2019-2022 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Kliniği'nde UPBD tanısı alan, takip edilen ve tedavisi yapılan 54 hasta ile 10 kontrol grubu çocuğun verileri prospektif olarak değerlendirildi. Antenatal hidronefroz saptanan yenidoğan bebekler ve annelerinin idrarında BK polyomavirüs araştırıldı. Hastalar SFU gruplaması ve tedavi gruplamasına göre ayrıldı ve kanda oksidatif stres indeksi, tiol, disülfid, TNF- α , TGF- β , Pentraxin-3 ve Vanin-1, idrarda ise NGAL ölçüldü. Bu sonuçlar hastaların ultrasonografi ve sintigrafi verileriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen hastaların %73,4'ü erkek, %26,6'sı kızdı. Yaş ortalaması $3,164 \pm 3$ idi. Hem serum total tiol hem de üriner NGAL değerleri, hastaların SFU gruplaması ve tedavi gruplaması ile paralellik gösteriyordu. (Tiol; $p=0,02$, $p=0,0339$. NGAL; $p=0,007$, $p=0,0017$). Preoperatif sintigrafide DRF'si %40 ve altında olan ve cerrahi ile tam iyileşme görülen 9 hastanın postoperatif vanin-1 değerinde anlamlı artış gözlemlendi ($p=0,008$).

Sonuç: UPBD'li hastaların gruplandırılmasında ve cerrahi endikasyonlarının belirlenmesinde serum total tiol ve üriner NGAL değerlerinin yol gösterici olabileceğini ve cerrahi sonrası takiplerde ise vanin-1'in klinikte kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ureteropelvik Bileşke Darlığı, Biyomarker, NGAL, Serum Total Tiol, Vanin-1.

ABSTRACT

The Role of Biomarkers in Determination of Surgical Indications and Follow-up of Congenital Ureteropelvic Junction Stenosis

Introduction: Uretero-pelvic junction stenosis (UPJO) is a complete or partial obstruction of the passage of urine from the renal pelvis to the ureter, which can manifest clinically with a range of conditions from low-grade transient dilation to permanent renal damage. Urinary ultrasonography and nuclear scintigraphy play crucial roles in the diagnosis and followup of UPJO. However, the disadvantages of these tests may result in delayed diagnosis and treatment, and renal damage during follow-up. In our study, we aimed to determine the effectiveness of biomarkers, without individual differences, for diagnosing, treating, and monitoring patients with UPJO during postoperative followup.

Material And Method: In this study, we prospectively evaluated the data of 54 patients diagnosed with UPJO, treated, and followed up postoperatively at the Inonu University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, between 2019-2022, along with 10 control group children. We examined the presence of the BK polyomavirus in the urine of newborn babies with antenatal hydronephrosis and their mothers. Additionally, we analyzed oxidative stress index, thiol, disulfide, TNF- α , TGF- β , Pentraxin-3, and Vanin1 in blood samples, and NGAL in urine samples. These results were compared with ultrasound and scintigraphy data.

Results: Among the patients included in the study, 47 (73.4%) were male and 17 (26.6%) were female. The mean age was 3.164 ± 3 years. Serum total thiol and urinary NGAL values were consistent with the SFU grouping and treatment grouping (Thiol; $p=0.02$, $p=0.0339$. NGAL; $p=0.007$, $p=0.0017$). A significant increase in postoperative Vanin-1 value was observed in nine patients with a DRF of 40% or less on preoperative scintigraphy and complete recovery following surgery ($p=0.008$).

Conclusion: We propose that serum total thiol and urinary NGAL values may be helpful in categorizing patients with UPJO and determining surgical indications. Furthermore, Vanin-1 may serve as a clinically useful biomarker for postoperative follow-up.

Keywords: Ureteropelvic Junction Obstruction, Biomarker, NGAL, Serum Total Thiol, Vanin-1.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HN	: Hidronefroz
UPBD	: Üreteropelvik Bileşke Darlığı
USG	: Ultrasonografi
İVP	: İntravenöz Pyelografi
BT	: Tomografi
MRU	: Magnetik Rezonans Ürografi
Gd-MRU	: Gadolinyumla Güçlendirilmiş Manyetik Rezonans Ürografi
ANH	: Antenatal Hidronefroz
RGP	: Retrograd Pyelografi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
BAK	: Böbrek Kan Akımı
VUR	: Vezikoüretal Reflü
PUV	: Posterior Üretral Valv
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
SFU	: Fetal Uroloji Derneği
UTD	: Üriner Sistem Dilatasyonu
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
VÜD	: Vezikoüreteral Darlık
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
TGF-β1	: Transforming Growth Faktör-β1
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin, Endotelin-1
CRP	: C- Reaktif Protein
SAP	: Serum Amiloid Protein

PTX 3	: Pentraxin 3
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
TGF-β1	: Transforming Growth Faktör- β 1
DTPA	: Dietilentriaminpentaasetik Asit
MAG-3	: Merkaptoasetiltriglisin
DMSA	: Dimerkaptosüksinik Asit
TAS	: Serum Total Antioksidan Kapasite
TOS	: Serum Total Oksidan Kapasite
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
RT-PCR	: Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
AUC	: Eğri Altında Kalan
LP	: Laparoskopik Pyeloplasti
DRF	: Diferansiyel Renal Fonksiyonu
RPS	: Renal Parankimal Skar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Gelişimin çeşitli aşamalarındaki embriyolardan nefrik tübüllerin oluşumunu gösteren enine kesitler.	4
Şekil 2.2. A. Pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerin ara mezoderm ile ilişkisi. B. 5 haftalık bir embriyoda pronefrik ve mezonefrik sistemlerin boşaltım tübülleri.....	5
Şekil 2.3. A. Mezonefrik sistemin bir boşaltım tübülünün oluşumunu gösteren 5 haftalık bir embriyonun alt torasik bölgesindeki ürogenital sırt boyunca enine kesit.	6
Şekil 2.4. Böbreğin iç anatomisi.....	8
Şekil 2.5. A. böbreğin dolaşım sistemi B: renal kortekste sirkülasyon	9
Şekil 2.6. Böbreğin sinirsel innervasyonu	10
Şekil 2.7. Üreterin mikroskopik anatomisi.....	11
Şekil 2.8. Jukstamedullar nefron, vaskular yapıları ve toplayıcı sistem anatomisi	15
Şekil 2.9. Glemrüler Filtrasyon, Reabsorbsiyon ve tübüler sekresyonun şematik görünümü	16
Şekil 2.10. Üreteropelvik bileşke darlığı ve renal pelvikalisiyel sistemde dilatasyon	18
Şekil 2.11. Böbrek alt polunu besleyen aberan damarın ÜPB'ye bası yaparak darlığa sebep olması.....	19
Şekil 2.12. Renal ultrasyonda 3 farklı evrelendirme sistemlerinin karşılaştırılması	23
Şekil 2.13. Klasik paternde lasiksli renogram; normal patern, tıkaçıcı olmayan genişlemiş patern ve tıkaçıcı patern.....	26
Şekil 2.14. DTPA ile yapılan dinamik renal sintigrafi	26
Şekil 2.15. Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty	31
Şekil 2.16. Vanin 1: Fizyolojik Fonksiyonu ve Hastalıklardaki Rolü.....	31
Şekil 2.17. Vanin 1'in fizyolojik fonksiyonu ve hastalıklarda rolü.....	32
Şekil 2.18. PTX 3' ün etki mekanizması	35
Şekil 4.1. SFU gruplamasına göre hasta dağılımı	45
Şekil 4.2. SFU gruplamasına göre hastaların GFR eğrisi.....	46
Şekil 4.3. Klinik takip gruplamasına göre GFR eğrisi	47
Şekil 4.4. SFU gruplamasında serum total thiol dağılımı.....	50

Şekil 4.5. SFU gruplarında idrar NGAL dağılımı	50
Şekil 4.6. Tedavi gruplarına göre serum total thiol dağılımı.....	52
Şekil 4.7. Tedavi gruplarına göre üriner NGAL dağılımı	52
Şekil 4.8. Preoperatif ve postoperatif hastalarda vanin 1 dağılımı.....	54
Şekil 4.9. Postoperatif hastalarda Vanin 1 için ROC analizi.....	54
Şekil 4.10. Separe böbrek fonksiyonu düşük olan hastalarda Vanin 1 in preoperatif ve postoperatif dağılımı.	57
Şekil 4.11. Böbrek fonksiyonu düşük olan hastalarda Vanin 1 için ROC analizi.....	57



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Çözünen maddelerin böbreklerden geri emilmesi	13
Tablo 2.2. UTD Evrelendirme Sistemi	22
Tablo 2.3. Diüretikli dinamik böbrek sintigrafisinde diüretik yanıtını etkileyen faktörler.....	27
Tablo 4.1. SFU gruplamasına göre hastaların demografik ve böbrek fonksiyonu verileri.....	46
Tablo 4.2. Tedavi planına göre gruplanan hastaların demografik verileri	47
Tablo 4.3. Hastalardaki Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama Değerleri	48
Tablo 4.4. SFU Grade değişkenine göre istatistiksel analiz tablosu	49
Tablo 4.5. Tedavi gruplarının biyokimyasal analiz sonuçları.....	51
Tablo 4.6. Tüm ameliyat edilen hasta grubunun biyokimyasal markerların preoperatif ve postoperatif sonuçlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.7. ROC analizinde AUC değerlendirilme tablosu	55
Tablo 4.8. Böbrek fonksiyonu %40 ve altında olan hastalarda separe böbrek fonksiyonu	55
Tablo 4.9. Separe böbrek fonksiyonu %40 ın altındaki hastalarda biyokimyasal markerların preoperatif ve postoperatif sonuçlarının karşılaştırılması	56
Tablo 4.10. Grupların SFU Evrelerine göre BK Polyomavirüs Tanımlayıcıları	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidronefroz(HN), renal toplayıcı sistemin genişlemesi olarak tanımlanır(1). Klinik olarak bu durum; idrarın böbreklerden alt üriner sisteme akışının tam veya tama yakın engellenmesi veya idrarın geri kaçışından kaynaklanır(2,3).

Hidronefroz'a neden olan üriner sistem hastalıkları; tam iyilik halinden kronik böbrek yetmezliğine kadar sonuçları değişebilen patolojilerdir. Hidronefroz, prenatal dönemde bebeklerin %1-5'inde ultrasonografi (USG) ile tespit edilen en yaygın patolojidir(4). Hidronefroz her zaman obstrüktif nefropati anlamına gelmez ve olguların %68-85'inde obstrüktif olmayan geçici veya fizyolojik hidronefroz olarak karşımıza çıkar(1,2,4).

Üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD) ise en sık görülen konjenital obstrüktif nefropati nedenidir ve tüm antenatal hidronefroz (ANH) vakalarının yaklaşık %50-60'ını oluşturur(4). UPBD, idrarın renal pelvisten proksimal üretere geçişinin kısmi veya tamamen engellenmesi olarak tanımlanan bir patolojidir(4,5). UPBD ile takip edilen hastaların %5-10'u böbrekler ileri derecede dilate kalır ve cerrahi müdahale gerektirebilir(6). UPBD'nin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik kusurlar, konjenital üriner sistem obstrüksiyonu gelişiminde önemli bir rol oynayabilir(1,3,7).

Üriner obstrüksiyonun zamanında teşhisi, böbrek fonksiyonunun umut verici bir şekilde korunmasını sağlar ve gerektiğinde uygun müdahaleleri mümkün kılar. Üriner obstrüksiyon genellikle üriner USG ve nükleer sintigrafi ile teşhis edilir. Renal USG'de hidronefroz tespiti ve sintigrafide böbrek disfonksiyonu ile gecikmiş idrar drenajı tanıda anlamlıdır(1,3,6,7). Üriner USG'lerde ise her bir böbrekteki genişleme, parankim incilmesi ve pelvis çapı gibi bilgileri bize sunmuş olsa da yorumlanması değerlendiren kişilere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, bu tetkiklerin belirli aralıklarla tekrar edilmesi gerekmektedir(5,7).

Hali hazırda seri diüretik renal sintigrafisi, ANH öyküsü olan yenidoğanlarda veya postnatal tanı alan çocuk hastalarda obstrüktif üropatileri nonobstrüktif üropatilerden ayırt etmede kullanılmaktadır. Diüretik renal sintigrafisinin tüm umut verici bulgularına rağmen; radyasyon maruziyeti, yüksek maliyeti ve tetkikin zaman alması

dezavantajlarıdır. Ayrıca, sintigrafinin yorumu da değerlendiren kişiye göre farklılık gösterebilir. Hatta bazı durumlarda intravenöz piyelografi (İVP), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans ürografi(MRUG), intraoperatif retrograd piyelografi (RGP) gibi ek tetkiklerin yapılması gerekebilir. Bazen, tüm tetkiklere ve girişimsel işlemlere rağmen doğru kararı vermede şüphe duyarız. Ayrıca, çocuk ve ailesi tekrarlanan tetkikler nedeniyle psikolojik olarak etkilenebilirler, radyasyon maruz kalabilirler hatta bazen çocuklar gereksiz cerrahi işlemlerle karşı karşıya kalabilirler(7).

ÜPBD hastalarının cerrahi tedavisinde dismembered piyeloplasti altın standarttır. Uygun zamanda, uygun cerrahi müdahale uygulanması böbrek fonksiyonlarının korunması açısından önemlidir(4).

Çalışmalar, cerrahi müdahaleden fayda görecekt riskli gruptaki hastaların belirlenmesine yardımcı olabilecek basit ve invaziv olmayan ÜPBD belirteçlerine ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Son yıllarda, bazı araştırmacılar ÜPBD olan hastaları içinde cerrahi ihtiyacı olan hastaların belirlenmesinde ve ameliyat sonrası takibinde bir dizi üriner biyobelirteçler üzerinde çalışma yapmışlardır(6). Ancak hala, klinisyenler tarafından yeterli güvende kullanılabilir veya USG ve sintigrafi yerine kabul edilebilir biyobelirteçler belirlenememiştir.

Bu çalışmada, konjenital UPBD olan hastaların cerrahi endikasyonlarını belirlemede ve cerrahi sonrası takibinde kişisel farklılıkların olmadığı objektif biyobelirteçleri belirlemeyi ve etkinliğini tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürogenital Sistem Embriyolojisi

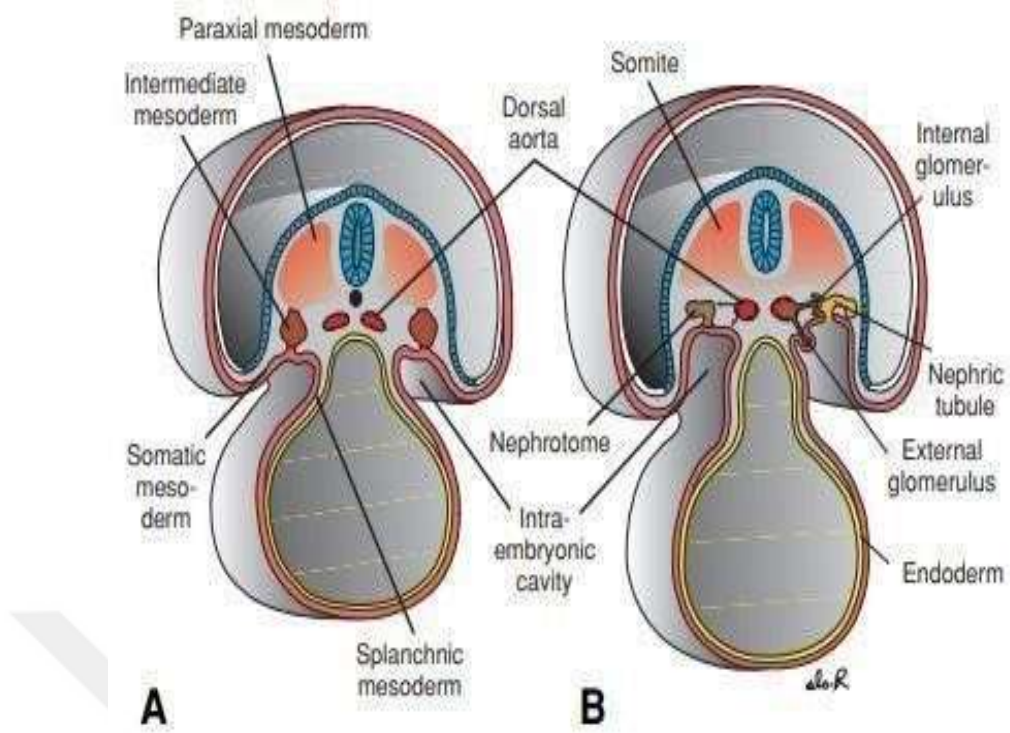
Ürogenital sistem, nonsegmental intermedier mezoderm kökenli urogenital plak adı verilen bölgeden ve ona komşu olan mezodermal sölomik epitelden köken alır. Her iki sistemin boşaltım kanalları başlangıçta kloaka ismi verilen ortak bir kanala açılır. Hem embriyolojik hem de anatomik olarak birbiri ile iç içe geçmiş olan ürogenital sistem, genital ve üriner sistem olarak ayrışır(8–12).

2.1.1. Böbrek

Intrauterin yaşamda insanda, kraniokaudal yönde gelişen böbrek; sırasıyla pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç renal sistemi takip eder. Bu sistemlerden sonuncusu olan metanefroz, kalıcı böbreği oluşturur. Pronefroz ilk sistem olup işlevsizdir; ikincisi olan mezonefroz, sadece erken fetal dönemde kısmen fonksiyoneldir(1,8–12).

Pronefroz

Embriyo gelişiminin dördüncü haftasının başında, pronefroz servikal bölgede 7-10 sağlam hücre topluluğunca temsil edilir. Bu topluluklar nefrotom olarak isimlendirilir ve bu nefrotomlar lümen kazanarak pronefrik tübüleri oluşturur. Pronefrik sistem, dördüncü haftanın sonlarına doğru regrese olarak kaybolur(8–12).

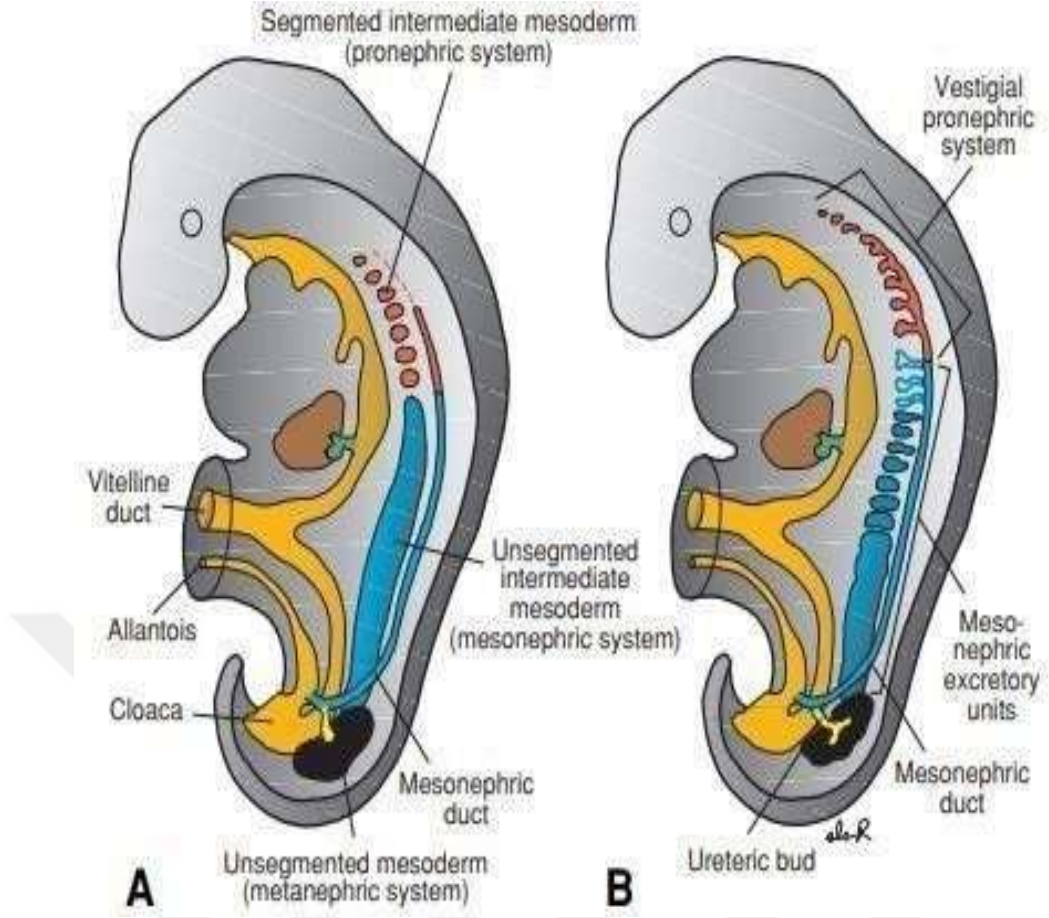


Şekil 2.1. Gelişimin çeşitli aşamalarındaki embriyolardan nefrik tübüllerin oluşumunu gösteren enine kesitler. A 21 gün. B 25 gün.

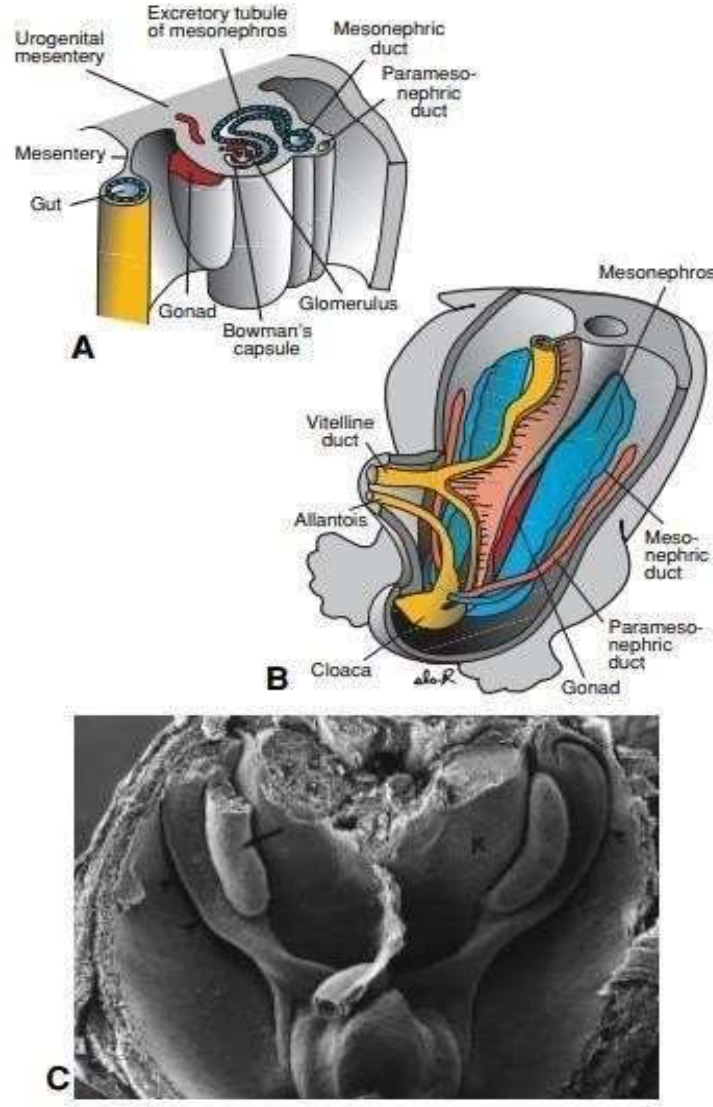
Mezonefroz

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, üst torasikden üst lomber segmentlere kadar ara mezodermden türetilir. Gelişimin dördüncü haftasının başlarında, pronefrik sistemin gerilemesi sırasında mezonefrozun ilk boşaltım tübüleri ortaya çıkar. Bu tübüller hızla uzarlar, S şeklinde bir ilmek oluştururlar ve bir glomerulus oluşturacak kılcıl damar yumağı şeklini kazanırlar. Glomerulus çevresindeki tübüller, Bowman kapsülünü oluşturur ve bu yapılar birlikte bir renal cisimcik oluşturur. Tübul, mezonefrik veya Wolffian kanal olarak bilinen toplama kanalına girer (Şekil 2 ve 3). Wolff kanalı da kloakaya açılır ve sonraki süreçte tübüller ürogenital sinüse açılırlar. Mezonefrik kaudal tübüller hala farklılaşırken, kraniyal tübüller ve glomerüllerde dejeneratif değişiklikler görülür ve ikinci ayın sonunda büyük çoğunluğu ortadan kalkar. Erkeklerde kaudal tübüllerin birkaçı ve mezonefrik kanal devam eder ve genital sistemin oluşumuna katılır, ancak kadınlarda kaybolurlar(8–12).

Mezonefrozlar, kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar, yaklaşık dört hafta boyunca ara böbrekler olarak işlev görürler. Fetüsün ilk trimesterinin sonuna kadar işlev görür ve ardından işlevini kaybeder(1,8-12).



Şekil 2.2. A. Pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerin ara mezoderm ile ilişkisi.
B. 5 haftalık bir embriyoda pronefrik ve mezonefrik sistemlerin boşaltım tübülleri



Şekil 2.3. A. Mezonefrik sistemin bir boşaltım tübülünün oluşumunu gösteren 5 haftalık bir embriyonun alt torasik bölgesindeki ürogenital sırt boyunca enine kesit. Mezonefroz ve gonad, geniş bir ürogenital mezenter ile karın arka duvarına bağlanır. B. Gonad ve mezonefroz ilişkisi. Mezonefrik kanal (Wolffian kanalı) mezonefrosun yan tarafı boyunca uzanır. C. Bir fare embriyosunun taramalı elektron mikrografi görüntüsü.

Genital sırt (ok) ve mezonefrik kanal (ok başları). K: böbrekler.

Metanefroz

Beşinci haftada kalıcı böbrek olarak insan üriner sisteminde devreye girer. Kesin böbrek olarak bilinen metanefroz, metanefrik mezodermden boşaltım sistemleri oluşmasında rol alır. Metanefrozda pronefroz ve mezonefrozdan farklı gelişen bir kanal sistemi olduğu bilinmektedir(12).

Kalıcı böbrekte gördüğümüz üreter tomurcuğundan toplama kanalları oluşmaktadır. Üreter tomurcuğu genişleyerek ilk etapta ilkel pelvisi meydana getirir, ardından kraniyal ve kaudal'e bölünerek majör kalikslerin oluşum zemini hazırlar. Her büyük kaliks iki yeni tomurcuk meydana getirir(12).

Tübül sayısı 12 veya daha fazla oluncaya kadar yeni tomurcuklar bölünmeye devam eder, ardından oluşan bu tübüller minör kaliksleri oluşturur. Toplayıcı tübüllerin önemli ölçüde uzaması ve minör kaliks üstünde toplanması ile renal pramitler oluşur. Özetle üreter tomurcuğu: üreterden renal pelvis, kalikslerden toplayıcı tübüllere (1-3 milyon) kadar olan yapıların oluşmasına neden olur(12).

2.2. Ürogenital Sistem Anatomisi

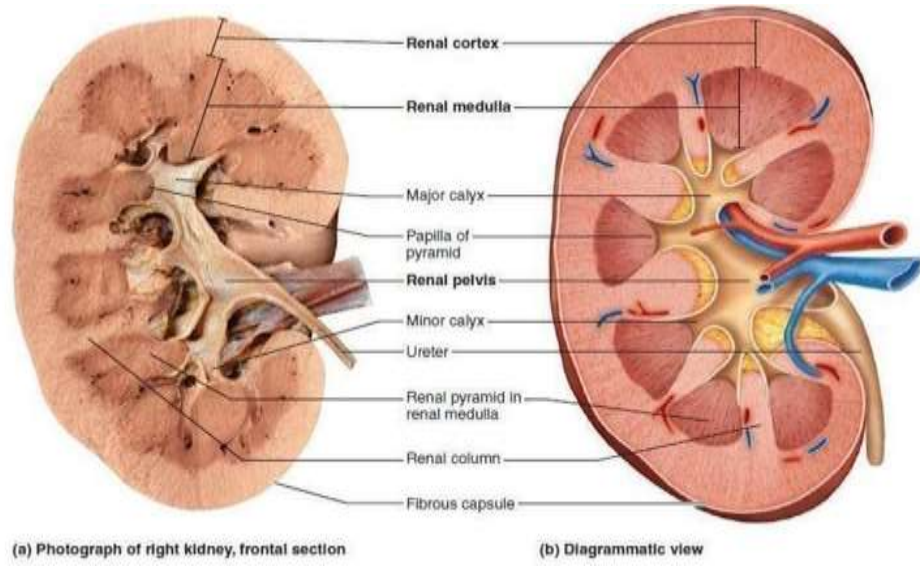
2.2.1. Böbrekler

Böbreğin Anatomisi

Böbrekler, kolumna vertebralisin iki yanında, psoas kasının lateral kısmında yer alan, retroperitoneal bölgede yerleşmiş karın arka duvarında bulunan kahverengi organlardır. Longitudinal uzunluğu yaklaşık üç vertebra boyutunda olup genellikle 12. torakal vertebra ile 3. lomber vertebra aralığında uzanmaktadır. Her iki böbrek hafif oblik pozisyonda olmakla beraber, sağ böbrek üst komşuluğunda karaciğerin yer alması nedeniyle sağ böbrek biraz daha aşağı yerleşimlidir. Böbreklerin longitudinal uzunluğu yaklaşık 12-13 cm, eni 6-7 cm ve ön arka genişliği 3 cm'dir. Sol böbrek, sağ böbrekten 1 cm kadar daha uzundur ve ortalama ağırlıkları 150 gramdır(13).

Böbreğin İç Yapısı

Böbrekler, dışta korteks ve içte medulla adı verilen bölümlerden oluşur. Medulla'da böbrek piramitleri adı verilen, tabanı korteks medulla sınırına dayanan ve üreterin devamından oluşan, böbrek pelvisine doğru uzanan papillada sonlanan koni biçimli çok sayıda doku yapıları bulunur. İdrar, her papillada tüplerden toplandıktan sonra sırasıyla minör kalikslere, majör kalikslere, böbrek pelvisine, üretere ve buradan mesaneye gelir. Böbrek kan dolaşımı iki ayrı kapiller yataktan oluşan özel bir sisteme sahiptir. Glomerüller ve tübül çevresi (peritübüler) kapillerler seri şeklinde düzenlenmişlerdir(14).



Şekil 2.4. Böbreğin iç anatomisi

Böbreklerin Kanlanması

Böbrekler, kalp debisinin %20 ile %25'i kadarını, yani dakikada yaklaşık 1200 mL kanla perfüze olan, kanlanması oldukça iyi olan organlardır. Renal plazmanın yaklaşık %80'i efferent arteriyollerden peritübüler kapillerlere geçer, kalan %20'si ise glomerulusta süzülerek Bowman kapsülüne geçer. Birim zamanda plazmanın filtrasyonu, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olarak adlandırılır. GFR, glomerüler kılcal damarlardaki perfüzyon basıncı ile ilgilidir.

Böbreklerdeki kan dolaşımının bir özelliği otoregülasyondur. Böbreklerdeki bu otoregülasyon mekanizması, sistemik arter basıncındaki geniş dalgalanmaların glomerüler arterlere iletilmesini önler ve böylece kan akış hızı ve GFR belli bir aralıkta değişmeden sabit kalır. Ayrıca otoregülasyon mekanizması sayesinde plazmadaki çözünmüş madde ve su atılımındaki büyük değişiklikler önlenmiş olur ve kan basıncı değiştiğinde çözünmüş madde ve su dengesi korunmuş olur. Bu mekanizma, sistemik basınç arttıkça, afferent arteriyolleri daraltarak glomerüler kan akışında ve filtrasyon basıncında artışı önlemesi şeklinde ortaya çıkar. Karşıt süreçler ise sistemik kan basıncındaki düşüşlerle ortaya çıkar. Otoregülasyon, acil durumlarda kanın böbreklere yerine kalb, beyin veya iskelet kaslarına yönlendirilmesi için etkisiz hale gelebilir ve vazokonstriksiyon ile kan bu organlara yönlendirilir. Akut oligürük böbrek yetmezliğinin patogenezinde de bu otoregülasyon mekanizması ve intrarenal kan akımının dağılımındaki patolojiler önemli rol oynayabilir(15).

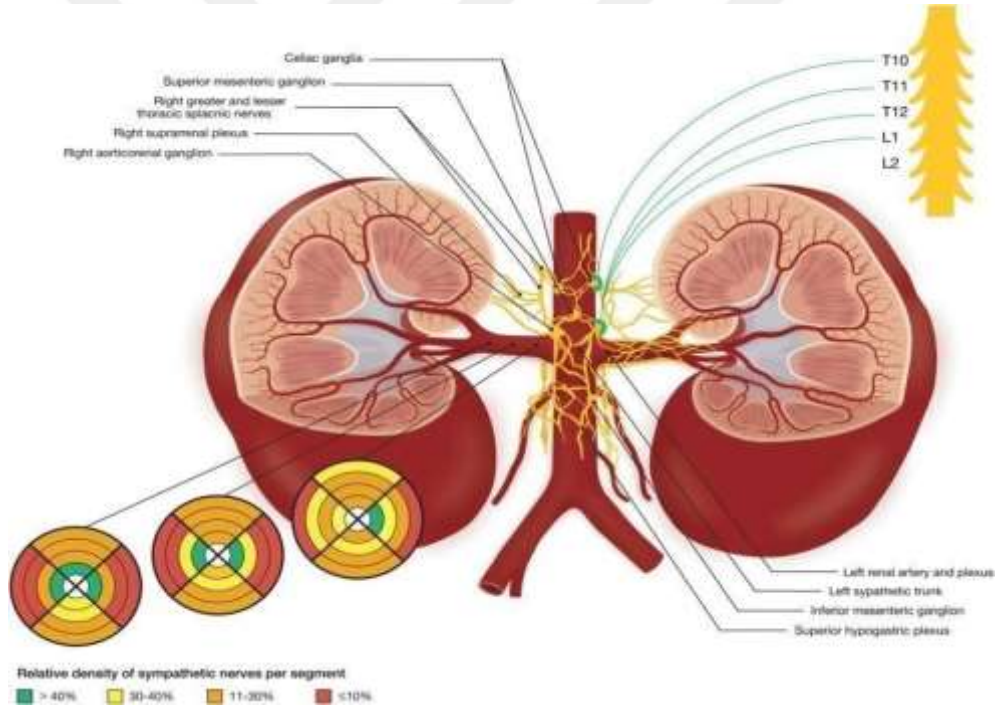
Efferent arterioller, kıvrımlı tübüllerin ve Henle halkalarının çevresinde vasa recta adı verilen kılcal damar yapısını oluşturur. Bu kılcallar medullaya giden kanı venöz sisteme taşıyan yapılardır. Renal venöz damarlar, arteriyel yol ile benzer bir paterni ters yönde takip eder. Bu venöz ağ, inferior vena kavaya boşalır. Lenfatik drenaj ise böbreklerden ve üst üreterlerden aorta gerçekleştirilir (16,17).



Sempatik sinir liflerinin renal vasküler yataklarda vazokonstriksiyon oluşturmaları ile böbreğin kan akımı azalır. Böbrek kan akımı (BKA), sistemik arter basıncı ile refleks olarak ilişkilidir. Arteriyel basınçtaki azalma sempatik sinir aktivitesinde artışa yol açar ve bu aktivite artışı renal arteriyoller vazokonstriksiyonu uyatarak hem renal kan akımını hem de glomerüler filtrasyon hızını (GFR) azaltır. Ayrıca, egzersiz yapmak böbrek kan

akımını azaltır. Kanama da yoğun sempatik stimülasyona ve vazokonstriksiyona neden olarak GFR ve BKA'da azalmaya sebep olur (17).

Renal direnç, vazodilatasyon veya vazokonstriksiyonu uyaran hormonlar tarafından da değiştirilebilir. Renin-anjiyotensin sistemi, sistemik arter basıncını artırabilir ve renal kan akımını değiştirebilir. Böbrekten salınan renin, anjiyotensini anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II, periferik arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olarak ve aldosteron sekresyonunu uyarak arteriyel basıncı artırır. Yüksek aldosteron seviyeleri, distal tübüllerde ve toplama kanallarında sodyum geri emilimini uyarır. Artan sodyum geri emilimi, plazma hacmini artırarak suyun daha çok geri emilimine neden olur. Bu artan renal kan akımı, kan basıncının yükselmesine katkıda bulunur (18).

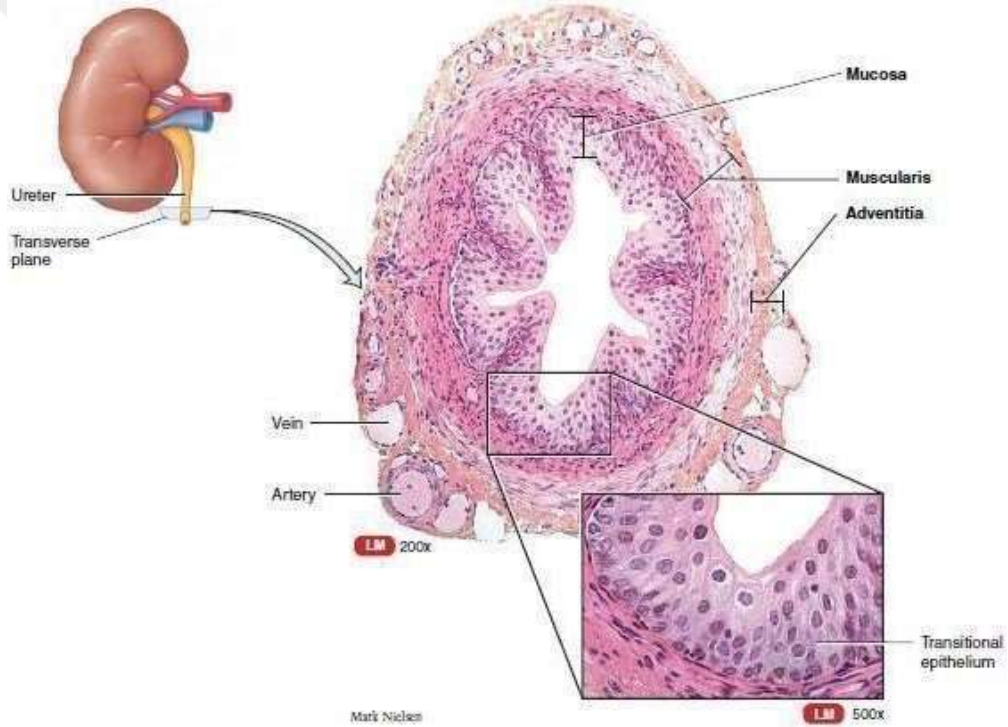


Şekil 2.6. Böbreğin sinirsel innervasyonu

2.2.2. Üreterler

Üreterler, renal pelvisten mesaneye uzanan retroperitoneal yapılardır. Renal pelvisten mesanenin trigonuna kadar olan uzunlukları yaklaşık 25-30 cm'dir. Üreterler, pelvik kenar tarafından her biri yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda olan abdominal ve pelvik segmentlere ayrılır (19).

Üreterler böbreklerde renal parenkim tarafından oluşturulan idrarın alt üriner sisteme iletilmesinde görevlidir. Üreterler, üreteropelvik bileşke, iliak arterin üreteri çaprazladığı alt bölümü ve üreterovezikal bileşke olmak üzere üç yerde fizyolojik olarak daralır. Üreterovezikal bileşke, mesanenin musküler ve submukozal katmanları arasında 1-2 cm'lik oblik geçiş bölümüdür. Mesane içi basıncın arttığı durumlarda, submukozal üretere baskı yaparak idrarın geriye kaçmasını önler (20).



Şekil 2.7. Üreterin mikroskopik anatomisi

Üreterin herhangi bir yerinde obstrüksiyon olması, üriner akımın pelvisten üretere geçişte dirençle karşılaşmasına neden olur. Bu direnç, üreterin herhangi bir yerinde meydana gelebilmesine karşın en sık olarak üreteropelvik bölgede oluşur ve bu obstrüksiyon fetüs böbreğinde dilatasyona neden olur.

Darlıkların en sık üreteropelvik bölgede olmasıyla ilgili literatürde farklı görüşler mevcuttur. Fetüsta üreterler başlangıçta daha uzun ve daha kıvrıntılı bir yapıya sahiptir.

Zamanla fetusun boyunun uzaması ve böbrek pozisyonunun değişmesiyle daha düz bir hal alırlar. Ostling, gestasyonel dönemde fetusların üreterlerinde doğal büküntü, kıvrım ve valvlerin olduğunu göstermiştir. Fetal kıvrım ve büküntülerin devam etmesi ve bu pililerin kas doku ve etrafında da adventisyal bir kılıftan ibaret olması, konjenital üreteral tıkanıklıkların bir başka açıklaması olabilir. Hem fetüste hem de erişkinde üreteropelvik bileşkenin lümeni üreterin diğer kısımlarından daha dar ve üreteropelvik bileşkedeki düz kas hücre sayısı üreterin diğer kısımlarındakinden daha azdır. Bunların sonucunda klinik yakınmalara neden olan üreteropelvik bileşke tıkanıklıklarının normalin patolojik bir sonucu olduğu söylenebilir. Ancak, üreter gelişimiyle ilgili bu bilgiler yine de konjenital üreteral tıkanıklıklarının en sık üreteropelvik bileşkede görüldüğünü tam olarak açıklamamaktadır (3).

2.3. Böbrek Fizyolojisi

Böbreklerin esas fonksiyonu, idrar oluşturarak elektrolitlerin, solütlerin, suyun tutulumu ve vücuttan atılması sonucu vücuttaki normal fizyolojik dengenin ve stabil ortamın devamlılığını sağlamaktır (21). Bu stabil ortam, elektrolitlerin, solütlerin ve suyun selektif tutulumu veya atılımı sonucu idrar oluşturulması ile sürdürülür. İdrar oluşum sürecinin ilk aşaması, plazma sıvısının glomerül kapillerlerinden Bowman aralığına filtrasyonu ve maddelerin moleküler ağırlığına göre filtrasyonu sonucu ultrafiltratın oluşmasıdır. Moleküler ağırlığı 20A°dan küçük elektrolit, glukoz ve aminoasit gibi maddeler serbestçe filtre olabilirken, moleküler ağırlığı >50 A°dan büyük olan maddeler filtre olmaz.

GFR, böbreğin çok çeşitli görevlerini yerine getirme yeteneğinin en iyi ölçüldüğü veridir. GFR' nin tahmini, klinik olarak böbrek yetmezliğinin şiddetini ve hastalığın seyrini belirlemek ve takip etmek için kullanılır. Ancak GFR, renal patolojilerin nedeni hakkında bilgilendirme sağlamaz. Hastalık nedeni, idrar tetkikleri, üriner sistem görüntülemeleri ve gerektiğinde böbrek biyopsisi ile belirlenir (13,22).

Böbreklerin temel fonksiyonu, günlük iki yüz litre sıvıyı süzerek, toksinleri, metabolik atıkları ve vücuttaki fazla iyonları atıp, gerekli maddeleri tekrar kan dolaşımına geri kazandırmaktır. Vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, normal hücre volümünün korunması, sıvı miktarının kontrolü kardiyovasküler sistemin düzgün çalışması için gereklidir (23,24).

2.3.1. Böbreğin Görevleri

Böbrekler sekresyon, filtrasyon ve reabsorbsiyon yoluyla vücuttaki homeostazın sağlanması ve sürdürülmesinde önemli organlardan biridir (25). Böbrekler vücuttaki üre, kreatinin, ürik asit, ilaçlar ve katkı maddeleri gibi maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Ayrıca böbrekler vücutta sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, ekstrasellüler sıvı hacminin ve renin aldosteron sistemi ile kan basıncının düzenlenmesi, asit-baz dengesinin ayarlanması, eritrosit yapımını uyaran eritropoietin salgılayarak eritrosit üretiminin sağlanması, D vitamininin aktif formu olan 1,25 hidroksi D vitaminine dönüştürülmesi ve vücutta uzun süren açlık durumlarında glukoneogenez ile glukoz sentezlenmesi gibi işlevleri de yürütmekle görevlidir (14).

Vücutta homeostazın devamlılığı için vücuda alınan su ve elektrolitlerin atılan miktarlarla uyum içinde olması çok önemlidir. Böbrekler, sinir sistemi, endokrin sistem ve dolaşım sistemi ile beraber bu dengenin sağlanmasında ve vücuda giren su, elektrolit gibi solüt maddelerle bunların atılan miktarlarının ayarlanmasında işlev görürler (26).

Böbrekler endokrin fonksiyon olarak da hormonlardan renin, anjiyotensin, eritropoietin, D vitamini, parathormon, antidiüretik hormon, prostaglandinler, natriüretik peptitler, endotelin, kallikrein, insülin, ürotensin, gastrin ve trombopoietin üretiminde görevlidirler (27).

Böbrekler tarafından günlük geri emilen maddeler ve bunların miktarları Tablo 2.1' de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Çözünen maddelerin böbreklerden geri emilmesi

Madde	Filtrelenen miktar	Atılan miktar	% net yeniden emilim
Su	180 litre	0,5 - 3 litre	98 - 99
Na ⁺	26.000 meq	100 – 250 meq	>99
Cl ⁻	21.000 meq	100 – 250 meq	99
HCO ₃ ⁻	4800 meq	0	~100
B ⁺	800 meq	40 – 120 meq	80 - 95
Üre	54 gram	27 - 32 gram	40 - 50

Bu tablo böbrek tarafından gerçekleştirilen net günlük geri emilimin özeti olup, bu değerler normal standartlarda yetişkin bir erkek için geçerlidir. GFR ve dolayısıyla filtrelenmiş çözünmüş madde ve su yükü kadınlarda yaklaşık %25 daha düşüktür.

2.3.2. Nefron Birimi

Bir kişinin doğumda sahip olduğu fonksiyonel nefron sayısı (yani, nefron donanımı) böbrek başına 700.000 ile 1.8 milyon arasında değişir ve nefroskleroz nedeniyle bu sayı yaşla birlikte giderek azalır (28).

Nefron ve toplayıcı tübüllerde yer alan birimler şunlardır:

Nefron :

Renal Korpuskül (Malpighi cisimciği)

Proksimal Tübül

Henle Kıvrımı

Distal Tübül

Bağlantı Tübülü

Toplayıcı tübüllerde:

Toplayıcı Tübül

Papiller Kanal (29).

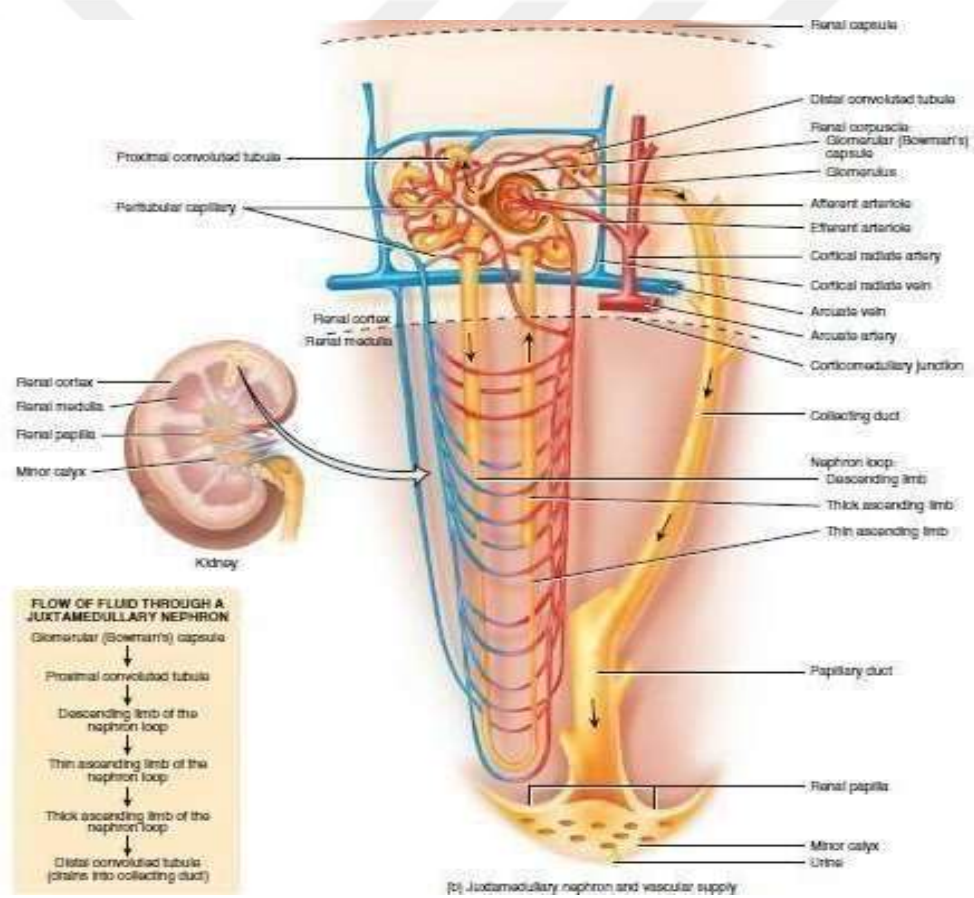
Nefron, toplayıcı kanalla beraber böbreğin fonksiyonel birimidir ve renal korpuskül ile böbrek tübüllerinden oluşur. Renal korpuskül, nefron'un başlangıç bölümü olup, kanın glomerül kapillerlerinde süzüldüğü bölümdür.

Renal korpuskül, arter kan damarlarından oluşur ve bu damarlar, kandaki birçok maddeye geçirgen olup, kanın şekilli elemanlarını ve plazma proteinlerini geçirmeyen fenestrallli endotele sahiptir. Süzülen filtrat, glomerüler kapsülün visseral ve parietal hücre tabakaları arasındaki kapsül içine akar ve böbrek cisimciğinden çıkarak kıvrımlı böbrek tübülüne geçer.

Nefronlar, glomerül ve tübüler sistem olmak üzere başlıca iki kısımdan oluşur. Glomerül; Bowman kapsülüne giren damarların oluşturduğu afferent arteriyol ile bunların 3-5 dala ayrılıp tekrar birleşmesi sonucu oluşan efferent arteriyol arasında bulunan ve tübüler sistemin başlangıcı olan özel bir kapiller yapıdır. Glomerüler kapillerler, glomerüler bazal membran (GBM) tarafından çevrilmiştir ve içerdiği düz kas hücreleri sayesinde çeşitli vazoaktif uyarılara karşı kasılma gösteren özelleşmiş kan damarlarıdır.

Bazal membranın dışında, Bowman kapsülünün visseral yaprağı olarak da adlandırılan podosit isimli epitel hücreleri yer alır. Kapillerin çevresinin küçük bir kısmı mezengiumla çevrili değildir ve bu, ihtiyaca göre filtrasyonun ayarlanmasını sağlar. Mezengium; mezangial hücreler ve mezangial matriksden oluşur.

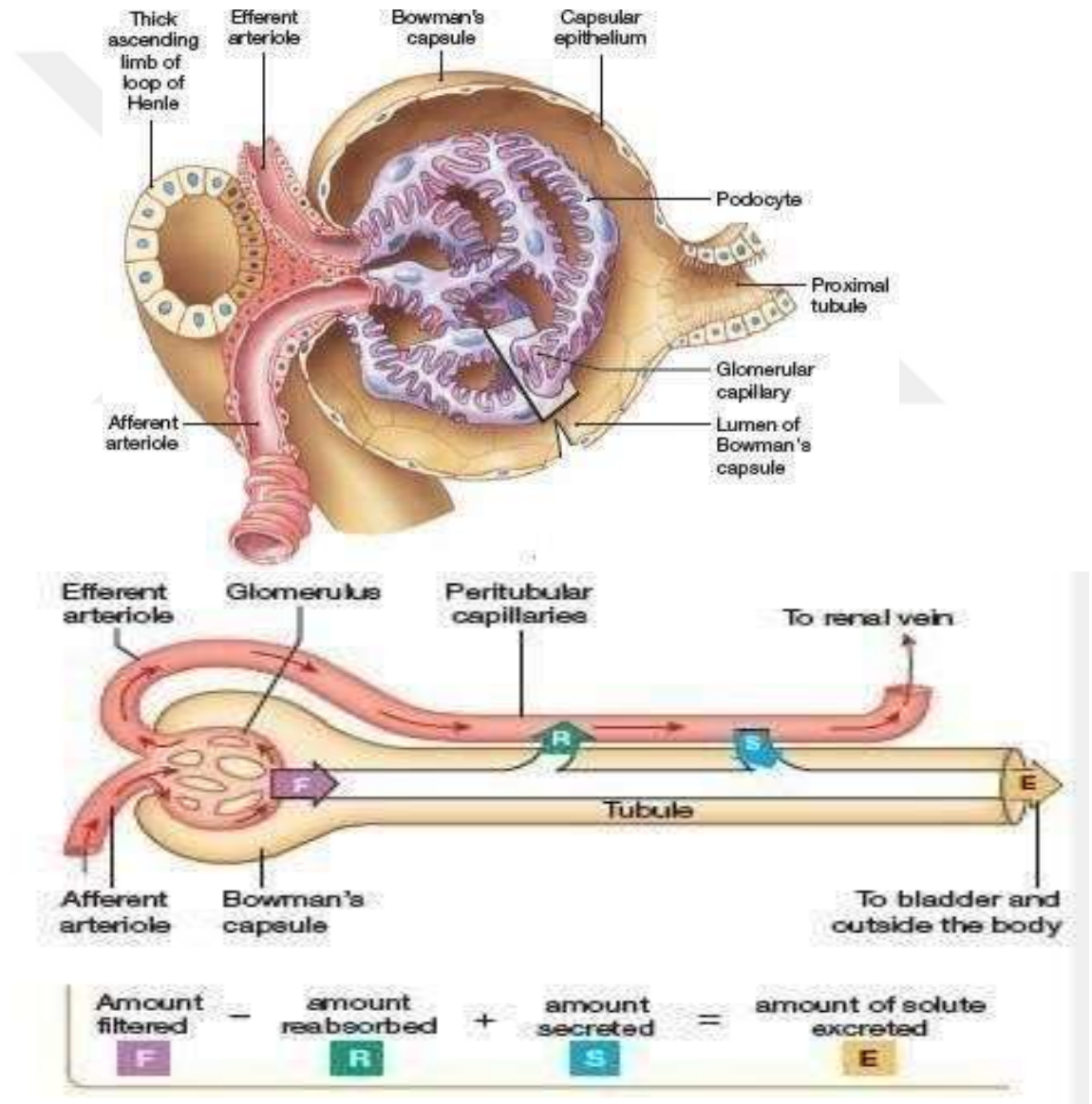
Kapillerlerin duvarı iç taraftan dışa doğru sırasıyla büyük fenestralara sahip olan ve yüzeyi kuvvetli negatif yüklü olan endotel hücresi, glomerüler bazal membran ve podosit hücrelerinden oluşur. Bu yapı, filtrasyon membranı olarak bilinir.



Şekil 2.8. Jukstamedullar nefron, vaskular yapıları ve toplayıcı sistem anatomisi

Bowman kapsülü, proksimal tübülün uzantısıdır ve filtre olan plazma Bowman aralığında birikir. Bowman kapsülü, filtre olan plazmanın içeriğindeki birçok maddenin ve suyun emildiği proksimal tübül ile devam eder. Proksimal tübül de Henle kulpu ile devam eder. Henle kulpu, medullanın derinlerine doğru indikten sonra U şeklinde bir

dönüşle tekrar kortekse doğru tırmanır. Henle kulpu, inen kolu suya geçirgen olup elektrolitlere geçirgen olmadığından, plazmanın konsantrasyonu medullanın derinlerine indikçe artar. Henle kulpu, çıkan kolu ise suya geçirgen değildir; bu nedenle lümen içindeki idrar dilüe olurken, idrarın konsantrasyon ve dilüsyonunun esas ayarlandığı yer özelliğini kazanır. Henle kulpu, bitişinde tübül hücreleri, makula densa olarak adlandırılan ve renin salgılayan özel hücrelere dönüşür. Distal kıvrımlı tübüllerin birkaçı, bir bağlayıcı tübül yoluyla toplayıcı tübüllere bağlanır. Toplayıcı tübüllerde genellikle idrarın son şeklini veren transport sistemleri mevcuttur. Toplayıcı kanallar, iç medullanın başında birleşerek papiller kanalları oluşturur ve daha sonra renal papillaya açılır (21).



Şekil 2.9. Glemrüler Filtrasyon, Reabsorbsiyon ve tübüler sekresyonun şematik görünümü

2.4. Hidronefroz

Hidronefroz böbrek toplayıcı sistemi olan kalikslerin birbirlerinden ayrışması ve pelvisin genişlemesi olarak tanımlanır. Hidronefroz en sık saptanan fetal anomalidir(30). Klinik olarak bu, idrarın böbreklerden alt üriner sisteme akışının tam veya tama yakın engellenmesi veya geri akışından kaynaklanabilir(2,3).

Antenatal 2.trimesterde prenatal USG'de görülen anomalilerin %50'sini hidronefroz oluşturur. HN'un bu dönemde prevalansı %2,5-5 olarak tespit edilmiştir(5,30). Ancak prenatal hidronefroz tanısı konan her beş yenidoğandan birinde hidronefrozun kendiliğinden düzeldiğini görülecektir(1). Dirençli HN 'u olan bebeklerde, hidronefrozun %44'ünü temsil eden UPBD dır. Üriner sistemdeki tıkanmanın en çok tespit edildiği yer en dar segmenti olan UP bileşkedir(5). UPBD 1250 canlı doğumda bir görülmekte olup HN 'un en sık sebebidir(1,2) .Veziko-üreteral reflü (VUR) en sık ikinci nedendir.(1,2,30). İki taraflı HN 'un kızlarda en sık nedeni ektopik tıkaçıcı üreteroseldir.

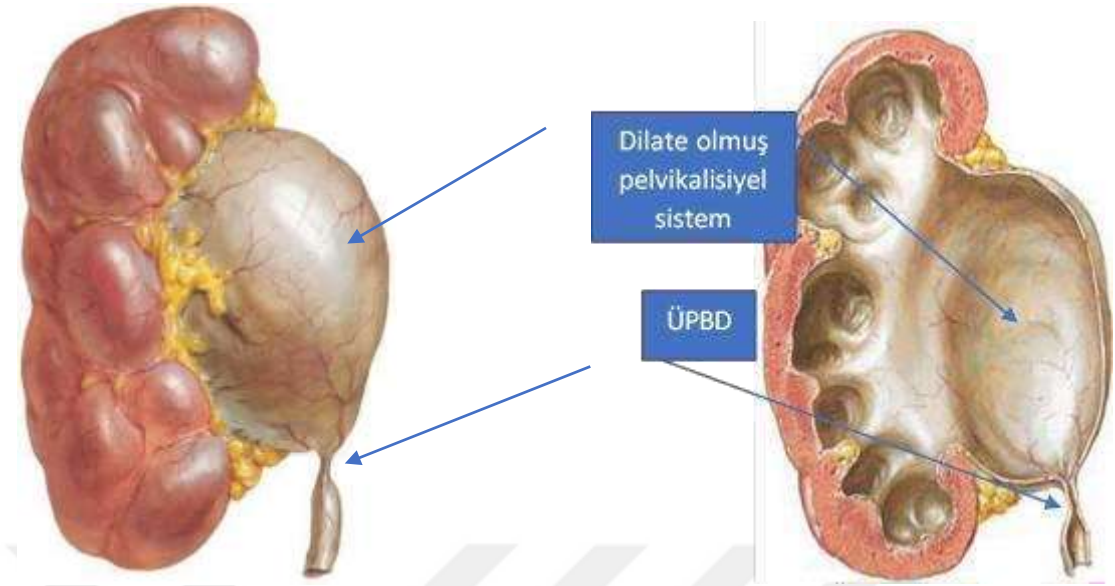
Posterior üretral valv (PUV) ise erkeklerdeki en sık bilateral HN nedenidir(30).

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu hidronefroz olarak karşımıza çıkan en yaygın anatomik anomalilerden biridir(5,31). UPBD erkeklerde daha sıktır(2:1). Çocuklarda sol tarafta daha sık görülür (%66), yetişkinlerde UPI obstrüksiyonu için bunun tersi doğrudur. Bilateral UPBD obstrüksiyonu vakaları, hastaların %10 ile %36'sında görülür, Bilateral UPBD' nun görülme yüzdesi yaş düştükçe artmaktadır (1,2,3,8).

Hidronefrozun öngörülemeyen doğası yönetimi zorlaştırır. Hidronefrozlu bazı çocuklar konservatif tedavi ile kendiliğinden iyileşirken, bazılarında ilerleyici UPBD ve buna bağlı böbrek hasarı gelişir. UPBD' nun erken teşhisi ve zamanında cerrahi müdahale, ilerleyici ve kalıcı böbrek hasarını önleyebilir(31). Yüksek dereceli UPBD, hidrostatik distansiyon, artmış intrapelvik basınç ve zayıf idrar çıkışı ile sonuçlanır.

Pelvik basınçtaki kronik artışlar böbrekte geri dönüşü olmayan hasara neden olabilir(1,2).

HN'un teşhis ve tedavisindeki hedef; cerrahi gerektirmeyen hastaların tespiti ve takibinin yapılması ve cerrahi ihtiyacı doğan hastalarda müdahale için geç kalmamaktır(5,30).



Şekil 2.10. Üreteropelvik bileşke darlığı ve renal pelvikalisiyel sistemde dilatasyon

2.5. UPBD Etyolojik Nedenler

ÜPBD etyolojisinde çeşitli gelişim anomalileri mevcuttur. Etiyoloji iki ana başlık altında incelenir.

2.5.1. Primer UPBD

Büyük bir kısmı konjenital nedenli obstrüksiyonları kapsar ve en sık intrinsek nedenler karşımıza çıkmaktadır.

İntrensek (İçsel) Nedenler

Hipoplastik, aperistaltik segment:

İntrinsik sebeplerin başında gelir ve %70-80 oranında görülür. UPBD olgularının hemen hemen bütün vakalarında değişik oranlarda duvar normalden incedir ve elastikiyeti azalmıştır. Mikroskopik incelemelerde, adale liflerinde azalma, incelme, anormal kas hipertrofisi ve kollajen dokusunda artış saptanmaktadır. Bütün bu anormallikler idrarın pelvisten üretere rahat geçişini engeller ve kısmi bir tıkanıklığa neden olur(1,2,3,5).

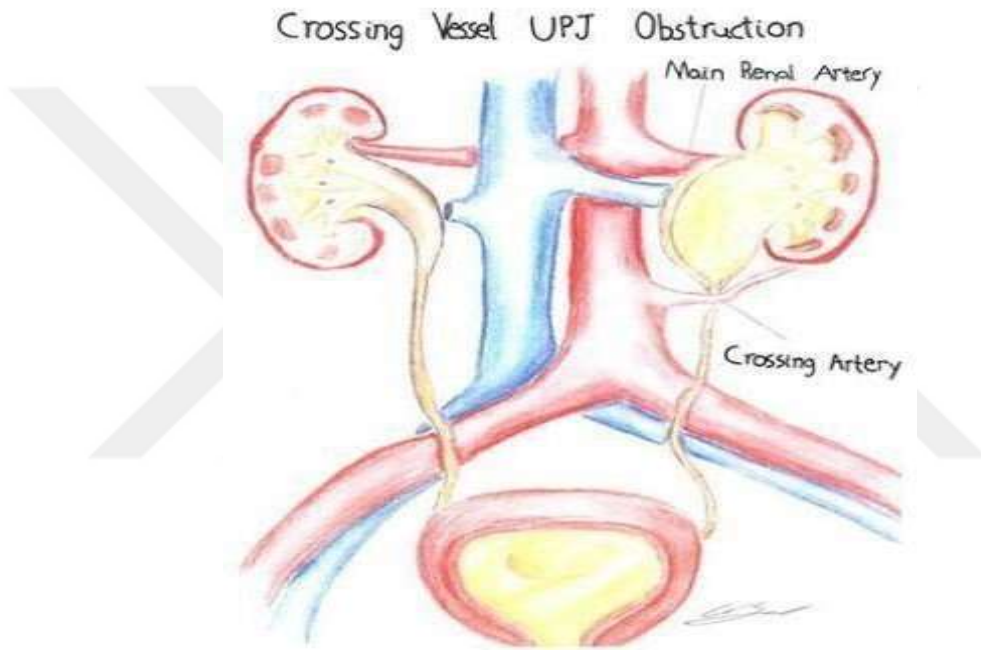
Kapakçık(valvler) ve polipler:

Çok nadir görülen konjenital mukoza kalıntılarıdır. Mekanik tıkanıklık oluşturarak hidronefroza zemin oluştururlar(1,2,3,5).

Ekstrenek (Dışsal) Nedenler

Aberan (aksesuar) damar:

Böbrek alt polünü besleyen segmental arterin UPB ye dışardan bası yaparak darlık oluşturmaktadır. Aksesuar damar basısı % 10-25 oranında görülen etyolojik sebeptir(1,2,3,5).



Şekil 2.11. Böbrek alt polünü besleyen aberan damarın UPB'ye bası yaparak darlığa sebep olması

İnsersiyon anomalileri (üreterin pelvis yüksek giriş yapması):

Üreter fizyolojik olarak pelvisin en alt kısmına huni şeklini oluşturacak şekilde bağlanır. Üreter renal pelvisle olması gerekenden daha yukarıda birleşirse renal pelvis idrar ile dolup genişledikçe üretere bası yaparak darlık nedeni olabilir. Üreterin yüksek giriş yapmasının altındaki sebep intrinsek bir darlık veya aberan damar basısına sekonder genişlemiş pelvisin sarkması olabilir. Bunun sonucunda idrar drenajı yetersiz olur ve HN oluşur. İnsersiyon anomalileri tüm UPBD' ı vakalarının % 7'sini oluşturur (1,2,3,5).

Fibröz bantlar

Renal pelvis ve üreter etrafında fibrozis olması UPBD kliniğindeki hastaların %3'ünü oluşturur. Kesin olmamakla birlikte geçirilen inflamasyona sekonder bir yapışıklık veya fibröz bant oluştuğu düşünülmektedir(1,2,3,5).

Sekonder ÜPBD

Üreterorenolitiazis gibi başka bir nedenle geçirilen cerrahiye sekonder UPBD ortaya çıkmaktadır. Bazen de yetersiz UPBD cerrahisine bağlı da ikincil UPBD görülebilmektedir.

Vezikoüreteral Reflü

UPBD olan olguların % 10-15' inde VUR birlikteliği görülmüştür. Bu konuda farklı görüşler olmakla birlikte reflüye sekonder oluşan enfeksiyonun UP bileşkesinde fibrozis oluşturduğu düşünülmektedir(1,2,3,5).

2.6. UPJO Klinik Belirtiler

Günümüzde hidronefroz ve renal obstrüksiyonlar çoğu zaman prenatal ultrasonografi ile tespit edilmektedir. Doğum sonrası ileri tetkikle tanı kesinleşir. Ancak antenatal USG' nin yaygın olmadığı dönemlerde UPBD olan bebekler genellikle asemptomatiktir. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Daha az sıklıkla postnatal dönemde karında ele gelen kitle, idrar yolu enfeksiyonu ve böbrek taşı için yapılan tetkiklerde veya diğer konjenital anomaliler taranırken teşhis konulabilir(1,2,5). Büyük çocuklar karın yan ağrısı, üriner enfeksiyon, piyüri ve hematüri gibi klinik tablo ile başvurabilir. Hidronefrotik böbreklerde, normalde hematüriye sebep olmayacak hafif travma sonrası hematüri görülebilir. Hematüri büyük olasılıkla dilate toplayıcı sistemdeki mukozal damarların yırtılmasına sekonder olarak ortaya çıkan bir özelliktir. Bu hastalarda böbrek taşı da tabloya eşlik edebilir. Ayrıca başka bir sebeple yapılan USG sonucu hastalar UPBD' ı tanısı alabilir(1,2,5).

2.7. Tanı Yöntemleri

2.7.1. UPBD’da Ultrasonografi

Üriner USG ulaşılabilirliği yüksek olan, noninvaziv, oldukça ucuz, güvenilir ve radyasyon maruziyeti olmayan yaygın kullanılan bir testtir. Renal ultrason hidronefroz tanısında oldukça güvenilirdir. Bu veriler dikkate alındığında, doğum öncesi ve doğum sonrası ilk yapması gereken radyolojik görüntülemedir(1,3,5). Doğum sonrası ilk USG genellikle 3-5. günlerde yapılır. Bebeklerde ilk 2-3.günlerde oluşan idrar miktarı düşük olacağından yapılan USG’lerde hidronefroz şiddeti olduğundan daha düşük görülebilir(3,8). Ancak hastada çift taraflı tutulum varsa ve prenatal yüksek dereceli hidronefroz saptanmışsa inceleme daha erken yapılabilir(8).

USG ile böbreklerin boyutları, majör ve minör kalikslerin dilatasyonu, üreter çapları, mesanede trabekülasyon varlığı ve mesane duvar kalınlığı hakkında bilgi verir. Ayrıca tek taraflı hidronefroz vakalarında ultrason, karşı tarafa kıyasla etkilenen taraftaki parankimal atrofiyi tanımlayabilir(1,2,3,8).

Renal ultrason hidronefroz tanısında oldukça güvenilir olmakla birlikte aynı zamanda bazı dezavantajları mevcuttur. Bunlar şöyle özetlenebilir; USG’deki hidronefroz derecesi spesifik olarak obstrüksiyonun varlığını veya yokluğunu gösteremez. Ayrıca USG hidronefrozun düzeliş düzelmeyeceğini veya ilerleyip ilerlemeyeceğini tahmin edemez(1,2,3,8). Ayrıca USG yapana bağımlı bir tetkik olması önemli bir dezavantajdır. USG’deki en sınırlayıcı durum ise ultrasonun böbrek fonksiyonu hakkında bilgi sağlayamamasıdır (1,2,3).

Hidronefroz şiddetinin derecelendirilmesi sık kullanılan bazı yöntemlerle ölçülmektedir. Bunlar; Üriner sistem dilatasyon(UTD) klasifikasyonu, Fetal Uroloji derneği (SFU) klasifikasyonu ve Önen anatomik evrelemesidir.

SFU Evrelendirme Sistemi

Doğum sonrası dönemde böbrek parankimindeki kalınlığın tespiti ve pelvikalisijel dilatasyon şiddeti değerlendirmektedir. SFU derecelendirme sistemi renal pelvisin boyutundan ziyade intrarenal kaliks dilatasyonunun önemini vurgulamaktadır. Üriner USG‘ yi yapan ve değerlendiren hekime göre değerlendirme farklılıkları göstermektedir. (5,32)

Fetal Uroloji derneği (SFU) ne göre HN derecelendirilmesi

Grade 0 — Normal böbrek

Grade 1 — Minimal pelvik dilatasyon

Grade 2 —Pelvik dilation (Kaliksiyel ektazi olmaksızın)

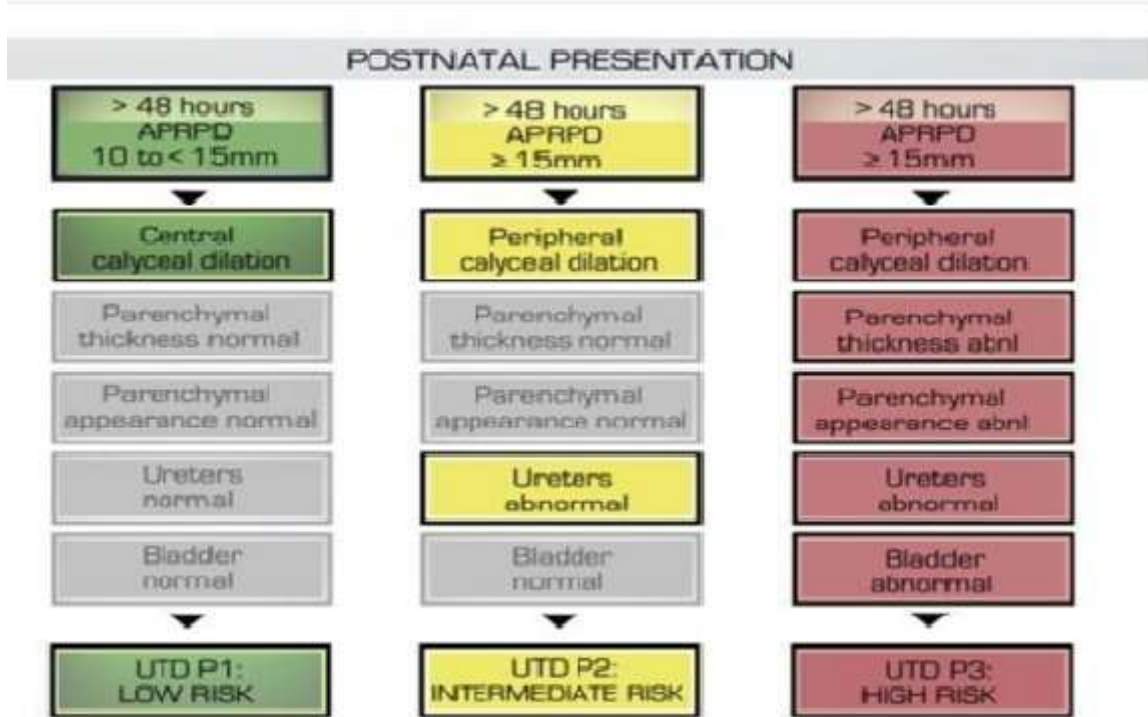
Grade 3 — Kortikal incelme olmaksızın pelvikalksiektazi

Grade 4 — Kortikal incelmenin olduğu HN

UTD Evrelendirme Sistemi

Doğum öncesi ve doğum sonrası üriner sistem bulgularındaki altı kategoriye dayanmaktadır; 1) ön-arka böbrek pelvik çap, 2) üreter anormallikleri, 3) mesane anormallikleri, 4) böbrek parankimal görünüm, 5) renal parankimal kalınlık, 6) kaliks dilatasyonu gibi bulguları sunmaktadır. Üriner sistemdeki patolojinin varlığını, tipini ve derecesini tespit eden retrospektif olarak oluşturulmuş bir sınıflandırmadır(5,32)

Tablo 2.2. UTD Evrelendirme Sistemi

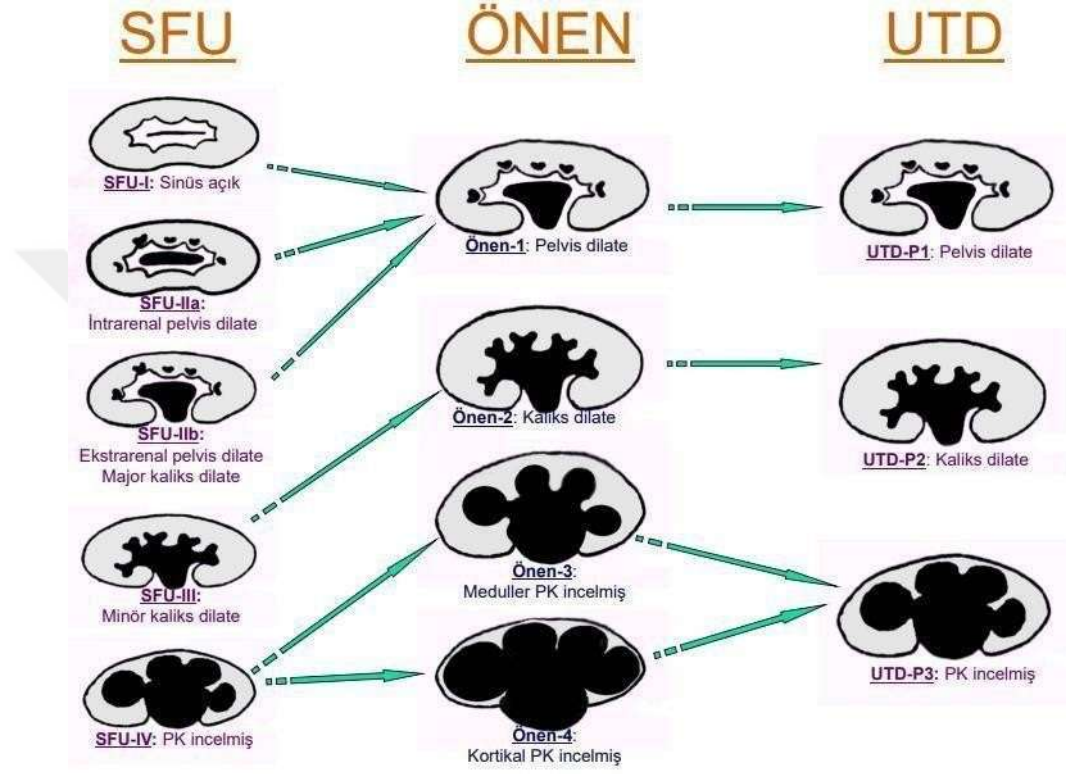


Üriner sistem dilatasyonlarında (UTD) risk sınıflaması ;

Doğum sonrası için: UTD P1 :Düşük risk, UTD P2 orta risk, UTD P3 yüksek risk

Önen Evrelendirme Sistemi

Böbreğin pelvis ve kalikslerindeki dilatasyonun şiddetini sunmakla birlikte böbrek parankim görüntüsü, kalınlığı ve kalitesi hakkında tespit imkanı sunar. Onen, Derece 1' in yalnızca pelvik dilatasyonu, Derece 2' nin kaliks dilatasyonunu, Derece 3' ün %50'den az renal parankim kaybını ve Derece 4' ün ciddi renal parankim kaybını temsil ettiği alternatif bir derecelendirme sistemi önerdi(5,32).



Şekil 2.12. Renal ultrasonda 3 farklı evrelendirme sistemlerinin karşılaştırılması

2.7.2. UPBD’da Magnetik Rezonans Ürografi

Magnetik Rezonans Ürografi, UPBD vakalarında böbreğin detaylı anatomisini(renal parankimde kortikomedüller ayırım ve kist gibi) ve fonksiyonunu göstermektedir. Üreter dilatasyonu ve anomalilerini ayırt eder. Renal kontrast madde boşalması hakkında bilgi verir, ancak sintigrafi gibi MRU’de renal bir darlığı net olarak tespit edemez(1,2,8). MRU önemli dezavantajlar mevcuttur, bunlar maliyetin yüksek olması, genel anestezi ihtiyacı, zaman alan bir tetkik olması ve tetkikin yorumlanmasının zahmetli olmasıdır. Bu dezavantajlar, tek taraflı HN için tetkikin tehlikeli edilme ihtimalini azaltmakla birlikte karmaşık anatomisi ve olağandışı vakalarda değerli olabilir (1,2,8).

Son yıllarda, gadolinyumla güçlendirilmiş manyetik rezonans ürografi (GdMRU), İyonizan radyasyon kullanılmaması ve anatomik obstrüksiyonun benzersiz, üç boyutlu görüntüleri nedeniyle savunulmuştur(1). Kirsch yakın zamanda Gd-MRU ile sistematik değerlendirme yapılan hidronefrozu 200 çocukta oluşan bir kohortu gözden geçirdi. Sonografi ve renal sintigrafi ile karşılaştırıldığında, Gd-MRU genitoüriner sistemin üstün anatomik görüntülerini ve mükemmel uzaysal çözünürlüğü sağladı. Ayrıca 0.99 doğrusal regresyon katsayısı ile sağlam ve tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir(1).

2.7.3. UPBD’da Diüretikli Renogram

Hem böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek hem de obstrüksiyonu göstermek amacıyla günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. İşlem esnasında, radyoaktif işaretli maddeler intravenöz yolla verilir ve bu maddelerin böbrek parankimi tarafından tutulumu, ekskresyonu, renal pelvisten üretere ve mesaneye geçişi izlenir(1,3,8).

Renal sintigrafide başlıca üç radyofarmasötik kullanılır. Bunlar;

Teknesyum 99m-Dietilentriaminpentaasetik Asit (99mTc-DTPA)

DTPA tübüllerden salgılanamaz ve rezorbe edilemez. DTPA atılımı glomerüler filtrasyonla olması nedeniyle GFR’nin ölçümünde mümkündür. Altı aydan büyük hastalarda iki taraflı ciddi obstrüktif böbrek dilatasyonlarında GFR ölçümü mümkün olduğundan DTPA’nın tercih edilmesi uygundur(1,3,8).

Teknesyum 99merkaptasetiltriglisin (99m Tc-MAG-3)

MAG-3 tübüller tarafından salgılanır. MAG3 renal plazma akımının hesaplanmasında çok iyi bir ajandır. Böbrek yetmezliği mevcut olan hasta çocuklarda ve ilk altı aylık bebeklerde MAG-3 daha sık kullanılmaktadır(8)

Teknesyum 99m-dimerkaptosüksinik asit (99mTc-DMSA)

Renal tübüler hücrelere kuvvetli olarak bağlanması nedeniyle DMSA kortikal hasarların(renal skarlar ve böbrek fonksiyonu) tespitinde son derece faydalıdır(1,3,8).

UPBD’ lı ciddi olguların takibinde ve cerrahi tedavi kararında renal sintigrafi önemlidir, çünkü asıl amaç renal fonksiyonun korunmasıdır. Sintigrafiler tek taraflı vakalarda daha anlamlı ve yararlı olmaktadır. Çift taraflı böbrek hastalıklarında değerlendirme zorlaşır ve belirlenen böbrek fonksiyonları gerçeği yansıtmayabilir.

Ayrıca grade-1,2 hidronefroz ile takipli UPBD olgularında sadece konservatif takiple çok yüksek oranlarda tedavisi mümkün olduğundan sintigrafi çekilmesi gereksiz görülmektedir(8).

Sintigrafilerin eksik yönleri ve dezavantajları elbette mevcuttur. İnvaziv işlem olan sintigrafiler böbrek anatomisi ve renal darlık patolojileri hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Dezavantajları olarak uzun süreli immobilizasyon gerekliliği, radyasyon maruziyeti, intavenöz ilaç enjeksiyonu mevcuttur(8).

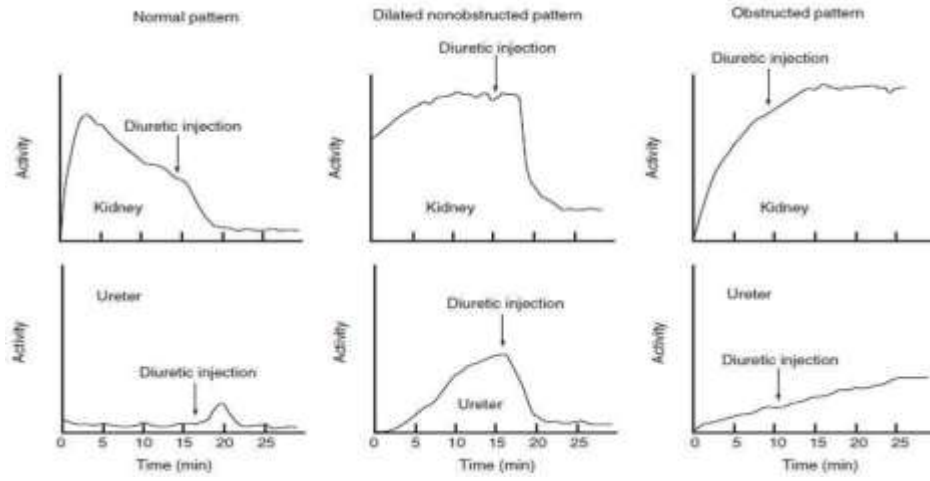
Ameliyat sonrası takip edilen her hastada sintigrafinin tekrarlanması tartışılmakla birlikte tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olması ve yapılan kontrol USG' lerde pelvis dilatasyonu gerilememiş ise sintigrafi tekrar çekilmelidir. Ameliyat öncesi sintigrafide fonksiyonu düşük olan bir hastada kontrol sintigrafi çekilecekse ve takiplerde hidronefrozun sebat etmesi gibi bir komplikasyon yoksa, post operatif 1.yılı beklemek sağlıklı sonuçlar almak için daha doğrudur(1,3,8).

Sintigrafi testlerinde Diüretikli renogram ile değerlendirilen bir başka parametre de idrarın böbrek pelvisinden temizlenme süresidir(T1/2). Drenajın iyi olması darlığın olmadığına işaret eder.

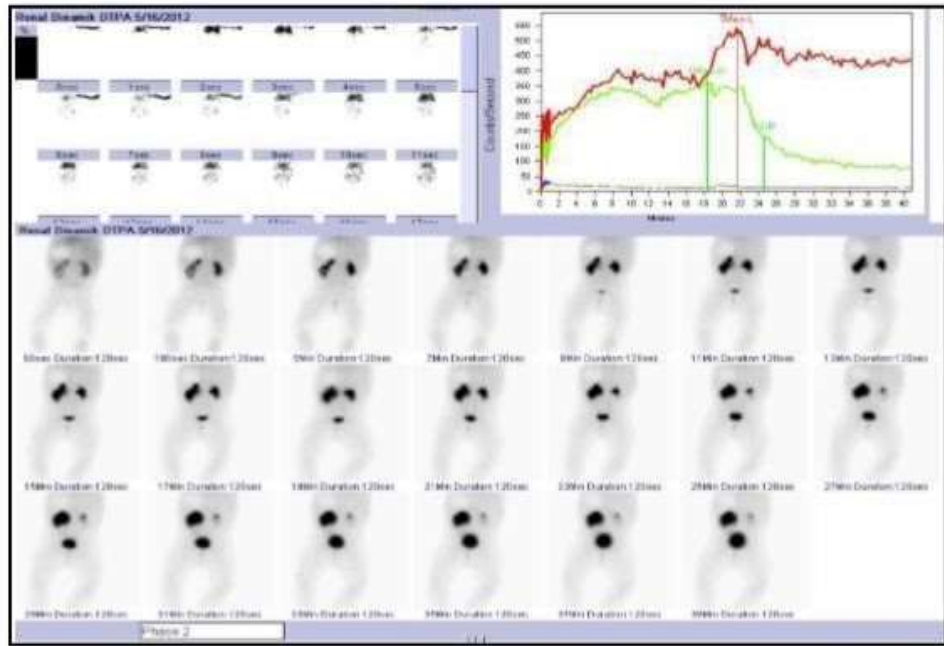
Radyoaktivitenin yarılanma süresi ($t_{1/2}$):

- ❖ 10 dk dan kısa ise büyük olasılıkla tıkanıklık dışlanır,
- ❖ 10-20 dk. arası ise şüpheli tıkanıklık olarak kabul edilir,
- ❖ 20 dk'dan uzun ise olası tıkanıklık olarak değerlendirilir.

Yenidoğan bebeklerin böbreklerinin glomerüler ve tübüler fonksiyonları yetersiz olduğundan ve diğer çocuklarla kıyaslandığında pelvisin böbreğe oranla daha büyük olması nedeniyle Radyonüklid madde yenidoğanlarda böbreği daha yavaş terkeder. Bundan ötürü ilk 3 ay diüretik renogram çekimi doğru değildir çünkü güvenirliliği düşüktür. **(1)**



Şekil 2.13. Klasik paternde lasiksli renogram; normal patern, tıkaçıcı olmayan genişlemiş patern ve tıkaçıcı patern



Şekil 2.14. DTPA ile yapılan dinamik renal sintigrafı

Tablo 2.3. Diüretikli dinamik böbrek sintigrafisinde diüretik yanıtını etkileyen faktörler

Faktör	Etki
Yaş ve böbrek matürasyonu	Çocuk ve yaşlı hastada Tmax ve T½ değeri uzayabilir
Yetersiz hidasyon	Tmax ve T½ değeri uzatır, yetersiz diüretik cevabına neden olur
Böbrek fonksiyon kaybı	Tmax ve T½ değeri uzatır, yetersiz diüretik cevabına neden olur
Dolu mesane	T½ değerini uzatır
Diüretik uygulama zamanı	Diüretik cevabını ve T½ değerini değiştirebilir
Yerçekimi etkisi	T½ değerini değiştirebilir.
İlgi alanları seçimi	Tmax ve T½ değerlerini değiştirebilir.
Artmış böbrek pelvis volümü ve elastikiyeti	T½ değerini uzatır

2.7.4. UPBD’ da İntravenöz Pyelografi(İVP)

İntravenöz Pyelografi(İVP), önceki dönemlerde idrar yolunun değerlendirilmesinde tercih edilen invaziv olmayan radyografik modalitedir(1,3,8). İVP’de verilen İV radyo-opak içerik nefrotoksik etki oluşturabilir ve allerjik reaksiyona neden olabilmektedir(1,3,8). İVP ciddi devazantajlara sahip olduğundan obstrüktif üropatili hastaların tanı ve takibinde sık kullanılmamaktadır ve yerini sintigrafi almıştır(1,3,8). Küçük bebeklerde renal konsantrasyonun zayıf olması bağırsaktaki gazların görüntülemeyi baskılaması nedeniyle kullanımı tercih edilmemektedir. Aynı zamanda diferansiyel böbrek fonksiyonları ve obstrüksiyonun derecesi hakkında da yeterli bilgi verememektedir(1,3,8).

2.7.5. UPBD’ da Retrograd Pyelografi

RPG; pyeloplasti ameliyatından hemen önce hasta anestezi altında iken floroskopi eşliğinde sistoskopi yapılarak üretere verilen kontrast madde ile yapılan işlemdir. Çoğu zaman ameliyat öncesi yapılan tüm tetkiklere rağmen tanı net konulamamaktadır ve RPG pyeloplasti öncesi tanıyı netleştirmek için yapılmaktadır. Ayrıca olası bir üreterovezikal darlık(UVD) tanısı da dışlanmış olur(1,8). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda pyeloplasti ameliyatı öncesi yapılan RPG hiçbir vakada ameliyat planını değiştirmemiştir. ÜPBD tanısı kesin olan hastalarda RPG yapılmasına gerek olmayıp direk pyeloplasti yapılabilir(1).

2.7.6. Biyokimyasal İşaretler

Son yıllarda ÜPBD ve diğer üriner sistem patolojilerinin tanı ve takibinin yapılabilinmesi ve cerrahi endikasyonlarının daha net konulabilmesi için invaziv olmayan serum ve spot idrarda çalışılan birçok biyokimyasal belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Üriner sistem darlıklarının oluşturduğu böbrek hasarının hücresel düzeyde olduğu bilinmektedir. Çalışmalarındaki temel amaç renal hasar oluşmadan önce veya hasarın erken dönemlerinde klinik tanıyı koyabilmek ve erken müdahale şansını yakalamaktır(1,2,8)

Transforming growth faktör-β1(TGF)-B1, epidermal büyüme faktörünün (EGF) , Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL), endotelin-1, karbonhidrat antijeni (CA 199), monosit kemotaktik protein (MCP)-1 gibi birçok parametre üzerinde hali hazırda çalışmalar devam etmektedir. Ancak bu testler halen çalışma düzeyinde olup klinik kullanıma geçmemiştir. Bu nedenle sintigrafi ve diğer radyolojik görüntülemeler günümüzde hala yoğun olarak kullanılmaktadır(1,2,8)

2.8. Tedavi Yöntemleri

2.8.1. Konservatif Tedavi

Antenatal dönemde tanı almış olan ve semptomu olmayan hidronefroz hastalarının diferansiyel fonksiyonu iyi durumda ise konservatif yaklaşım ile böbrek hasarı oluşmadan büyük çoğunluğunun kendiliğinden düzeldiği görülmektedir(1,3,8).

Bunun temel nedeni olarak HN' lu fetüsün zamanla büyümesi ile üreterlerin kıvrım ve büküntülerinin sebep olduğu tıkanıklığın ortadan kalkması olarak düşünülmektedir.(1,2,3,8).

Prenatal UPBD ile takipli böbrek fonksiyonu >%40 olan hidronefroz hastalarının %75 inin sorunsuz iyileştiği görülmüştür. Hastaların %25 inde böbrek fonksiyonlarında kötüleşme görülmüş ve konservatif tedaviden açık cerrahiye geçilmiştir(1,2,3,8).

Konservatif takibin devamında başlıca 3 kriter önemlidir:

- 1) Çocuğun asemptomatik olması,
- 2) Periyodik USG' lerde hidronefrozun stabil olması veya azalması
- 3) Sintigrafilerde renal fonksiyonun stabil olmasıdır

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide ana prensipler, dar üreteropelvik segmentin çıkartılması, böbrek pelvisi aşırı genişlemiş ise küçültülmesi ve yeterli genişlikte bir üreteropelvik anastomozun yapılmasıdır(1,2,3,8).

Hangi cerrahi teknik kullanılırsa kullanılsın ana amaç üreteropelvik segmentte engelsiz idrar akımını sağlayarak böbrek hasarının oluşmasını ve/veya renal hasarın ilerlemesini engellemektir(1,2,3,8).

En çok kullanılan teknik, Anderson-Hynes pyeloplasti (dismembred pyeloplasty) dir. Dismembred pyeloplastide 3 farklı insizyon kullanılır (flank, anterior ekstraparitoneal kesi ve posterior lumbotomi). En sık kullanılan insizyon flank kesisidir(1,2,3,8).

Foley v-y plasti ve Culp spiral flep teknikleri de mevcut olup; böbrekteki idrar drenajını sağlamak için üreteropelvik devamlılığı sağlayan tekniklerdir. Bu cerrahi prosedürler genellikle; üriner sistem malrotasyonları, beklenenden uzun dar üreter segmenti, füzyon anomalileri gibi olağan dışı durumlarda kullanılır(1,2,3,8).

Hangi açık cerrahi tekniği kullanılırsa kullanılsın üreteropelvik bileşkedeki yeni anastomozun huni şeklinde olması, gergin olmaması, su geçirmemesi ve üreterin pelvisin en alt noktasına anastomoz edilmesi gerekir. Bu kriterlere foley kriterleri denir. Açık cerrahi yöntemleri dışında laparoskopik ve robotik cerrahi tekniklerde mevcut olup, teknikler arası başarı oranında anlamlı bir fark yoktur. Tüm tekniklerin ortalama başarı oranı %90-95 dir(1,2,3,8).

Robotik cerrahi de başarı oranı diğerleri ile aynı olmakla birlikte maliyet yükseltir. Fakat hastaneye kalış süresi kısadır ve ameliyat sonrası bazı komplikasyonları azaltabilir. Robotik ve laparoskopik cerrahi tekniklerinde normal yaşantıya dönme süresi daha kısa, ameliyat alanındaki estetik kaygı daha azdır. Laparoskopik cerrahide genellikle Anderson-Hynes dismembered tekniği kullanılarak yapılır(1,2,3,8).

Diğer bir teknik olan fleksibl ureterorenoskopi kullanılarak yapılan endopyelotomi tekniği minimal invaziv olup antegrad veya retrograd şekilde yapılabilir. Endopyelotomi tekniğinin kullanımı için aberan damar basısının ekarte edilmiş olması ve ciddi hidronefrozun olmaması gerekir. Başarı oranı % 70 olup pyeloplasti ile karşılaştırıldığında bu başarı sönük kalmaktadır(2)

Endopyelotomi pyeloplasti cerrahisi daha sıklıkla nüks vakalarda tercih edilip başarı oranı % 95 gibi dikkat çeken oranlarda rapor edilmiştir. (2)

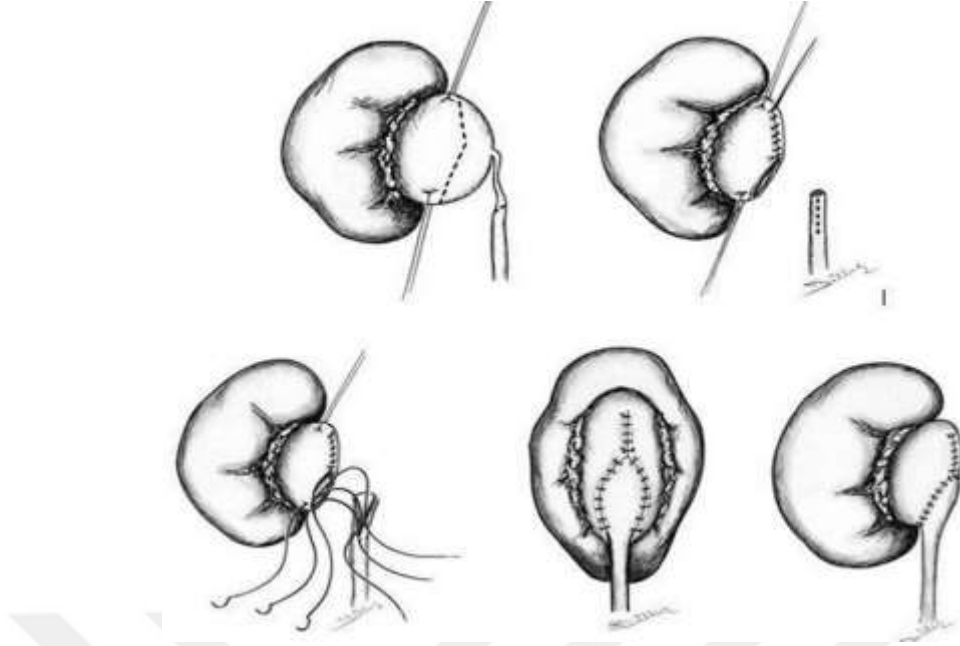
UPBD cerrahi endikasyonlar için net olarak bir görüş birliği olmasa da

İlk muayenede;

1. Böbrek lojunda kitle ele geliyorsa
2. Böbrek fonksiyonu düşükse (%30 ın altı)
3. HT, Üriner enfeksiyon ve piyonefroz gelişmiş ise,
4. Büyük çocuklarda ağrı, taş veya hematüri gibi klinik durumlara neden olması durumunda cerrahi karar verilir.

Konservatif takip edilen durumlarda ise;

1. Böbrekte grade 3-4 dilatasyonda takiplerde gerileme mevcut değilse ve dilatasyonun derecesinde artış varsa veya düzelme mevcut değilse,
2. Pelvis AP çapı >30 mm olan progressif HN
3. İki sintigrafi takibi arasında %10 dan fazla böbrek fonksiyon kaybı varsa
4. HT, enfeksiyon, ağrı ve hematüri gibi semptomlar mevcutsa cerrahi kararı verilir (1,2,3).

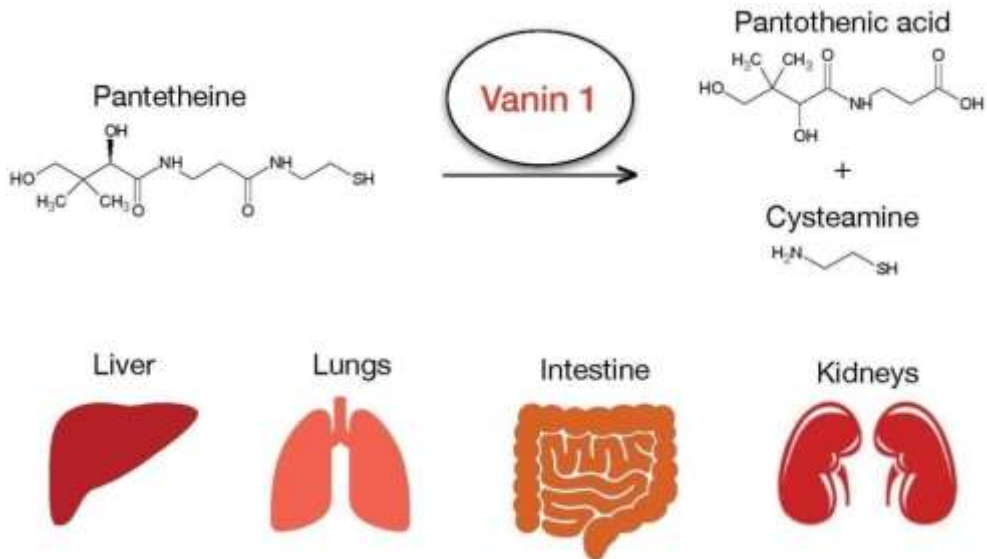


Şekil 2.15. Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty

2.9. Biyokimyasal Parametreler

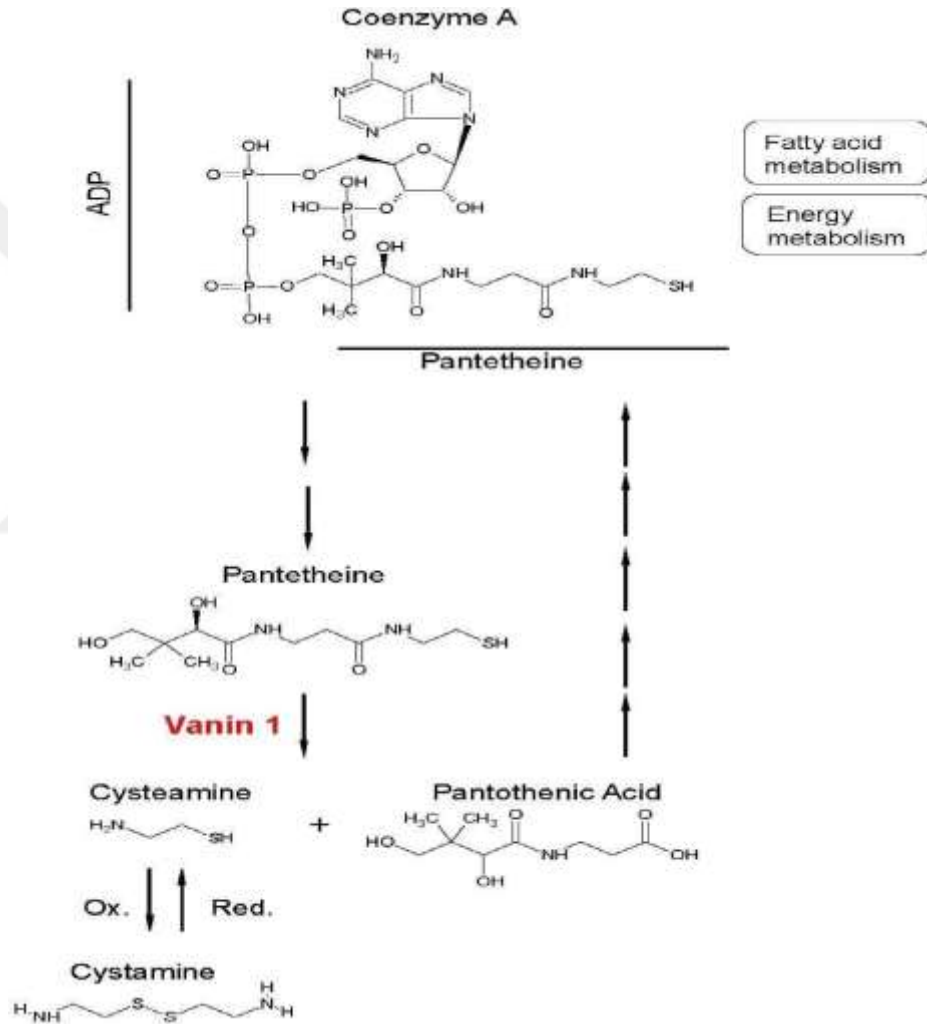
2.9.1. Vanin 1 (ng/ml)

Vanin 1; vasküler noninflamatuvar molekül-1 olarak da bilinen bir ekzoenzimdir. Vanin 1'in temel işlevi panteteinaz aktivitesi ile panteteinin pantotenik asit ve sisteamine dönüşümünde katalizör oluşudur. Karaciğer, bağırsak ve böbrek gibi birçok organda gen ve protein seviyesinde yüksek oranda eksprese edilir(33–35).



Şekil 2.16. Vanin 1: Fizyolojik Fonksiyonu ve Hastalıklardaki Rolü

Fizyolojik rolü koenzim A metabolizması, enerji üretimi ve lipid metabolizması ile ilişkili görünmektedir. Vanin 1'in birincil işlevi, KoenzimA'nın(CoA) biyosentezinde önemli bir öncü olan pantotenik asidin (B5 vitamini) geri dönüşümüdür; Gerçekten de, vanin 1, karaciğer, bağırsak ve böbrek gibi yüksek CoA ciroosu olan dokularda yüksek oranda eksprese edilir . Yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonundaki rolü ile bilinen kofaktör CoA , pantotenik asit, sistein ve adenosin trifosfattan (ATP) beş adımda monte edilir. Sonuç olarak bu enzimler fosfopanteinin biyoyararlanımını düzenler ve bu da fosfataz ve panteteinaz aktivitesi yoluyla parçalanır.



Şekil 2.17. Vanin 1'in fizyolojik fonksiyonu ve hastalıklarda rolü

Son yıllarda, birçok çalışma, vanin 1'in oksidatif stres ve inflamasyon ile ilgili fizyolojik koşullar altındaki rolünü aydınlatmıştır. Vanin-1'in oksidatif stres için bir doku sensörü olduğu ve oksidatif strese doku yanıtının düzenleyicisi olarak görev yaptığı bildirilmiştir(33–35)

Vanin'in enzimatik aktivitesinin, hastalıklı organa bağılı olarak koruyucu etkisi veya hassaslaştırıcı etkisi nedeniyle belirli hastalıklarda kilit öneme sahip olduğu bulunmuştur(33–35)

İnsan böbreğinde nefronun proksimal tübül hücrelerinde mikrovillus varlığı nedeniyle taşıyıcıların ve kanalın eksprese edildiği geniş apikal yüzey alanları mevcuttur. Vanin 1 de insan ve fare böbreğinde pantotenik asidin atılımının engellenmesi ve vücuda geri kazandırması için proksimal tübül hücrelerinin fırça kenarlarında bulunur(33)

En yüksek vanin-1 mRNA seviyeleri, tübüler epitel hücrelerinin seçici olarak vanin-1 transkriptlerini eksprese ettiği böbrekte bulunur. Son zamanlarda bir çok çalışmada, vanin1'in diyabetik nefropati ve ilaca bağılı renal tübüler hasar gibi çeşitli böbrek hastalıklarında iyi tanı değeri olan bir akut böbrek hasarı (ABH) biyobelirteci olduğunu gösterilmiştir.

İdrar akışının tıkanması, tübüler içi basıncı artırarak renal tübüler hasara neden olabileceğinden ÜPBD hastaların idrarına vanin-1 sızmasına neden olabileceği düşünülmektedir(33–35)

2.9.2. Üriner NGAL (ng/ml)

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL): İnsan nötrofil lipokalin, lipokalin-2, siderokalin, onkogenprotein 24p33, alfa-2 mikroglobulin olarak da bilinir.

Küçük hidrofobik moleküllerin bağlanması ve taşınmasında uzmanlaşmış proteinler olan lipokalinlerin süper ailesine ait olan 178 amino asitlik küçük bir moleküldür. NGAL aktif nötrofillerin salgıladığı 25 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahip proteindir(7,36)

NGAL'in insanlarda ve hayvanlarda temel rolü çeşitli hücre tiplerinde demir homeostazının düzenleyicisi olmasıdır.

NGAL ayrıca bakteriyel sideroforlara spesifik bağlanması nedeniyle, hücre dışı boşlukta sideroforları yakalama ve böylece bakteriyel demir kaynağını tüketme yeteneği ile çeşitli bakteri türleri üzerinde bakteriyostatik bir etki uygulayabilir. Bu nedenle,

NGAL, bakteriyel enfeksiyona karşı doğuştan gelen bağışıklığın kritik bir bileşenini temsil eder.

NGAL insan nötrofillerinin ikincil granüllerinden izole edildikten sonraki süreçte böbrek (tübüler epitel hücrelerinde), prostat, akciğer, trakea, meme, kolon, mide, dalak gibi dokularda düşük düzeyde de olsa tespit edilmiştir(7,36)

NGAL strese sekonder artışı ile bilinmektedir. İnflamasyon bu salgılamayı tetiklediği gibi neoplastik değişiklikler ve iskemi de salgılanma mekanizmasını aktifleştirir.

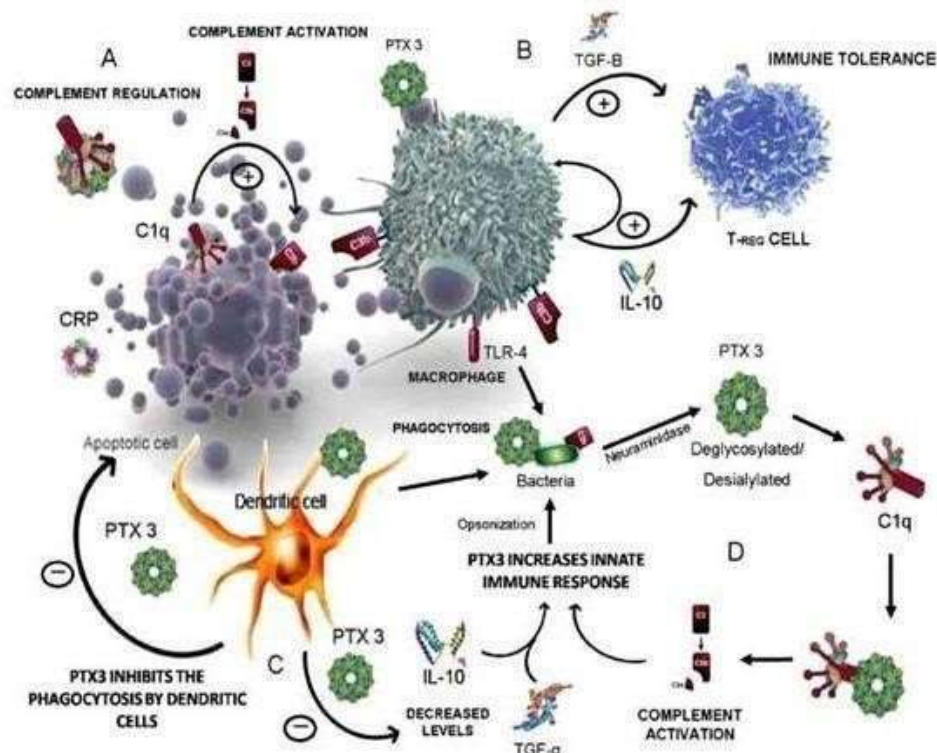
NGAL'nin uyarılması, proliferasyon, apoptoz ve farklılaşma gibi çeşitli hücrel yanıtları modüle ederek tübüler hasarı sınırlayabilir, ancak böyle bir eylem için spesifik mekanizmalar henüz iyi anlaşılmamıştır.

NGAL hasta olmayan bir insanda da idrar ve plazmada bulunur fakat NGAL ekspresyonu, böbrek tübüler hasarına yanıt olarak insanlarda ve kemirgenlerde 1000 kat artar. İdrar ve serumda o kadar hızlı ortaya çıkar ki, böbrek yetmezliğinin erken bir biyolojik belirteci olarak faydalı olabilir(7,36) .

2.9.3. Pentraxin 3 (PTX 3; pg/mL)

Pentraxin 3(PTX3); Endotelyal ve fibroblast hücrelerinde inflamatuvar sitokinler (IL-1a, TNFa), toll benzeri reseptör aktivasyonu ve lipopolisakkarit gibi mikrobiyal ürünlere yanıt olarak inflamatuvar bölgelerde lokal olarak sentezlenen glikoprotein ailesinin uzun pentraksin grubundadır. PTX3'ün periferik dokularda ekspresyonu en temel özelliğidir ve onu kısa pentraksinler olan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid p (SAP)'den ayırır. Kısa pentraksinler olan CRP ve SAP karaciğerde sitokinlerin indüklemesi ile sentezlenir ve PTX3 gibi lokal sentezlenmezler(37,38)

PTX3 mediatörün lokal sentezi inflamasyon alanına özel olduğunu gösterir ve mevcut hastalığın şiddetini belirleme imkanı sunabilir.



Şekil 2.18. PTX 3' ün etki mekanizması

Pentraxinler, immün regülasyonun, mikroorganizmaların opsonizasyonunun, komplemanın aktivasyonu veya inhibisyonu, apoptotik hücrelerin tanınması ve temizlenmesi, hücre dışı matrisin birikmesi, doku yeniden şekillenmesi ve anjiyogenezin önemli bileşenleridir.

Bazı otoimmün hastalıklarda (örneğin sistemik lupus eritematozus) PTX3 ile böbrek tutulumu arasında olası bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Primer mezanjiyal hücrelerde, primer tübüler epitel hücrelerinde ve renal fibroblastlarda renal üretim ve PTX3 ekspresyonu vardır. PTX3 ekspresyonu immünoglobulin A nefropatisi, tip 1 membranoproliferatif glomerülonefrit, yaygın proliferatif lupus nefriti, HenochSchönlein purpura nefriti ve fokal segmental glomerülosklerozda artmaktadır. PTX3'ün böbrek hastalıklarındaki rolü hakkında sınırlı bilgimiz olmasına rağmen, bu hastaların immünopatolojisinde PTX3'ün rolü olduğu konusunda yaygın bir fikir vardır. Önceki çalışmalar, plazma PTX3 konsantrasyonları ile böbrek fonksiyonu arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Skarlı hastalarda üriner PTX3 düzeylerinin yüksek saptanması, skar gelişiminde PTX3'ün rolü olabileceğini düşündürür(15,16)

2.9.4. Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α ; pg/mL)

Tümör nekroz faktörü (TNF), makrofajlar tarafından üretilen ve her türlü yaralanma, uyarı sonrasında çok hızlı bir şekilde salınan konak savunmasında önemli rol oynayan bir bileşendir. TNF- α bir hormon olmayıp vücutta bağışıklık, iltihaplanma, hücre büyümesi, göç, fibroz, vaskülarizasyon vb. dahil olmak üzere her önemli biyolojik süreçte kilit rol oynayan sinyal iletilici bir moleküldür. TNF- α nın salınımı kısa olup uzun süreli salınımı vücutta birçok patolojik mekanizma ile ilişkili bulunmuştur(39)

Anormal TNF- α üretimi ve TNF reseptör sinyalinin, romatoid artrit, Crohn hastalığı, ateroskleroz, sedef hastalığı, sepsis, diyabet ve obezite dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogeneğinde rolü olduğu gösterilmiştir. TNF- α ' nın birçok enflamatuvar hastalıkta sitokin kaskadını düzenlemede çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir ve enflamatuvar sitokin üretiminin bir ana düzenleyicisi olarak bu rolü nedeniyle, bir dizi hastalık için terapötik bir hedef olarak önerilmiştir(40)

2.9.5. Transforming Growth Faktör- β 1 (TGF- β 1; pg/mL)

Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) sinyal yolu, insan sağlığı ve hastalığında önemli bir role sahiptir. Ligandların ve reseptörlerin ekspresyonu dokuya, hücreye ve duruma özgü olmasına rağmen, TGF- β süper ailesi fizyolojik dokuda her yerde bulunmaktadır. TGF- β ailesinin üyeleri, doku homeostazı için kritik olan doku morfogenezini, hücrel farklılaşmayı, proliferasyonu, migrasyonu, anjiyogenezi, immün yanıtı ve hücre dışı matris (ECM) birikimini düzenler. Değiştirilmiş TGF- β sinyali, fibrozis, otoimmün hastalıklar, enflamatuvar hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere birçok hastalığa yol açar. Tükürük bezleri, ağız boşluğuna tükürük salgılayan ekzokrin bezleri, TGF- β sinyalinin hem fizyolojik homeostazda hem de hastalıkta önemli olduğu birçok organ arasındadır. TGF- β ailesinin üyesi olan TGF- β 1 ise renal fibroze sebebiyet veren önemli bir sitokindir. Serum ve Üriner TGF- β 1 konsantrasyonu obstrüktif üropatinin teşhis, takip ve cerrahi endikasyonun belirlenmesinde etkili bir belirteç olabilir(41)

2.9.6. Serum Total TiyoL (μ mol/L)

Tiyoller alkolün kükürt analogunu içeren ve insan vücudu için önemli rol oynayan antioksidan ajanlardır. Tiyoller plazmada serbest veya okside formda bulunur ve plazmadaki tiyoL havuzu, esas olarak albümin dahil olmak üzere protein tiyollerinden

ve daha az miktarda da düşük moleküler kütleli tiyollerden, glutatyon, homosistein, sistein ve gama glutaminden oluşmaktadır. Yüksek oksidatif stres durumunda, reaktif oksijen türlerini nötralize etmek için tiyol seviyeleri azalır. Bu durumda tiyollerin sülfidril grupları kritik bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres varlığında, disülfid bağları, protein tiyolleri ve düşük moleküler ağırlıklı tiyoller arasında geri dönüşümlü yapılar oluşur. Bu bağlar tekrar tiyollere indirgenebilir ve böylece vücuttaki tiyol/disülfid homeostazı korunmuş olur(42)

Vücuttaki mevcut tiyol gruplarının ve indirgenmiş tiyol gruplarının toplamı, serum toplam tiyolü verir(43)

2.9.7. Serum Native Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)

Doğal tiyolün fonksiyonel grubu H_2S dir ve H_2S nitrik oksitin (NO) öncü molekülüdür. H_2S 'nin en önemli fizyolojik işlevi vasküler tonusun düzenlenmesidir. H_2S 'nin damarlar üzerindeki doğrudan etkisi, vasküler düz kas hücrelerinde ATP 'ye duyarlı potasyum (K-ATP) kanallarının açılması yoluyla vazodilatasyondur(43)

2.9.8. Serum Total Oksidan Kapasite (TOS; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L)

Oksidan moleküller birbiriyle etkileşime girdikleri için konsantrasyonlarını ayrı ayrı ölçmek doğru bir sonuç vermeyebilir. Ayrıca oksidan moleküllerin konsantrasyonlarının ayrı ayrı ölçülmesi maliyetli ve zaman alıcı bir iş olduğundan tek tek ölçüm yapmak yerine Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümü tercih edilmektedir(44)

2.9.9. Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS; $\text{mmol Trolox Equiv./L}$)

Oksitlenmiş moleküller; radikal zincir reaksiyonlarına yol açan yeni radikaller oluştururlar. Vücutta oksidan moleküllerin artışı oksidatif strese neden olarak birçok hastalığa neden olurlar. Antioksidan moleküller, oksidan maddeleri nötralize ederek bu zararlı reaksiyonları önler ve/veya inhibe eder. Farklı antioksidanların serum (veya plazma) konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir, ancak bu ölçümler zaman alıcı, yoğun emek gerektiren, maliyetli ve karmaşık teknikler gerektirir. Farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığı ve antioksidan etkileri aditif olduğu için bir numunenin toplam antioksidan yanıtı (TAR) ölçülür ve bu ölçümler toplam antioksidan kapasite toplam antioksidan aktivite, toplam antioksidan güç, toplam antioksidan durum gibi kavramlarla adlandırılır(45)

2.9.10. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ; mmol Trolox/mmol H2O2)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesi sonucu elde edilen orana oksidatif stres indeksi denilmektedir. Oksidatif stres indeksinin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir(46)

$$\text{OSİ (Arbitrary Unit)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}) / \text{TAS (mmol Trolox Equiv. /L)}$$

2.10. Mikrobiyolojik Parametreler

2.10.1. Polyomavirüs

Polyomavirüsler, yaklaşık 42 nm çapında 5.000 baz çiftinden oluşan zarfsız, küçük, genomu dairesel olan çift sarmallı DNA virüsleridir. 100' den fazla türü olduğu bilinen Polyomaviridae ailesinin insanı enfekte ettiği bilinen en yaygın iki türü : BK polyomavirus (BKPyV) ve JC polyomavirusdur(JCPyV)(47–49).

İnsan polyomavirus 1 olarak da bilinen BKPyV bulaşı toplumda çok yaygındır. Anti-BKPyV antikorları bakılan toplumlarda oran %80 dir. BKPyV ilk kez başarısız olan bir renal transplantasyon hastasının idrarında tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastanın nakledilen böbreğinde üreter darlığı olduğu yapılan çalışmada görülmüştür. Literatüre göre, fizyolojik koşullarda virüs özellikle hamile kadınların idrarında ve diyabetli yaşlı hastalarda tespit edilmektedir(47–49).

İnsan polyomavirus 2 olarak da bilinen JC polyomavirus ise ilk kez progresif multifokal lökoensefalopatisi (PML) olan ve ölen bir şahsın beyin dokusundan izole edilmiştir. JC virüsü granül hücre nöropatisi ve JC virüsü ensefalopatisi gibi birçok nörolojik hastalığa neden olabilir(47–49).

BK Polyomavirüs ile ilk temas genellikle erken çocukluk döneminde olur ve bağışıklığı normal kişilerde çoğunlukla asemptomatiktir. Klinik bulgu veren çocuklarda üst solunum yollu enfeksiyonu veya sistit görümesi nedeni ile bulaşın net bilinmemekle birlikte idrar ve solunum yolu ile olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar virüsün kan transfüzyonu sırasında ve cinsel yolla bulaşabileceğini göstermiştir ayrıca virüsün plasenta bariyerini geçebildiği göstermiştir(47–49).

Asemptomatik bulaş sonrası BKPyV böbrekte, kanda lökositlerinde ve muhtemelen beyinde gizli kalır. Konak kişide bir hastalık veya stres durumunda bağışıklığın zayıflaması veya immünosupresan ilaç kullanımı gibi durumlarda renal

interstisyumda BKPyV replikasyonu meydana gelir ve tübüler kapiller duvarlar hasarlanarak virüs kana geçer. Dokuya invaze olan virüs inflamasyona ve doku hücrelerinde nekroza sebebiyet verir. Ayrıca tübüler epitel hücrelerinde hızlıca çoğalan virüs hücre yıkımı sonrası distal üriner sisteme geçer ve idrarda saptanabilir(47–49).

BK Polyomavir s n n böbrekte en tehlikeli komplikasyonu BKPyV nefropatisidir. Renal transplantasyon sonrası nakil böbreklerin yarısının kaybına yol açabilir(47–49).

Virüsleri tanımlamak ve karakterize etmek için birçok yöntem vardır. Tıbbi ve biyolojik laboratuvarlarda BKPyV'yi tespit etmek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri polimeraz zincir reaksiyonudur.

Yöntem, DNA polimerazın mevcut kalıp sarmalı tamamlayıcı yeni bir sarmalı sentezleme yeteneğinin kullanılmasına dayanır(47–49).

3. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi P2293 Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Cerrahi kliniğine başvuran 0-18 yaş grubunda, ÜPBD nedeni ile başvuran, ek patolojisi olmayan tüm hastalar dâhil edildi.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- ✓ Takibe gelemeyen hastalar
- ✓ Bilateral UPD li hastalar
- ✓ Sistemik ek patolojisi olan hastalar(KC, AC, intestinal patolojileri gibi ...)
- ✓ Profilaksi dışı ilaç kullanan hastalar
- ✓ Soliter böbrekli hastalar
- ✓ Üriner sistem de ek patolojisi olanlar(VUR, Kist, Nörojenik mesane)
- ✓ Extrinsik nedenli UPBD olan hastalar
- ✓ Nüks hastalar

3.3. Hasta Grupları

Hastaların tanı ve tedavisinde kullanılan kriterleri biyokimyasal veriler ile karşılaştırmak için hastalar üç farklı ana grup karşılaştırıldı.

3.3.1. SFU Gruplamasına Göre

Hastalar USG 'de SFU hidronefroz kriterlerine göre beş gruba ayrıldı;

grade 0, (kontrol grubu)

grade 1, pelvis belirginleşmiş

grade 2, majör kaliksler dilate

grade 3, minör kaliksler dilate ancak parankim kaybı mevcut değil

grade 4, parankim incelmış

3.3.2. Hastalar tedavi planına göre:

Hastalar 3 gruba ayrıldı:

Grup 1: Kontrol grubu Grup 2: Takip grubu Grup 3: Cerrahi grubu

Çalışmaya katılan hastaların 12 tanesine UPBD nedeni ile pyeloplasti uygulandı.

Hastaların cerrahi endikasyonu(1,2,3,).

1. Semptomatik hastalar
2. USG takiplerinde ilerleyici parankim kaybı yaşayan hastalar
3. İlk kontrolünde böbrek fonksiyonu %40 ın altında olan hastalar
4. Tekrar edilen sintigrafi çalışmalarında %10 dan fazla fonksiyon kaybı olan hastalar
5. Grade 4 hastalar

Çalışmamızda toplam 64 hastanın idrar ve kan örnekleri çalışılmıştır. Bu hastalardan 12' si takipler esnasında UPBD cerrahi kriterlerini sağlamasından dolayı dismembered pyeloplasti yöntemi ile ameliyat edilmiştir. Bu hastalarımızın ameliyat sonrası postoperatif 10. Gün, 1, 3, 6, 12 ve 24. ayda kontrolleri yapılmıştır.

Ayrıca bu çalışmada opere edilen 12 hastanın postoperatif 6. ayında kan ve idrar örnekleri alınarak biyokimyasal parametreleri tekrar analiz edildi.

Çalışma grubumuzda kan örnekleri periferik damarlardan (antenatal tanı konulan hastalarda doğumdan hemen sonra ilk beslenme öncesi (6), diğer tüm hastalarda tanı konulduğu zaman) biyokimya tüpüne 2 cc kan olacak şekilde alınmış olup zaman kaybedilmeden biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek -80 derecede bekletildi.

İdrar örnekleri antenatal tanı konulan hastalarda ilk beslenmeden önce alındı (6). Diğer hastalar için ise başvuru anında alındı. Küçük çocuklarda idrar torbası aracılığı ile büyük çocuklarda ise idrar kabına orta idrar alınarak toplanıldı.

Hastaların biyokimyasal ve mikrobiyolojik değerleri kan veya idrar kreatinin değerlerine oranlanarak standardize edildi.

3.4. Biyokimyasal Materyal

Çalışmaya dahil edilen kan numuneleri 4000 devirde 7 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve saklama tüplerinde muhafaza edildi. Serum ve idrar örnekleri çalışma yapılincaya kadar -80°C derin dondurucuda bekletilip analizlerin yapılacağı gün çözündürülüp analizler yapıldı.

3.4.1. Total oksidan kapasitenin (TOS) ölçümü

Total oksidan kapasitenin ölçümünde, ticari TOS ölçüm kiti (RelAssay Diagnostic, Türkiye) kullanıldı. Yöntemin prensipi, örnekteki oksidanların ferröz iyonşelatör kompleksini ferrik iyonlara okside etmesine ve oluşan ferrik iyonların asidik ortamda kromojen madde ile renk oluşturması esasına dayanır(1). TOS ölçümü için, kitin prosedüründe belirtildiği şekilde, ELISA 25 °C'ye ayarlanarak, 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 75 µL serum karıştırılıp 530 nm'de absorbansı ölçüldü. Karışıma 25 µL reaktif 2 (pro-kromojen solüsyon) eklenerek 10 dk. inkübasyondan sonra tekrar 530 nm'de absorbans ölçülmesiyle TOS düzeyleri belirlendi(50).

3.4.2. Total antioksidan kapasitenin (TAS) ölçümü

Çalışmamızda TAS ölçüm için ticari kit (RelAssay Diagnostic, Türkiye) kullanıldı. Yöntemin temel işleyişi, çalışmadaki antioksidanların, ABTS radikalini (mavi-yeşil renkli), renksiz ABTS formuna indirgemesine dayanır. TAS miktar tayininde prosedüre uygun olarak, ELISA cihazı 25 °C'ye ayarlanarak, 30 µL serum ve 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) karıştırılıp 660 nm'de absorbansı ölçüldü. 75 µL reaktif 2 karışıma eklenerek 10 dk. inkübasyondan sonra tekrar 660 nm'de absorbans ölçülmesiyle TAS düzeyleri belirlendi (23).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri ise aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$OSI = TOS \text{ (mikromol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv / litre)} / TAS \text{ (milimol Trolox Eqv / litre)} \text{ (23).}$$

3.4.3. Tiyo-disülfid Dengesinin Ölçümü

Çalışmamızda serum Tiyo-disülfid dengesinin (native tiyo (-SH) – disülfid (-S-S-) değişimi) düzeyinin belirlenmesi adına ticari kit kullanıldı (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye). Öncelikle ölçüm metodumuzda sodyum borohidrit (NaBH₄) tarafından disülfid bağlarının fonksiyonel tiyo gruplarına dönüştürülmesi, ardından formaldehit ile tüketilerek çıkarılması prensibine dayanır. Formaldehit ile

tüketilerek çıkarılması indirgeyici sodyum olan ve kullanılmayan borohidrid, 5,5-ditiobis-(2-nitrobenzoik) asidin (DTNB) azalmasını önlemek ve meydana gelebilecek disülfid bağları engellenmiş olur.

DTNB ile reaksiyondan sonra indirgenmiş ve “total tiyol”, “disülfid” ve “doğal tiyol” grupları dahil tüm tiyol grupları belirlenmiş, sülfid miktarları disülfid/total tiyol, doğal tiyol/total tiyol ve disülfid/doğal tiyol oranları şeklinde hesaplanmıştır(43,51).

3.4.4. Serum Pentraksin 3, TNF- α , TGF- β , Vanin 1 ve idrar NGAL

İdrar NGAL düzeyleri, Serum Pentraksin 3, Vanin 1, TNF- α , Pentraksin 3, TGF β ve Vanin 1 düzeyleri ticari kitler kullanılarak venzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle belirlendi. Çalışma sonunda prosedürüne uygun ELISA okuyucuda (BioTek Synergy H1, BioTek Instruments) numuneler okundu. Veri analiz programı ile (Gen5, BioTek Instruments) absorbanları okunan ve ölçümleri bilinen standartlar desteği ile belirlenen standart eğriden numuneleri ait konsantrasyon değerleri belirlendi.

3.5. Mikrobiyolojik Materyal

3.5.1. BK Virüs DNA Kantitasyonu

İdrardan BK virüs DNA’sı gerçek zamanlı (real-time) PCR (rtPCR) yöntemiyle araştırıldı. İdrar örnekleri steril idrar kabına konulup laboratuvara geldikten sonra 15 ml’lik falkon tüplerine alınarak çalışma zamanına kadar -80°C’de saklandı. İdrar örnekleri 10.000 rpm’de 30 dakika santrifüj edildikten sonra pelletinden viral nükleik asit izolasyonu “QIASymphony DSP virus/pathogen midi kit” (Qiagen, Almanya) ve “QIASymphony SP/AS” (Qiagen, Almanya) cihazı kullanılarak yapıldı(6,52)

Viral nükleik asidin tespiti için “Artus BK Virus QS-RGQ” (Qiagen, Almanya) kiti kullanıldı. Her reaksiyona kantitasyonun sağlanabilmesi için, kitin içeriğinde yer alan 4 kantitasyon standardı ve en az bir negatif kontrol dâhil edildi. 95°C’ de 12 dakikalık süre sonrasında 95°C’ de 15 saniye, 60 ve 40°C’ de 1’ er dakikadan oluşan 45 döngülük amplifikasyon işlemi, Rotor-Gene (Qiagen, Almanya) rtPCR cihazında yapıldı(53).

3.6. İstatistik Analiz

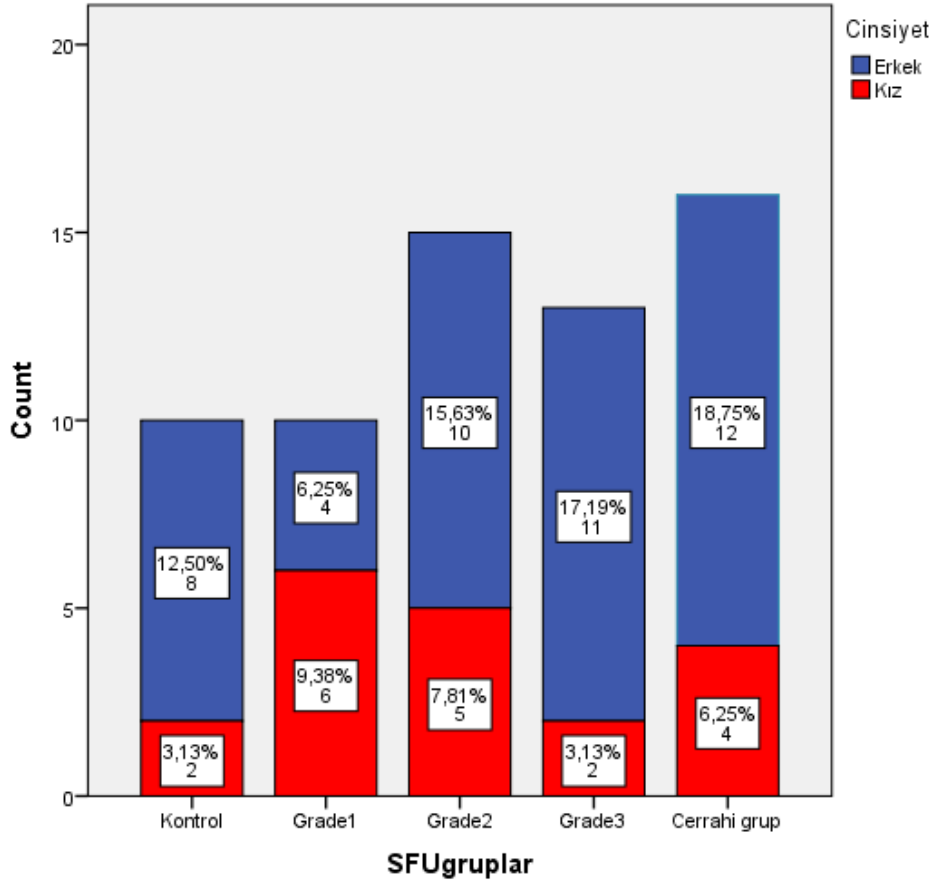
Çalışmada yer alan verilerden kategorik olanlar sayı (yüzde), nicel olan veriler ise ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) ile özetlenmiştir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro Wilk testi kullanıldı. İstatistik analizlerde Kruskal Wallis testi, Wilcoxon testi uygun olan yerlerde kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Uygulanan istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics versiyon paket 26.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 2019-2022 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi çocuk cerrahi polikliniğine başvuran toplam 64 hasta dahil edildi. Hastalar SFU gruplamasına göre beş gruba ayrıldı. Çalışmada 47 erkek (%73.4), 17 kız (%26.6) çocuk hasta vardır. Hastaların yaş ortalaması $3,164 \pm 3$ dir.

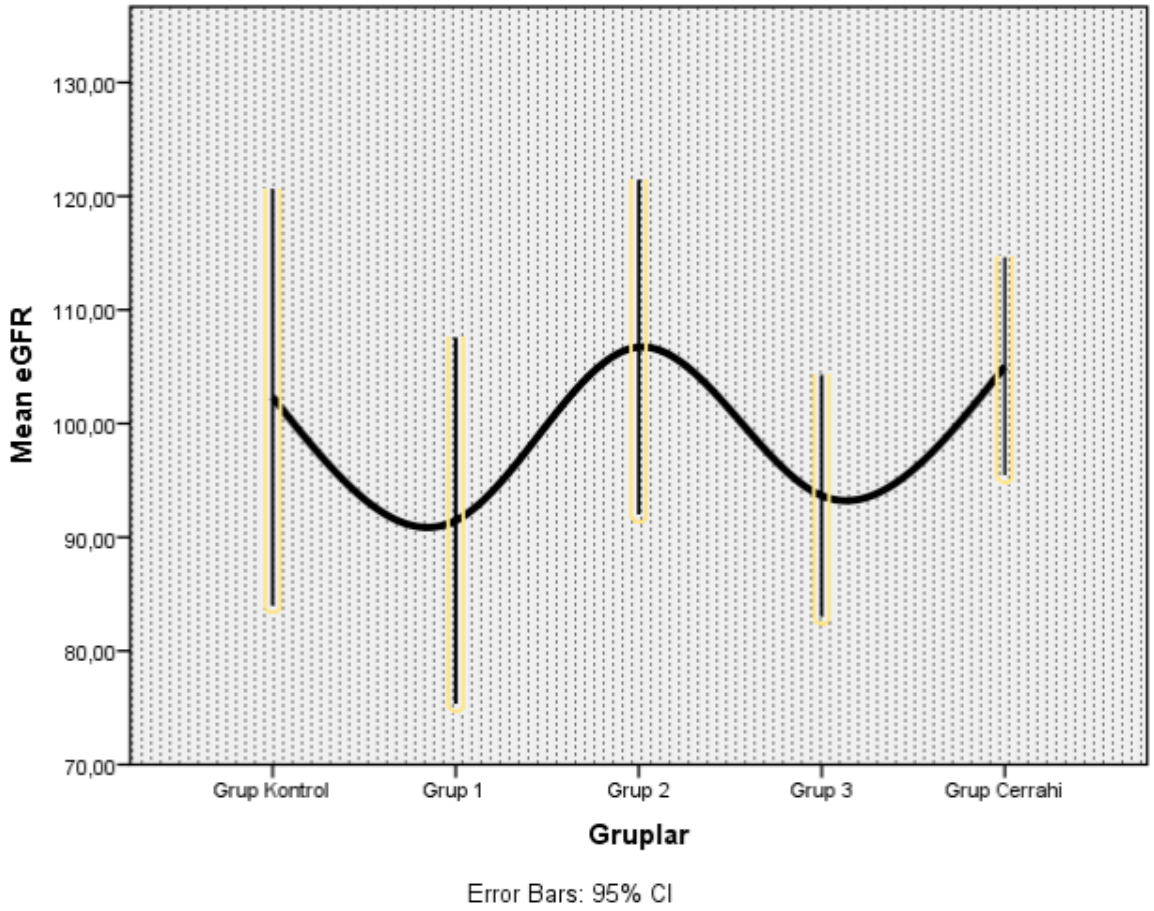


Şekil 4.1. SFU gruplamasına göre hasta dağılımı

Gruplandırılan hastaların demografik verileri ile kan kreatinin ve eGFR değerleri arasında istatistiki bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hastaların demografik verileri ve biyokimyasal verileri tablo 4.1 ve 4.2 de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. SFU gruplamasına göre hastaların demografik ve böbrek fonksiyonu verileri

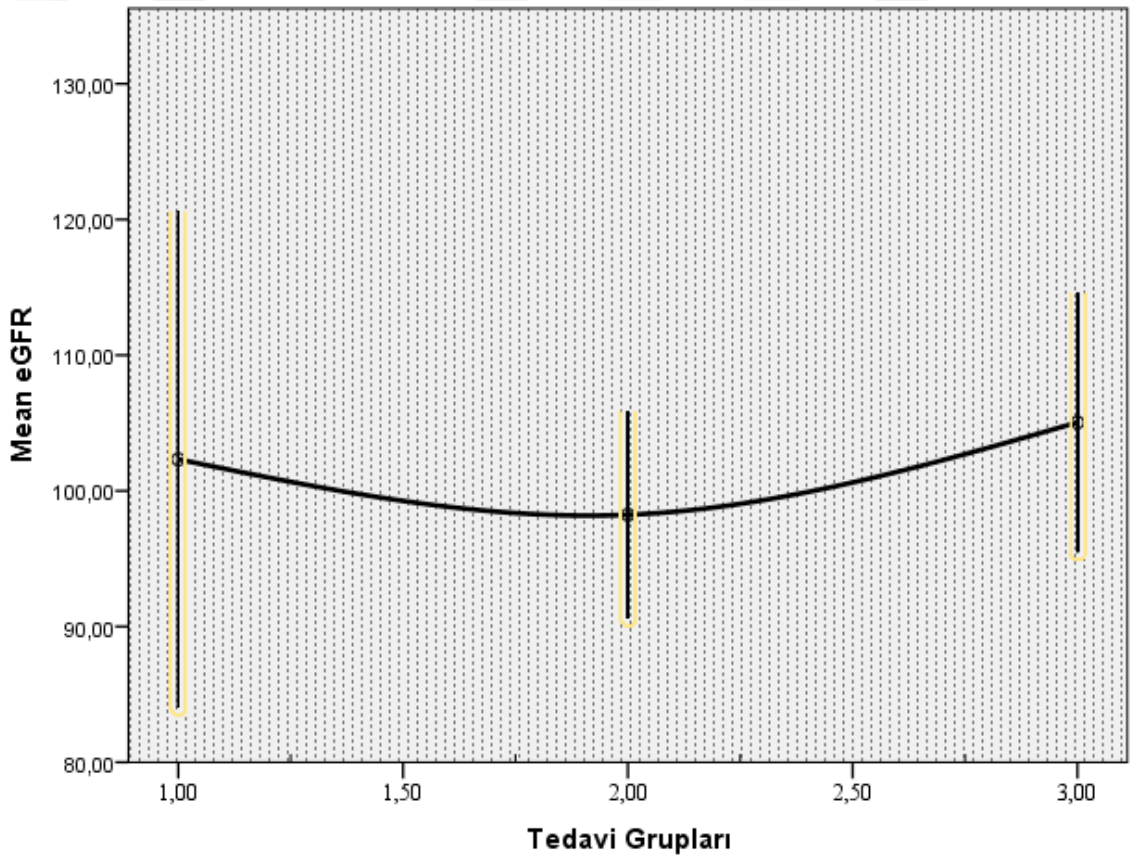
	Gruplar					P
	Kontrol	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Cerrahi	
Hasta sayısı	10	10	15	13	16	-
Yaş(ay±sd)	26,25±21,3	30,45±29,95	23,67±22,19	25,01±23,32	21,18±17,37	0,136
Cinsiyet	Erkek	8(%80)	4(%40)	10(%66,7)	11(%84,6)	0,067
	Kız	2(%20)	6(%60)	5(%33,3)	2(%15,4)	
Taraf	Sağ	-	5	6	2	9
	Sol	-	5	9	11	
Kan Kreatinin	0,4(0,3-0,6)	0,45(0,3-0,6)	0,6(0,3-0,8)	0,5(0,3-0,8)	0,45(0,3-0,8)	0,177
eGFR(Schwartz)	102,3(80,5-140,4)	91,47(85,2-127,3)	106,72(83,6-142)	94,66(77,69-117,70)	105,05(69,50-120,25)	0,232



Şekil 4.2. SFU gruplamasına göre hastaların GFR eğrisi

Tablo 4.2. Tedavi planına göre gruplanan hastaların demografik verileri

		Gruplar			P
		Kontrol	Takip	Cerrahi	
Hasta sayısı		10	38	16	-
Yaş(ay±sd)		26,25±21,34	39,01±35,99	21,18±17,37	0,123
Taraf	Sağ	0	13	9	
	Sol	0	25	7	
Cinsiyet	Erkek	8(%80)	26(%65,8)	14(%87,5)	0,225
	Kız	2(%20)	13(%34,2)	2(%12,5)	
Kan kreatinin		0,4(0,3-0,6)	0,5(0,3-0,8)	0,45(0,3-0,8)	0,186
eGFR(Schwartz)		102,3(80,5-140,4)	98,24(77,6-142)	105,05(69,50-120,25)	0,735



Şekil 4.3. Klinik takip gruplamasına göre GFR eğrisi

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal markerların ortalama değerleri Tablo 4.3 de verilmiřtir.

Tablo 4.3. Hastalardaki Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama Değerleri

Markerlar	Ortalama±Standart Sapma
Serum Total Oksidan Kapasite (TOS; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	34,371±16,355
Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS; mmol Trolox Equiv./L)	1,906±0,978
Oksidatif Stres İndeksi (OSI; mmol Trolox/mmol H_2O_2)	41,816±18,825
Serum Total Thiol ($\mu\text{mol/L}$)	790,54±201,574
Serum Native Thiol ($\mu\text{mol/L}$)	576,634±150,7
Disulphide ($\mu\text{mol/L}$)	106,953±64,247
Urine NGAL (ng/ml)	5,386±3,903
Pentraxin 3 (pg/mL)	859,161±585,721
TNF-a (pg/mL)	404,397±260,114
TGF-B (pg/ml)	498,073±202,915
Vanin 1 (ng/ml)	1,28±0,851

Hastalar SFU Gradelemesi kullanılarak yapılan gruplara göre biyokimyasal analizlerin sonuçları ve istatistiki sonuçları tablo 4.4 de verilmiştir.

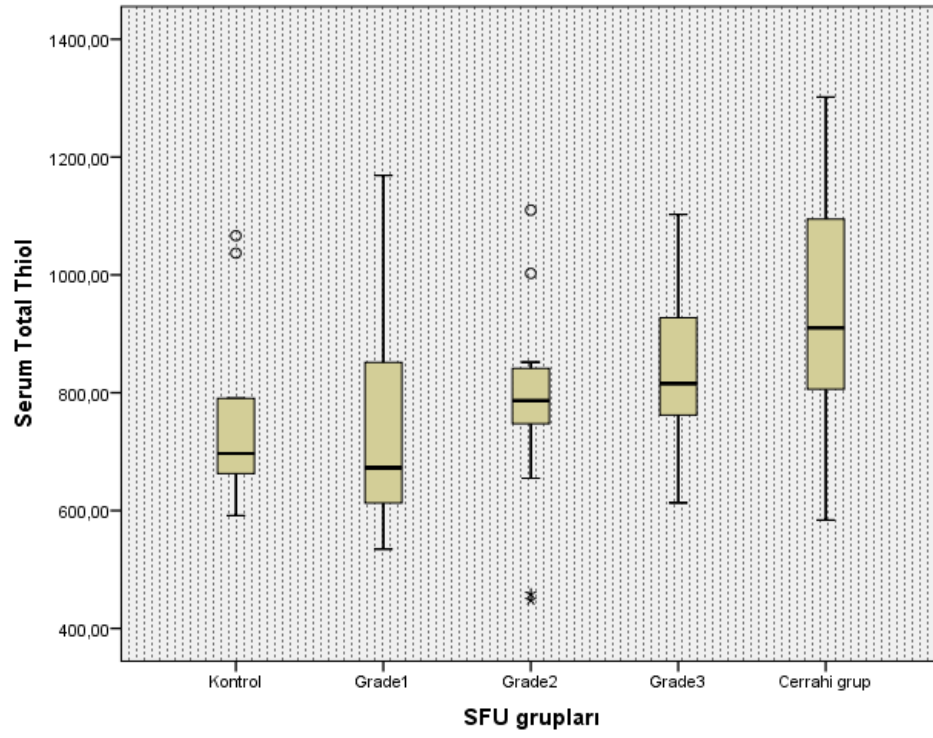
Tablo 4.4. SFU Grade değişkenine göre istatistiksel analiz tablosu

Değişken*	Grup**					p
	Kontrol	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Cerrahi grup	
Serum Total Oksidan Kapasite (TOS; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)	30.46 (22.222-62.069)	33.123 (23.44-8-69.58)	21.609 (11.494-86.59)	35.038 (16.858-78.621)	30.46 (21.839-85.057)	0.11
Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS; mmol Trolox Eq/L)	1.95 (0.809-2.654)	1.71 (1.016-3.797)	1.575 (0.85-5-3.15)	1.553 (0.98-3-7.228)	1.848 (1.107-4.968)	0.87
Oksidatif stres indeksi (OSI; mmol Trolox/mmol H_2O_2)	39.818 (29.09-6-77.965)	44.611 (30.01-5-67.811)	28.658 (15.856-91.631)	36.259 (22.262-69.278)	37.144 (13.59-3-113.778)	0.09
Serum total thiol ($\mu\text{mol/L}$)	760.541^{c,d} (591.557-1090.461)	756.442^{c,d} (534.539-1082.675)	786.550^d (459.013-1311.404)	834.846^d (413.377-1004.934)	952.956 (620.066-1154.605)	0.023
Serum native thiol ($\mu\text{mol/L}$)	603 (435-873.667)	603 (397.5-885)	472.5 (321.429-975)	531 (337.5-753.75)	609.375 (306-832.5)	0.16
Disulphide ($\mu\text{mol/L}$)	105.81 (55.77-9-135.579)	94.059 (40.96-5-329.43)	96.283 (25.757-260.808)	70.763 (8.2-73-125.592)	103.6 (47.533-277.303)	0.18
Üriner NGAL (ng/ml)	2.349^d (1.232-12.945)	3.156^d (1.695-13.618)	3.451^d (1.289-16.85)	3.278^d (1.961-17.898)	6.315 (2.857-14.567)	0.007
Pentraxin3 (pg/mL)	734.759 (373.672-1154.25)	670.411 (402.827-1381.91)	445.595 (191.356-1741.56)	795.444 (183.695-2829.482)	1073.893 (151.93-2352.72)	0.24
Tnf α (pg/mL)	427.343 (117.901-974.074)	371.451 (128.148-1235.802)	329.5 (140.741-939.506)	365.741 (90.123-1232.407)	393.704 (102.469-901.852)	0.99
Tgf β (pg/mL)	471.105 (302.943-618.2)	455.297 (398.076-934.02)	390.537 (236.35-641.977)	376.624 (271.12-861.965)	463.072 (299.627-1205.66)	0.27
Vanin1 (ng/ml)	1.016 (0.609-2.01)	1.387 (0.671-2.931)	1.114 (0.52-3-1.99)	1.27 (0.213-6.361)	1.017 (0.569-2.855)	0.806

*: Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

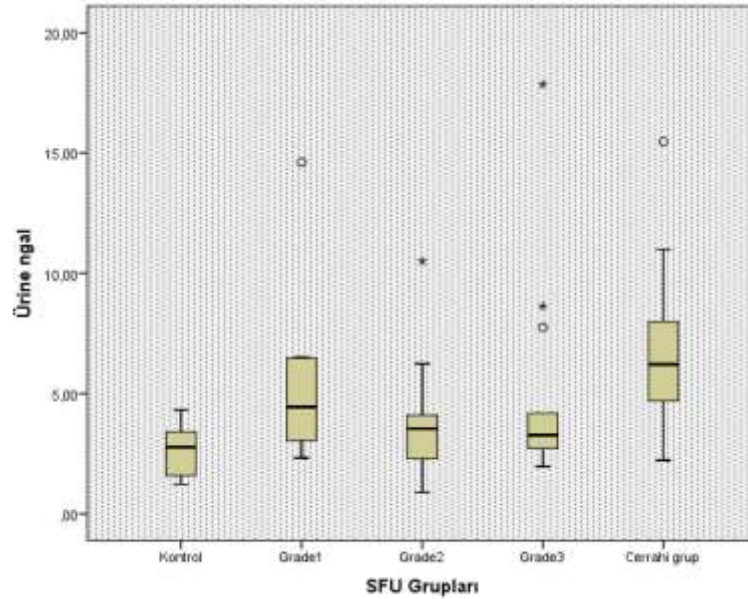
**:: a: Grade1 grubuna göre farklıdır, b: Grade2 grubuna göre farklıdır, c: Grade3 grubuna göre farklıdır, d: Cerrahi grubuna göre farklıdır. $p < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur

Serum total thiol değerleri kontrol ve grade 1 grubunda grade 3 ve cerrahi ihtiyacı olan gruba göre istatistiki olarak anlamlı düşük görülmüştür. Ayrıca serum total thiol değeri cerrahi grubunda diğer tüm hasta gruplarında ayırmada istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur($p=0.02$).



Şekil 4.4. SFU gruplamasında serum total tiol dağılımı

Üriner NGAL ise cerrahi ihtiyacı olan hastalarda diğer tüm hasta gruplarına nazaran anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p=0.007$).



Şekil 4.5. SFU gruplarında idrar NGAL dağılımı

Diğer kan parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Grade değişkeni kontrol (grade 0), takip (grade 1,2 ve 3) ve cerrahi (grade4) olmak üzere 3 kategoriye indirgenip klinik tedavi grupları olarak sınıflandırıldığında biyokimyasal analiz sonuçları tablo 4.5 de özetlenmiştir.

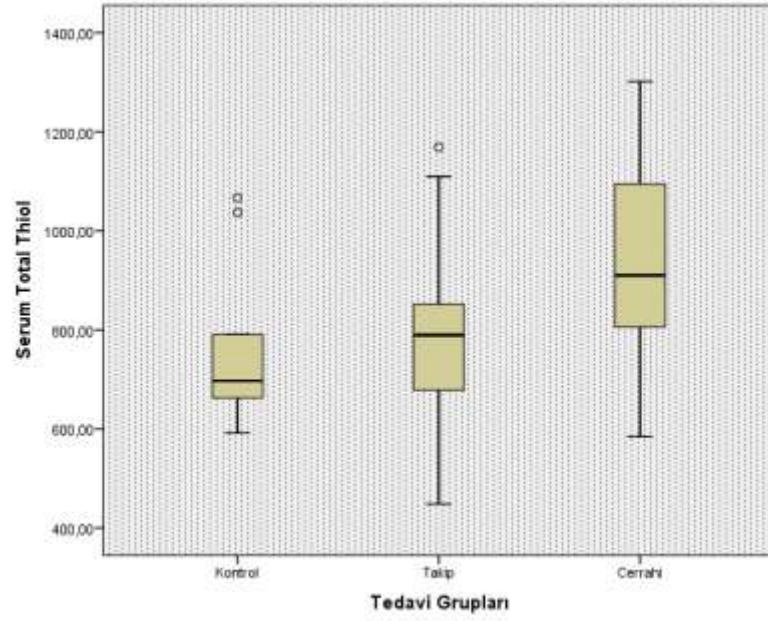
Tablo 4.5. Tedavi gruplarının biyokimyasal analiz sonuçları

Değişken*	Grup**			P
	Kontrol	Takip	Cerrahi	
Serum Total Oksidan Kapasite (TOS; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)	30.46 (22.222-62.069)	31.349 (11.494-86.59)	30.46 (21.839-85.057)	0.8675
Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS; mmol Trolox Eq/L)	1.95 (0.809-2.654)	1.619 (0.855-7.228)	1.848 (1.107-4.968)	0.6532
Oksidatif stres indeksi (OSI; mmol Trolox/mmol H_2O_2)	39.818 (29.096-77.965)	35.564 (15.856-91.631)	37.144 (13.593-113.778)	0.4675
Serum total thiol ($\mu\text{mol/L}$)	751.914^b (591.557-1090.461)	793.493^b (413.377-1382.675)	878.783 (620.066-1154.605)	0.0339
Serum native thiol ($\mu\text{mol/L}$)	603 (435-873.667)	524.25 (321.429-975)	609.375 (306-832.5)	0.2237
Disulphide ($\mu\text{mol/L}$)	105.81 (55.779-135.579)	84.947 (8.273-329.43)	103.6 (47.533-277.303)	0.2111
Üriner NGAL (ng/ml)	2.349^{ab} (1.232-12.945)	3.834^b (0.879-17.898)	6.315 (2.857-14.567)	0.0017
Pentraxin3 (pg/mL)	734.759 (373.672-1154.25)	664.635 (183.695-2829.482)	1073.893 (151.93-2352.72)	0.5395
Tnf- α (pg/mL)	427.343 (117.901-974.074)	351.389 (90.123-1235.802)	393.704 (102.469-901.852)	0.9772
Tgf- β (pg/mL)	471.105 (302.943-618.2)	415.13 (236.35-934.02)	463.072 (299.627-1205.66)	0.5354
Vanin-1 (ng/ml)	1.016 (0.609-2.01)	1.22 (0.213-6.361)	1.017 (0.569-2.855)	0.7845

*: Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

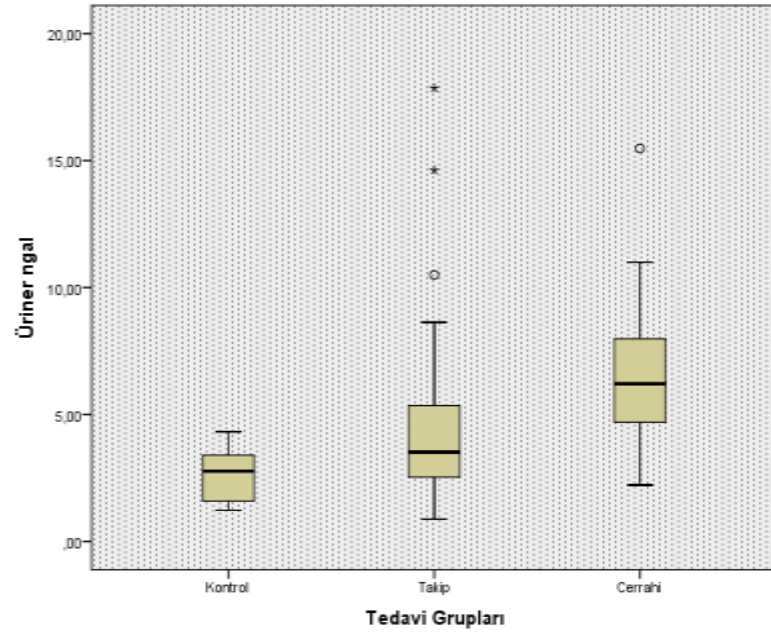
** : a: Takip grubuna göre farklıdır, b: Cerrahi grubuna göre farklıdır.

Serum Total Thiol değerleri cerrahi ihtiyacı olan grubunda takip ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlam yüksek bulunmuştur($p=0,0339$). Ancak serum total thiol değeri açısından kontrol ve takip grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$)



Şekil 4.6. Tedavi gruplarına göre serum total thiol dağılımı

Üriner NGAL değerleri cerrahi endikasyonu olan hasta grubunu hem kontrol grubundan hem de takip grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p=0.0017$).



Şekil 4.7. Tedavi gruplarına göre üriner NGAL dağılımı

Diğer kan parametrelerinde ise gruplarda anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. ($p>0.05$)

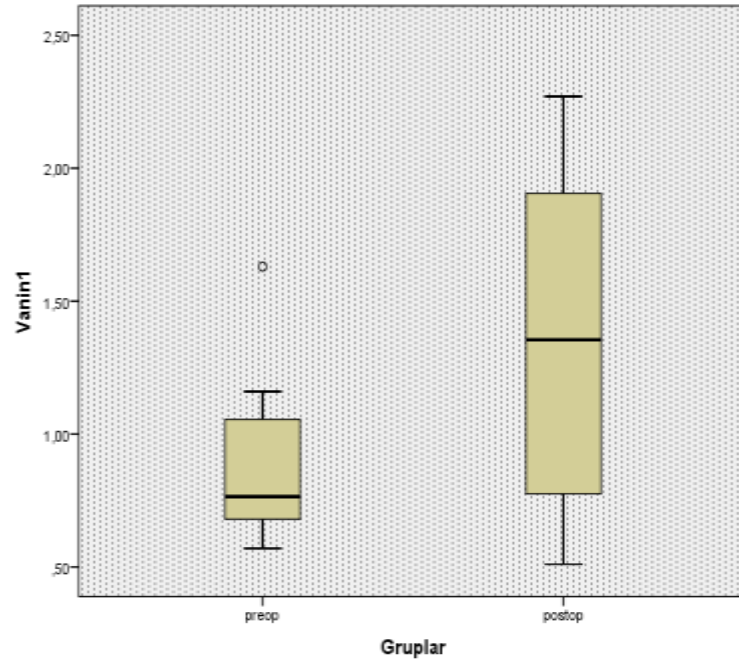
DTPA Sintigrafi ile sepere böbrek fonksiyonu elde edilen hastalarda verilerimiz cerrahi grubunda ve postoperatif takip grubumuzda bulunmaktadır. Bundan dolayı sintigrafide sepere böbrek fonksiyonu %40 ın altı ve üstünde olanlar olmak üzere iki grupta incelendi.

Hastaların preoperatif ve postoperatif verileri sintigrafide sepere böbrek fonksiyonu %40 ın üstünde olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmezken($p>0.05$), sintigrafide sepere böbrek fonksiyonu %40 ın altında olan hasta grubunda ise vanin 1 değeri preoperatif değerine göre postoperatif değerinde anlamlı yükseklik olduğu gözlemlendi($p=0,008$). Ancak diğer markerların hiçbirinde anlamlı değişiklik olmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.6. Tüm ameliyat edilen hasta grubunun biyokimyasal markerların preoperatif ve postoperatif sonuçlarının karşılaştırılması

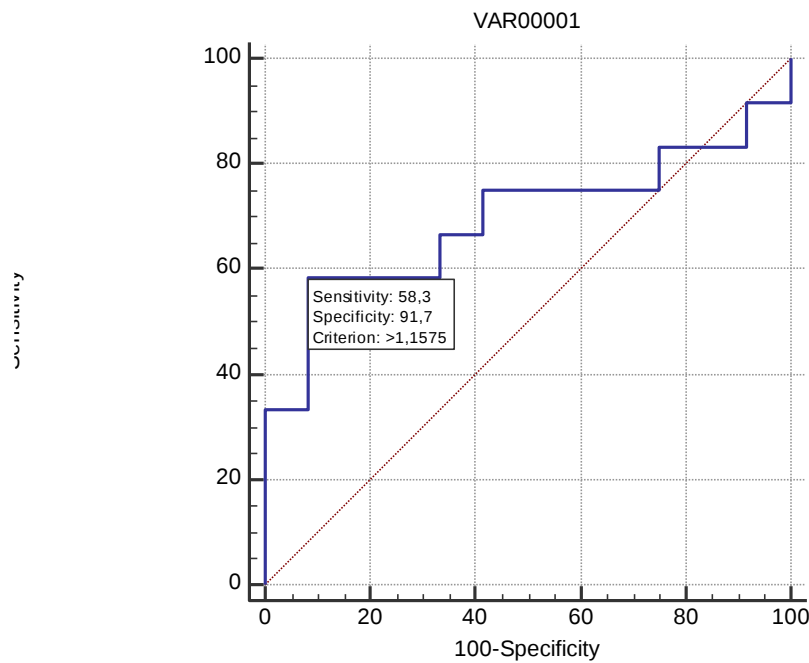
Biyomarkerlar*	Gruplar	Preoperatif	Postoperatif	p*
Serum Total Oksidan Kapasite (TOS; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L)		32,755(13,59-113,78)	34,655(19,54-62,07)	0,937
Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS; mmol Trolox Equiv./L)		1,860(1,38-4,97)	1,545(0,94-2,58)	0,051
Oksidatif Stres İndeksi (OSI; mmol Trolox/mmol H_2O_2)		32,755(13,59-113,78)	51,230(20,40-82,22)	0,308
Serum Total Thiol ($\mu\text{mol/L}$)		802,875(449,01-1043,42)	791,120(620,07-1079,77)	0,239
Serum Native Thiol ($\mu\text{mol/L}$)		567,00(306-832,50)	571,50(480-843,75)	0,168
Disulphide ($\mu\text{mol/L}$)		86,160(25,76-233,71)	94,350(47,53-157,38)	0,695
Urine NGAL (ng/ml)		5,60(2,46-11,22)	5,65(1,98-14,55)	0,679
Pentraxin3 (pg/mL)		856,88(134,08-1676,95)	593,87(323,03-2192,53)	0,638
TNF- α (pg/mL)		451,905(107,41-701,48)	275,615(90,37-771,30)	0,505
TGF- β 1 (pg/ml)		463,075(293,46-1175,94)	468,02(299,63-529,77)	0,754
Vanin 1 (ng/ml)		0,765(0,57-1,63)	1,355(0,51-2,27)	0.049

*: Biyomarkerlar, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.



Şekil 4.8. Preoperatif ve postoperatif hastalarda vanin 1 dağılımı

Hastaların postoperatif başarı sonucunu değerlendirmek için ROC analizi yapıldığında vanin1 için AUC değeri 0,694 olarak elde edilmiştir. Vanin1 1,1575 değerinin üzerine çıktığında ROC analiz tablo 4.6 sonucuna göre değerlendirildiğinde zayıf bir ayırım gücüne sahip olduğunu görülmektedir.



Şekil 4.9. Postoperatif hastalarda Vanin 1 için ROC analizi

Tablo 4.7. ROC analizinde AUC değerlendirilme tablosu

AUC=0,5	Tanı testi ayırım gücüne sahip değildir.
$0,5 < AUC < 0,7$	Tanı testi zayıf bir ayırım gücüne sahiptir.
$0,7 \leq AUC \leq 0,8$	Tanı testi kabul edilebilir bir ayırım gücüne sahiptir.
$0,8 \leq AUC \leq 0,9$	Tanı testi mükemmel bir ayırım gücüne sahiptir.
$0,9 \leq AUC$	Tanı testi olağanüstü bir ayırım gücüne sahiptir.

UPD obstruksiyonu nedeni ile opere edilen hastaların cerrahi başarısını tespit etme yöntemlerinden biride sintigrafik incelemedir. Sintigrafide böbrekte radyoopak maddenin süzülmesinin görülmesi ve böbrek fonksiyonun aynı kalması veya yükselmesi nüks olmadığının işaretidir.

Nüks olmayan hastalarımızın DTPA sintigrafileri sonucunda separe böbrek fonksiyonu %40 ve altında olan hastaların preoperatif ve postoperatif etkilenen böbreklerin fonksiyonları incelendiğinde iki grup arasında istatistiki anlamlı fark olduğu görüldü($p=0.017$).(Tablo 4.8).

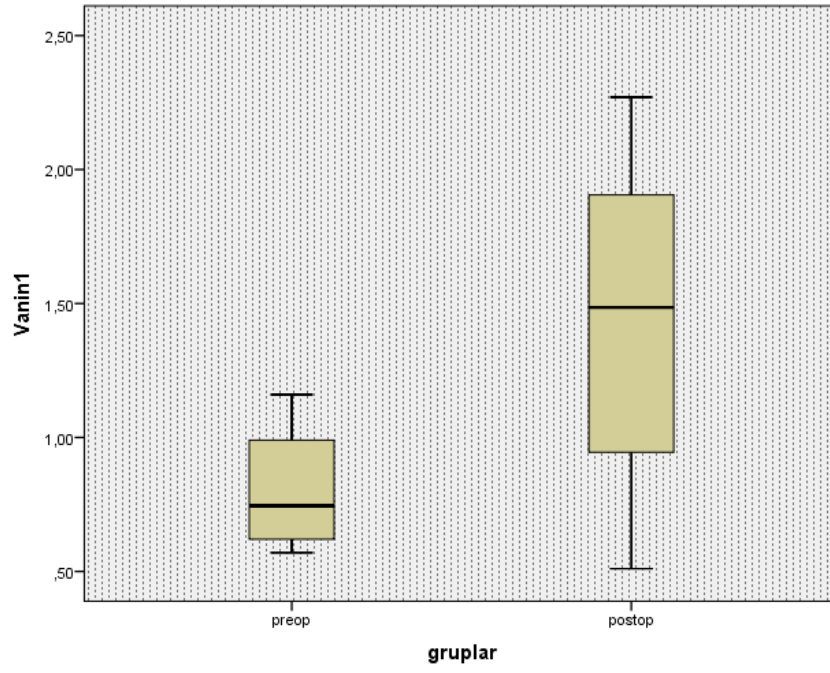
Tablo 4.8. Böbrek fonksiyonu %40 ve altında olan hastalarda separe böbrek fonksiyonu

Hastalar	Preoperatif Sepere böbrek fonksiyonu	Postoperatif Sepere böbrek fonksiyonu
1	38,00	45,00
2	40,00	40,00
3	39,00	45,00
4	39,00	39,00
5	24,00	28,00
6	40,00	43,00
7	20,00	38,00
8	37,00	45,00
9	40,00	44,00
mean±sd	35,22±7,62	40,78±5,52

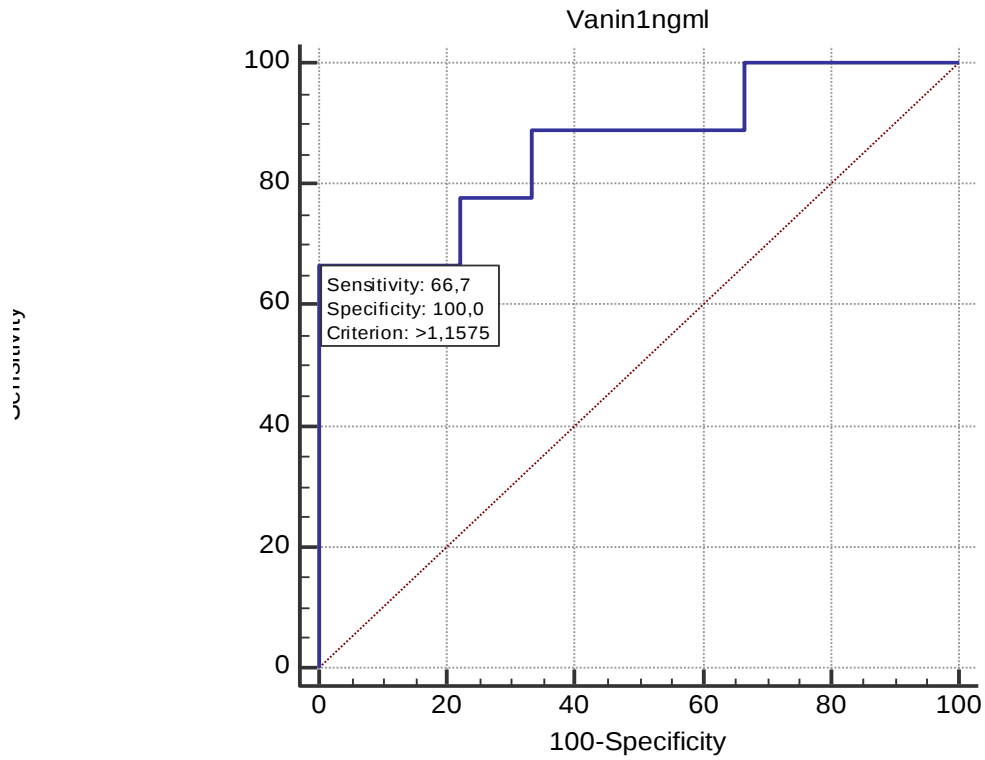
Böbrek fonksiyonu %40 ve altında olan hastaların biyokimyasal markerları incelendiğinde ise vanin değerinin postoperatif 6. ayda anlamlı olarak bu hastalarda yükseldiği görülmüştür($p=0.008$)(Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Separe böbrek fonksiyonu %40 ın altındaki hastalarda biyokimyasal markerların preoperatif ve postoperatif sonuçlarının karşılaştırılması

Biomarkerlar*	Gruplar	Preoperatif	Postoperatif	p*
Serum Total Oksidan Kapasite (TOS; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L)		29,885(22,069-67,817)	35,402(19,54-62,069)	0,515
Serum Total Antioksidan Kapasite (TAS; mmol Trolox Equiv./L)		1,869(1,381-4,968)	1,934(1,189-2,476)	0,214
Oksidatif Stres İndeksi (OSI; mmol Trolox/mmol H_2O_2)		33,14(13,593-65,038)	58,615(20,398-71,565)	0,214
Serum Total Thiol ($\mu\text{mol/L}$)		908,717(449,013-1043,422)	855,263(620,066-1079,77)	0,594
Serum Native Thiol ($\mu\text{mol/L}$)		618,75(397,5-832,5)	675(502,5-843,75)	0,528
Disulphide ($\mu\text{mol/L}$)		81,097(25,757-233,71)	101,368(47,533-157,375)	0,953
Urine NGAL (ng/ml)		5,486(2,465-11,224)	8,219(1,983-14,546)	0,110
Pentraxin3 (pg/mL)		1195,72(151,93-1676,954)	557,635(323,025-1794,545)	0,214
TNF- α (pg/mL)		452,58(107,407-649,075)	270,37(99,383-771,296)	0,678
TGF- β 1 (pg/ml)		470,25(293,46-1175,94)	467,84(299,627-529,765)	0,173
Vanin 1 (ng/ml)		0,726(0,57-1,158)	1,417(0,689-2,274)	0,008



Şekil 4.10. Separe böbrek fonksiyonu düşük olan hastalarda Vanin 1 in preoperatif ve postoperatif dağılımı.



Şekil 4.11. Böbrek fonksiyonu düşük olan hastalarda Vanin 1 için ROC analizi

ROC analizinde eğri altında kalan(AUC) değeri 0,864 tespit edilmiştir. Bu değerinin-1'in bu grupta tanı testi olarak mükemmel bir ayırım gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Cut off değeri 1,15 ve üzeri değerler için %100 özgünlükte ve %66,7 duyarlılıkta olduğu tespit edilmiştir.

4.2. Mikrobiyolojik Bulgular

Biyokimyasal parametreleri çalıştığımız; SFU Grubu hastalarımızdan oluşan toplam 54 çocuk hasta ve gebe kadınların fetüslerinde antenatal hidronefroz tespit edildikten hemen sonra anneden ve yenidoğan bebeklerinde alınan spot idrarda BK polyomavirüs çalışılarak veriler değerlendirildi. (tablo 4.10)

Tablo 4.10. Grupların SFU Evrelerine göre BK Polyomavirüs Tanımlayıcıları

Gruplar	Parametreler	BK polyomavirüs (kopya/ mL) Ort.(Min-Max)
Yenidoğan Hasta Grubu	N (%)	
SFU evrelemesi		
Grade 1	2 (20)	0
Grade 2	1 (1)	0
Grade 3	4 (40)	0
Grade 4	3 (30)	0
SFU Hasta Grubu		
SFU evrelemesi		
Grade 1	13 (24)	0
Grade 2	15 (28)	0
Grade 3	14 (26)	0
Grade 4	12 (22)	0
5 Gebe kadın Grubu	5 (100)	205(0-490)

5. TARTIŞMA

Üreteropelvik bileşke darlığı(ÜPBD), hidronefroz olgularının yaklaşık % 50-60' sini oluşturan en yaygın üriner sistem anomalileri arasında başı çekmektedir.

Hidronefroz büyük oranda spontan düzelme eğiliminde olsa da en kaygı verici durum; hidronefrozun ilerleyerek renal pelvis ve kalikslerde ilerleyici dilatasyona yol açarak idrarın renal parankim içinde idrar akümülyasyonuna neden olması ve sonunda renal hasara yol açmasıdır(1,2,4,5). UPBD patofizyolojisi renal fonksiyon, hemodinami ve morfolojideki değişiklikleri içerir.

Renal pelvisten üretere idrar akışının engellenmesi, intrapelvik basıncın artmasına, bu da renal pelvik distansiyon ve kaliksial dilatasyon ile sonuçlanır. Bu distansiyon idrar akışında azalmaya ve böbrek parankimal hasarına yol açacak intrarenal hidrostatik basınçta artışa neden olur. Tıkanmaya yanıt olarak, etkilenen böbrekte hipertrofi ve hiperfiltrasyon dâhil olmak üzere kalan nefronlarda telafi edici değişiklikler meydana gelir. Ancak zamanla bu telafi edici mekanizmalar yetersiz kalır ve böbrek fonksiyonunda kayba neden olur. Bu süreçte öncelikle renal kan akışında ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ve intrarenal basınçta artış renal hemodinamikte bozulmaya neden olabilir. Bu değişiklikler renal tübüllerde ve interstisyel dokuda iskemik hasara yol açarak fibrozis ve kronik böbrek yetmezliği gelişimine katkıda bulunabilir(1,2,4,5).

UPBD patofizyolojisi tam anlaşılmamış olmakla birlikte multifaktorel olduğu kabul edilmektedir. Hem patogeneğinde hemde progresyonunda temel olarak oksidatif stres mekanizmaları ile oluşan enflamasyonun önemli yeri olduğu bilinmektedir. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) ve anti oksidanlar arasındaki denge bozulduğu zaman dokuda enflamasyonun da eşlik etmesi ile fibrozis, nekroz ve apoptozis gibi birçok mekanizma ile bir hücre ölümü ve atrofi süreci başlar. UPBD'ye bağlı olarak gelişen hidronefroz sebebiyle hidrostatik basınç artışı böbrek parankim dokusu üzerine bir basınç meydana getirir. Bu hidrostatik basınç böbrek epitelyal hücrelerinden anjiyotensin salınımını artırır.

Artan anjiyotensin makrofajlar üzerinden bazı ajanların (TNF- α , pentraxin 3 gibi) salınımını artırırken SOR'un daha fazla oluşmasına sebep olur. Eşlik eden enflamasyon ile fibroblast aktivasyonu ve hücre dışı matriks üretimi renal fibroze yol açan bir

sitokin olarak kabul edilen TGF β 1 aracılığı ile artar. Bu sürecin devamında apoptozis ve fibrozis tübüler atrofiye ve böbrek parankim hücrelerinin ölümüne yol açar. Sonuçta olay renal fonksiyon kaybına kadar ilerler(54). Vanin-1 ise renal tübüler epitel hücrelerinde eksprese edilen bir ektoenzimdir. Bu nedenle, artan intratübüler basıncın neden olduğu tübüler yaralanma, idrar ve plazma vanin-1'in saptanabilir olmasına neden olmaktadır(34).

ÜPBD' de teşhisin doğru zamanda konulması ve gereği halinde cerrahi müdahalenin vakit kaybı olmadan yapılması böbrek fonksiyonunun korunması açısından zorunludur. Obstrüktif üropati teşhis ve risk durumu öngörülmesi zor olgulardır. Bu nedenle hastalığın yönetiminde hata kaçınılmaz hale gelebilir. Günümüzde üriner USG ve sintigrafi tanı, takip ve tedavi kriterlerinde belirleyici rol oynuyor olsa da hatırı sayılır dezavantajları mevcuttur. Hidronefroz'da ilk yapılan test olan renal USG pelvikaliksiyel dilatasyonu tespit edip böbrek parankim kaybı ve üreter dilatasyonu gibi bilgiler verebilmektedir ancak doğrudan darlığın şiddetini ve böbrek fonksiyon kaybını saptayamaz(1,2,6,7).

Renal sintigrafi diferansiyel renal fonksiyonu(DRF) ve renal pelvisten idrar boşalım zamanını gösterebilmekle beraber invaziv olması, radyasyona maruz bırakması, ayrıca bazı vakalarda sintigrafinin tekrarlanma ihtiyacı ve yorumlamasının kişiye göre farklılık gösterebilmesi dezavantajlarıdır. Bununla beraber renal sintigrafi hasarlı böbrek fonksiyonunu verirken karşı böbreğe göre kıyaslama yaptığından her iki böbrekte de skar varsa gerçek DRF değerini vermekten uzak olabilir. Ayrıca sintigrafi doğum sonrası ilk 3 aylık bebeklerde önerilmemesi tanı ve tedavinin gecikmesine sebebiyet verebilir (1,2,6,7).

MR ürografi ise böbrek anatomisini en iyi ortaya koyan bir çalışma olmakla birlikte, pediatri hastalarında anestezi ihtiyacı, yüksek maliyeti ve zaman alan bir test olması nedeniyle rutin kullanımı zor olup, hala pediatrik ürologlar arasında kabul edilebilir bir tetkik olarak yerini alamamıştır(1,2).

Özellikle yüksek riskli hastaların belirlenmesinde pratik uygulamalarda zaman kaybı olmadan, maliyeti düşük ve radyasyonsuz olabilecek basit, noninvaziv ve objektif ÜPBD belirteçlerine ihtiyaç vardır(6,7).

Bu çalışmadaki amacımız UPBD' lı hastaların erken dönem tanısı, cerrahi kriterler ve cerrahi sonrası takiplerde kişisel farklılıkların olmadığı objektif

biyobelirteçlerin etkinliğini belirlemektir. Böylece, çocukların tanı ve takibinde invaziv yöntemler ve radyasyon maruziyetine neden olan tetkiklerin sayısını azaltmayı hedeflemekteyiz.

Bizim çalışmamızda eGFR(Schwartz) değerleri normal sınırlar içinde olan kontrol ve hasta gruplarında; Serum Total Thiol($\mu\text{mol/L}$), Serum Native Thiol($\mu\text{mol/L}$), Oksidatif Stres İndeksi(OSI; $\text{mmol Trolox/mmol H}_2\text{O}_2$), Serum Total Oksidan Kapasite(TOS; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$), Serum Total Antioksidan Kapasite(TAS; $\text{mmol Trolox Equiv./L}$), NGAL(ng/ml), Vanin- 1(ng/ml), TNF- α (pg/mL), Pentraxin 3(pg/mL), TGF- β 1(pg/mL) parametreleri çalışıldı. Elde edilen değerler çalışılan örneğe göre kan veya idrar kreatinin değerlerine oranlanarak standardize edildi. Ayrıca hastaların spot idrarında Polioma BK virusu çalışıp sonuçları değerlendirildi.

Son yirmi yılda, oksidatif stres giderek artan sayıda hastalığın başlangıcı ve/veya ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, hastalığın başlangıcının daha erken tahmin edilmesi ve/veya hastalık ilerlemesinin izlenmesi için teşhis, prognostik ve terapötik değere sahip olabilecek oksidatif stres biyobelirteçlerinin tanımlanmasına yönelik önemli birçok araştırma vardır(42,43,51,55).

Vücutta çeşitli dış etkenler yoluyla veya metabolizmanın normal işleyişi esnasında oluşan serbest radikal türleri birçok dejeneratif hastalığın oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bunların başında kanser ve kalp-damar hastalıkları gelmektedir. Hücre içi ve dışı bileşenlere saldırabilen ve dolayısı ile hücre fonksiyonlarına zarar veren serbest oksijen radikallerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Reaktif türlerin ve reaksiyon mekanizmalarının ve türlerinin çözülebilmesi kontrol altına alınabilmeleri açısından oldukça önemlidir. Zararlı reaktif türlerin vücuttaki etkileri farklı doğal savunma sistemleri tarafından kontrol altında tutulmaktadır.

Böbrek, epitel hücreleri redoks reaksiyonlarının meydana geldiği mitokondri açısından zengin, metabolik olarak çok aktif bir organdır. Ayrıca SOR'i, böbrek fonksiyonunun fizyolojik düzenlenmesini sağlar. Böylece böbrekteki patolojinin ilerlemesini hızlandırır ve böbreği savunmasız hale getirirler. Serbest Oksijen radikalleri KBH ile ilişkili kronik inflamasyonu arttırarak üremiyi arttırır(55)

Total oksidan kapasite ve ortaya çıkan sonuçlarını değerlendirmek ve tedavi etmek amacı ile Yuvaç E ve ark'nın yaptığı deneysel çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulmuştur (56). Çalışma sonucunda ratlarda **TOS, TAS ve OSI**

değerleri artmış olduğu görülmüş ancak bu artışın sham ve tek taraflı ureter obstrüksiyonu oluşturulan kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı olmadığı görülmüştür(56).

Bizim çalışmamızda ise Serum Total Antioksidan Kapasite, Serum Total Oksidan Kapasite, Oksidatif Stres İndeksi ve Serum Native Thiol biyoparametreleri kanda çalışılmıştır. Ulaşılabilen literatürde klinik çalışmalarda obstrüktif nefropatiler üzerine TAS, TOS ve OSI daha önce hiç çalışılmadığı görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışma sonucunda hiçbir hasta grubunda anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Bu durum literatürdeki tek ve deneysel çalışma olan Yuvaç E. ve ark. yaptığı çalışma ile de paralellik göstermektedir.

Hücrel antioksidan olan tioller insan doku ve hücrelerinde hem enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve hem de serbest radikalleri yakalamak suretiyle görev yapan antioksidanlardır. Tiollerin kandaki serbest veya okside formları daha sıklıkla albümine bağlı olan protein tiolleridir(42).

Böbrekler, tiollerin çeşitli yollarla metabolize edildiği ve atıldığı birincil organdır. Böbrekler, tiollerin oksidasyonu ve metabolizması için gereken enzimleri üretirler. Bu enzimler, thiol grubundaki kükürt atomunu okside ederek disülfid bağları oluşturabilir veya kükürt atomunu hidroksil grupları veya diğer gruplarla değiştirerek thiol metabolizmasını modüle edebilirler. Ayrıca, böbrekler tiollerin atılımı için önemli bir rol oynarlar. Böbrekler, tiollerin böbreklerden filtrasyonu ve atılımı ile ilgili birçok farklı mekanizmaya sahiptirler. Bu mekanizmalar arasında glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve tübüler reabsorpsiyon yer alır. Sonuçta tiollerin metabolizması ve atılımı böbrek fonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Böbrekler, thiol metabolizmasını düzenler ve atılımını sağlayarak vücudun redoks homeostazını korur(56,57). Thiol'ün böbrek ile bu yakın ilişkisi bize UPBD lı hastaların tanı ve tedavisinde thiol'ün yol gösterici olabileceğini düşündürdü ve bundan dolayı çalışmaya dahil edildi.

Bizim çalışmamızda SFU gruplamasına göre hastalar değerlendirildiğinde serum total thiol değerleri kontrol ve grade 1 grubunda grade 3 ve cerrahi gruba göre istatistiki olarak anlamlı düşük görülmüştür. Ayrıca serum total thiol değeri cerrahi grubunda diğer tüm hasta gruplarına göre anlamlı yüksek değerlerde total thiol değeri tespit edilmiştir(p=0.02). Sonuç olarak cerrahi endikasyonu koyulacak hasta seçiminde serum total thiol değerinin yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca Serum Total Thiol değerleri tedavi gruplarına göre değerlendirildiğinde ise cerrahi

grubunda kontrol ve takip hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur($p=0,0339$).

Bildiğimiz kadarı ile klinik obstrüktif nefropatide daha önce hiç çalışılmamış olan serum total tiollerin yüksek riskli UPBD' ı hastalarında anlamlı olarak yükseldiği görülmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın cerrahi endikasyonlarını belirlemede tiol değerlerinin yol gösterici olabileceğini ancak postoperatif takipte yerinin olmadığını düşünmekteyiz. Bu konuda yapılacak olan prospektif çalışmalara ilham kaynağı olabilecek olan bu serum total tiol verimiz günümüzde hala net olarak cerrahi kriterleri konamamış olan UPBD' ı hastaları için ümit verici olabileceğini düşünmekteyiz.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, tiol-disülfid homeostasisinin, böbrek hasarı ve inflamasyonunda rol oynayan bir faktör olduğunu göstermektedir. Tiol-disülfid dengesi, hücrelerde oksidatif stres ve inflamasyon sırasında değişebilir. Bu dengenin bozulması, hücre hasarına neden olabilir ve böbreklerdeki tıkanıklık veya darlık gibi problemlere katkıda bulunabilir(57).

Bazı araştırmalar, UPJ obstrüksiyonunun, böbrek dokusunda tiol-disülfid dengesinin bozulmasına neden olabileceğini ve bu durumun böbrek hasarı ve inflamasyonuna katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Ancak, bu konudaki araştırmalar henüz yeterince kesin olmadığı için, UPJ obstrüksiyonu tedavisinde thiodisülfid dengesi ile ilgili spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Tokuç E ve ark ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada total tiol değerini komplet UPBD oluşturulan ratlarda kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek tespit etmişlerdir. Aynı zamanda parsiyel tıkanıklık olanlarda da yüksek bulunmuştur. Native tiol değerlendirildiğinde ise elde edilen veriler parsiyel obstrüksiyonlu ratları kontrol grubu ve komplet obstrüksiyonlu ratlardan ayırıyor. Komplet obstrüksiyonlu ratları da parsiyel obstrüksiyonlu ratlardan ve kontrol gruplarından ayırmada anlamlı sonuçlar tespit etmişlerdir.

Disülphide değerlendirdiğinde ise anlamlı veriler elde edilmemiştir(57).

Literatür tarandığında bu konuda başka çalışmanın olmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın bu konudaki ilk klinik çalışma olması nedeni ile anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda total tiol değerinin hem SFU hem de tedavi grupları sınıflandırılmasın da grupları ayırmada istatistiki anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak postoperatif değerlendirmede anlamlı sonuçlar elde edemedik. Disülphide

çalışıldığında ise Tokuç E ve ark yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiş olup anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Çalışmamızda native thiol değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulamadık.

Böbrek fonksiyonu ile yakından ilişkili bir glikozaminoglikan olan vanin-1 birincil olarak böbrekten üretilir ve böbrekten atılır(33–35). Bu nedenle böbrek hastalıklarının tanı ve takibinde vanin-1 kullanılmaktadır. Washino ve ark. yaptığı çalışmada ek hastalıkları olan yetişkin UPBD' lı hastaların renal pelvislerinden alınan idrardaki vanin-1'in kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğunu raporlamışlardır. Mesaneden alınan idrar örneklerinde ise vanin-1 değeri de anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Cut off değeri pelvis ve mesane idrarı için 3,315/3.315 ng/mgCre olarak alındığında renal pelvisten alınan idrar örnekleminin ROC analizi sonucunda AUC değeri 0.9778 iken mesane idrarında AUC değeri 0.6386 olarak tespit edilmiş ve tanıda pelvis idrar örnekleminin yüksek güvenilirliği olduğunu ifade edilmiştir. Ayrıca cerrahi piyeloplasti yapılan hastalarda ameliyattan bir hafta sonra vanin-1' in ciddi oranda azaldığı raporlanmıştır. Bu çalışmada yazarlar üriner vanin-1 değerini böbreğin tıkalı nefropatilerinde hastalık seyrinin takibinde önemli olabilecek bir marker olarak savunmuşlardır(12).

Hosohata K ve ark. sisplatin tedavisi alan ürotelyal karsinomlu 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada üriner vanin-1'in sisplatin alımı sonrası nefrotoksik etkisi ile böbrek fonksiyonundaki azalmayı erken dönemde tespit etmeyi amaçlamışlardır. Hastaların sisplatin tedavisi sonrası ilk altı günde eGFR' de %20 ve daha fazla düşüş görülmüştür. Bu hastalarda üriner vanin-1' in ise, sisplatinden sonra üçüncü günün başlarında önemli ölçüde yükseldiği görülmüştür. Yapılan ROC analizinde Sisplatinden sonraki üçüncü günde en yüksek AUC değeri 0.83 ile üriner vanin-1 için olmuştur. KIM-1, NGAL ve NAG sırasıyla 0.55, 0.64 ve 0.66 AUC'ye sahip oldukları tespit edilmiştir. Serum kreatinin yükselmesinin ve eGFR' de ki düşüşün altıncı günde olduğu göz önüne alındığında, üriner vanin-1'in, böbrek hasarının erken tespitinde önemli olduğu savunulmuştur(35).

Hosohata K ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada 24 saat sisplatin ve gentamisin intraperitoneal uygulayıp nefrotoksik etki oluşturduktan sonra vanin-1 mRNA salınımının azaldığını buna karşılık etilen glikol ile yapılan nefrotoksik etki sonucunda vanin-1 seviyesinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Serumdaki vanin-1 konsantrasyonu ise, etilen glikol ile tedavi edilen sıçanlarda kontrol ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde

daha yüksek bulunurken, sisplatin ve gentamisin ile tedavi edilen sıçanlarda konsantrasyonu neredeyse saptanamaz düzeyde olduğunu bulmuşlardır. Bu durum akut renal hasar durumuna sebep olan etkene bağlı olarak serumdaki vanin-1 değerinin farklılık gösterebileceğini ifade etmektedir(58).

Biz çalışmamızda vanin-1'i hasta serumunda çalıştık. Literatür tarandığında klinik çalışmalarda vanin-1'in pelvik idrar veya mesane idrarında çalışıldığı görüldü. Bu çalışmalarda pelviste alınan idrar örneklerinde güvenliği yüksek sonuçlar alınırken mesane idrar sonuçları özgünlük ve duyarlılığının düşük olduğu görüldü. Hem serum klinik çalışmalarının olmaması hem de pelvik idrarı almaktan daha kolay bir uygulama olması nedeni ile periferik kan örneğinde vanin-1 çalışılması tercih edildi. Çalışmamızda vanin-1 biyobelirtecini hastalarımızın kan örneklerinde çalıştık. Çalışılan vanin-1 için SFU grade kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemleyemedik ($p>0.05$). Mevcut hastalarımızı tedavi gruplarına göre sınıflandırdığımızda yine vanin-1 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemleyemedik ($p>0.05$). Cerrahi grup olan 12 hastamızın ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası kan vanin-1 değerleri kıyaslandığında vanin-1 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit ettik($p= 0,049$). Çalışmamızda preoperatif dönemdeki DTPA' da DRF' si %40 ve altında(skarlı) olan, postop dönemde(6.ayda) ise yapılan USG' de böbrekte hidronefroza artışın olmadığı veya iyileştiği, DTPA ile böbrekte radyoaktif madde süzülmesinde gecikme olmayan ve DRF' nin aynı kaldığı veya artış gösterdiği 9 hastamızda yapılan analizde vanin-1' in preoperatif hasta grubuna göre postoperatif dönemde anlamlı seviyede arttığı gözlemlenmiştir($p=0,008$). ROC analizinde ise AUC değeri 0,864 tespit edilmiştir. Bu değer vanin-1'in bu grupta tanı testi olarak mükemmel bir ayırım gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Cut off değeri 1,15 ve üzeri değerler için %100 özgünlükte ve %66,7 duyarlılıkta olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda serum vanin-1 değerinin obstrüktif nefropatilerde cerrahi müdahale ihtiyacı olan DRF'si düşmüş hastalar için cerrahi sonrası hastaların takibinde sintigrafinin yerini alabilecek duyarlı bir biyomarker olduğunu düşünüyoruz.

Gupta S ve ark. yaptığı çalışmada UPBD olan hastalarda ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası yapılan karşılaştırmalarda Üriner NGAL' de anlamlı bir fark görülmediğini savunmuştur ve postoperatif değerlendirmede Üriner NGAL'in kullanılamayacağını savunmuşlardır(7).

Miranda E ve ark. tek taraflı UPBD olan ve laparoskopik pyeloplasti (LP) planlanan hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Üriner NGAL' in UPBD hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca bu hastalarda LP sonrası Üriner NGAL' in anlamlı olarak düştüğünü savunmuşlardır. Ancak opere edilen bu hasta grubunun DRF konsantrasyonları ile Üriner NGAL seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını savunmuşlardır(59).

Talibzade F ve ark. UPBD' na sahip ve cerrahi kriterlere uyan 20 hastada ameliyat öncesi üriner NGAL düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında obstrüktif üropati olan grupta kontrol grubuna kıyasla üriner NGAL' in anlamlı derecede yüksek olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca üriner NGAL den 3 ay sonra kontrol grubununkine yaklaşan seviyelerle düştüğünü savunmuşlardır(60).

Mishra J ve ark. fare böbreğinde iskemi sonrası erken dönemde yapılan çalışmada; ilk 24 saatte kreatinin serumda normal aralıkta kaldığını görmüş; idrar NGAL miktarının ise saatler içerisinde iskeminin şiddetine ve maruz kalınan süreye orantılı olarak yükseldiğini tespit etmişlerdir(61). Yine başka bir çalışmada farelerde oluşturulan sisplatine bağlı nefrotoksisite de NGAL düzeyinin idrarda erken dönemde yükseldiği gösterilmiştir(62).

Bizim çalışmamızda üriner NGAL biyobelirteci eGFR'si normal olan kontrol grubu dahil tüm hastalarımızda incelendiğinde SFU' ya göre cerrahi endikasyonu tespit edilen hastalarda(grup 4) üriner NGAL değerleri diğer tüm hasta gruplarına nazaran anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p=0.007$). Hastalarımız tedavi gruplarına göre değerlendirildiğinde üriner NGAL değerleri cerrahi endikasyonu olan grupta hem kontrol grubuna hem de takip grubuna göre anlamlı oranda yüksek görüldü. Ayrıca takip grubunda kontrol grubuna göre NGAL değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p=0.0017$). Ancak çalışmamızda postoperatif dönemde üriner NGAL değerinde preoperatif döneme göre anlamlı farklılık olmadı. Ayrıca NGAL değerinin sintigrafide skar tespit edilen hasta grubunda da anlamlı değişiklik olmadığını gördük. Bu veriler ışığında spot idrar örneği ile bakılan NGAL biyoparameteresinin UPBD' ı hastalarında klinik seyirde tanı ve cerrahi müdahale endikasyonu koymada yararlı olabileceğini ancak postoperatif takipte faydalı olmadığını tespit ettik.

Böbrek fonksiyonu ve hastalıkları üzerinde karmaşık etkiye sahip olan bir sitokin olan TGF- β 1 üzerine UPBD' lı hastalarda birçok çalışma yapılmıştır. Yang Y ve ark. UPBD' ı olan 25 pediatrik hastanın ve böbrek hastalığı olmayan 15 kontrol grubu

hastanın doku örneklerinde ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniği kullanarak yaptıkları bir çalışmalarında; üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu sonrası stenotik dokuda TGF-beta1 mRNA ekspresyonunda artış ve EGF mRNA ekspresyonunda azalma olduğunu savunmuşlardır(63).

Almodhen F ve ark. antenatal hidronefroz ile takipli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada doğum sonrası SFU derecelendirmesini kullanarak 42 hastadan 23 hastayı grade III ve IV olarak gruplandırmışlardır. Bu hastaların 11'ine pyeloplasti yapılmıştır.

Hastaların SFU derecesi arttıkça Üriner TGF-β1 konsantrasyonunun aynı oranda arttığını savunmuşlardır. Üriner TGF-beta1' in antenatal hidronefrozu olan yenidoğanlarda ameliyat ihtiyacını öngörmeye %82 duyarlılık ve %86 spesifiklikte kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir(64).

Sager C ve ark. cerrahi kriterlere uyan ÜPBD'ı olan 19 hastayı eşit sayıda kontrol grubu ile karşılaştırmış ve preoperatif alınan üriner TGF-β1 konsantrasyonu, kontrollerden daha yüksek olduğunu savunmuşlardır. Yine aynı çalışmada pyeloplasti sonrası TGF-β1 konsantrasyonu, ameliyat öncesi TGF-β1'den önemli ölçüde düşük olduğu savunulmuştur(54).

Köse F. ve ark yaptıkları çalışmada ratlarda UPBD oluşturmuşlar ve TGF-β1 idrar ve plazma örneklerin değerleri tespit edilip oluşan renal fibrozisin tedavisi üzerine alifuzosin tedavisini uygulamışlardır. Ancak plazma TGFβ1 değerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış olmadığı görülmüştür(65). Bizim çalışmamızda da plazma TGF-β1 değerinin hem ÜPBD tanısı hem sınıflandırmasında hem de takibinde USG veya sintigrafi yerine kullanılabilecek veriler olmadığını tespit ettik. Bizim verilerimizde TGF-β1 in anlamlı olmamasının nedeni olarak hastalarımızda fibrozis başlamadan müdahale etmemiz olduğunu düşünmekteyiz.

Böbrek fonksiyonu ve böbrek hastalıkları üzerinde önemli bir etkiye sahip olan diğer bir sitokin ise TNF-α' dır. Morimoto Y ve ark. yaptıkları çalışmada, TNF-α'nın böbrek tübüler interstisyel fibrozisteki etkisini araştırmak amacı ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanarak normal fareler ile TNF-α eksikliği olan farelerde tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturmuşlardır. Obstrüktif nefropati oluşturulduktan 4 hafta sonra renal fibrozun, TNF-α eksikliği olan farelerde normal farelere kıyasla önemli oranda arttığını savunmuşlardır(66).

Koca O ve ark. kliniklerinde ÜPBD nedeniyle dismembered pyeloplasti operasyonu geçiren 36 hastanın dar üreter segmenti kesitlerinde yaptıkları çalışmada TNF- α yı incelemişlerdir ve kontrol grubuna göre postoperatif TNF- α istatistik olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur(67).

Shirazi M ve ark. pyeloplasti kararı alınan tek taraflı ÜPBD'ı olan hastaları kontrol grubu ile karşılaştırmış ve postoperatif dönemde üriner TNF- α değerinin anlamlı olarak düştüğünü ve bu değerin kontrol hasta değerine düştüğünü raporlamışlardır(68).

Madsen M ve ark. ise ÜPBD nedeniyle pyeloplasti kararı verilen hastalar üzerinde yapılan çalışmada hastaların üriner TNF- α değerini kontrol hastaları ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir(69).

Biz de çalışmamızda serumda çalıştığımız TNF- α değerlerini incelediğimizde serum değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını gördük. Bu anlamda Medsen ve ark. verileri ile çalışmamız paralellik göstermektedir. Literatür taramasında plazma değerleri üzerinde yeterli veri olmaması çalışmamızı anlamlı kılmaktadır.

Pentraxinler, siklik bir multimerik yapı ile karakterize edilen, evrimsel olarak korunmuş proteinlerin bir üst ailesidir. Pentraxinler, alt birimin birincil yapısına bağlı olarak kısa pentraksinler (CRP, serum amiloid P gibi) ve uzun pentraksinler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Uzun pentraksinin prototip proteini pentraksin 3'tür. CRP ve serum amiloid P, IL-6'ya yanıt olarak özellikle karaciğerde üretilir. Pentraxin 3 (PTX3), immün yanıt ve inflamasyon ile ilgili uzun pentraksin proteinleriyle birlikte bir grup içerisinde yer alır. PTX3, vücudun çeşitli hücreleri tarafından üretilen bir protein olup, enfeksiyon, yaralanma veya inflamasyon gibi çeşitli uyaranlar tarafından indüklenir. Enfeksiyon durumunda, immün hücreler enfekte olan bölgeye göç eder ve PTX3 üretimini artırarak patojenlere karşı bağışıklık yanıtını güçlendirirler. PTX3'nin başlıca işlevi, doğal bağışıklık sistemindeki örüntü tanıma reseptörü (pattern recognition receptor - PRR) olarak görev yapmaktır. PRR'ler, bakteri ve virüs gibi patojenlerin üzerindeki spesifik molekülleri tanıyan proteinlerdir ve onları ortadan kaldırmak için bağışıklık yanıtını tetiklerler(37,38).

Ayrıca PTX3, yaralanma veya inflamasyon sonrası doku onarımında, angiogenezde (yeni kan damarlarının oluşumu), kemik metabolizmasında ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok farklı fizyolojik süreçte de önemli bir rol oynar(37).

Tülay Becerir ve ark. 88 hasta grubu ile yaptığı bir çalışmada (kontrol grubu dahil) idrar ve kanda PTX3 biyoparametresini çalışmış ve veziküloüretal reflü olmayan renal parankimal skarlı (RPS) gruplarda elde edilen idrar PTX3 değerlerinin RPS' siz gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu savunmuştur. İdrar PTX3 düzeyleri VUR' lu ve VUR' suz gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca serum PTX3 seviyelerini tüm gruplar arasında anlamlı bir değişkenlik göstermemiştir. Sonuç olarak Tülay ve ark. yalnızca renal hasar oluşmuş olan hastalarda idrar PTX3'ün arttığını göstermişlerdir. Kan PTX3' ün ise böbrek hasarında yükselmediğini ve anlamlı olmadığını savunmuşlardır(37).

Jaillon S ve ark. İYE olan hastalarında yaptıkları çalışmada hasta gruplarında PTX3'ü tespit etmişlerdir ayrıca idrar PTX3 yoğunluğunun hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiğini savunmuşlardır. PTX3' ün idrar yolu enfeksiyonuna karşı bir savunma mekanizması olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür(38).

Bizde çalışmamızda kan PTX3' ün hem SFU gruplamasında hem de tedavi gruplamasında anlamlı sonuçlar vermediğini tespit ettik. Ayrıca DRF' si düşük olan 9 hastamızı cerrahi müdahale öncesi ve sonrası kıyasladığımızda da kan PTX3 için anlamlı bir değişkenlik gösteremedik ($p>0,05$). Biz grade 4 hastalar dâhil olmak üzere VUR'un eşlik etmediği hiçbir hastamıza antibiyotik profilaksisi başlamadık (VUR' un eşlik ettiği hastalar zaten çalışmadan dışlanmıştı). Bu durumda göz önüne alındığında PTX3 değerlerinin de normal sınırlar içinde olması ile birleştirildiğinde UPBD' li hastalarda enfeksiyon profilaksisinin sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

UPBD' li hastaların etyoloji ve tanısında kullanılabileceği iddia edilen polyomavirüsler doğada her yerde bulunur. Böbrek tübüler epitel hücreleri ve mesane transisyonel hücre yüzeyleri poliyoma BK virüsünün bulunduğu ana bölgelerdir(45).

Polioma BK virüs enfeksiyonu böbrek transplantasyonunda önemli bir klinik problemdir. Viremi, hastaların %10-30'unu komplike hale getirirken, hastaların %1-10'unda polioma BK virus nefropatisi gelişir. Etkili bir antiviral tedavi mevcut değildir (46).

Asadi F ve ark. Antenatal dönemde anneden fetüse geçen poliomavirüsün üreteral stenoza yol açarak hidronefroz oluşturduğunu savunmuşlardır. UPBD'ı olan bebeklerde polyomavirüsün güçlü bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır.

Hastalarında idrarda tespit edilen poliomavirüs yoğunluğuna bakıldığında SFU evrelemesine göre grade 3 ve 4 ' ün grade 1 ve 2 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür($p<0.001$). Ayrıca antenatal dönemde anne idrarında bakılan poliomavirüs yoğunluğu ile UPBD' li yenidoğanların idrarı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir($p<0.001$). Çalışmada poliomavirüs eğer anne ve/veya bebek idrarlarında tespit edilmiş ise bu hastaların UPBD nedeni ile cerrahi ihtiyacı olduğunu bu nedenle UPBD erken tanı ve tedavisinde poliomavirus pozitifliğinin anlamlı olduğunu savunmuşlardır(6).

Bizim yaptığımız çalışmada, Asadi F ve ark. yaptığı çalışma metodu örnek alınarak yapılan çalışmada gebe kadınların fetüslerinde antenatal hidronefroz tespit edildikten hemen sonra anneden ve doğum sonrası yenidoğan bebeklerinde alınan spot idrarda herhangi bir anlamlı polyomavirüs üremesi olmamıştır. Buna ek olarak biyokimyasal parametreleri çalıştığımız, kontrol grubundaki 10 çocuk, takip grubundaki 42 hastamız ve cerrahi müdahale edilen 12 hastamız da dâhil olmak üzere alınan idrar örneklerinin hiçbirinde polyomavirüsün anlamlı olarak yüksekliği tespit edilmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- UPBD' ı hastalarında total oksidan kapasite ve ortaya çıkan sonuçları değerlendirmek ve tedavi etmek amacı ile Serum Total Antioksidan Kapasite, Serum Total Oksidan Kapasite, Oksidatif Stres İndeks biyoparametrelerini çalıştık. Çalışmamızın neticesinde hiçbir hasta grubunda anlamlı bir farklılık tespit etmedik.
- 2- Serumda kritik rolü serbest radikalleri yakalamak olan Total thiol ve Nativ Thiol antioksidanlarını çalıştık. Serum Nativ Thiol verilerinde anlamlı bir değişkenlik tespit edemedik.

Serum total thiol değerlerinde ise yüksek riskli UPBD' ı hastalarında kontrol ve takip hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu veri ışığında cerrahi endikasyonu koyulacak hasta seçiminde serum total thiol değerinin yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Bildiğimiz kadarı ile klinikte obstrüktif nefropatili olgularda daha önce çalışılmamış olan serum total thiolünün cerrahi kriterleri konamamış olan yüksek riskli UPBD' ı hastalarında ümit verici olduğunu düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz serum total thiol verilerimizin sonraki yıllarda bu konuda yapılması kuvvetle muhtemel prospektif çalışmalara ilham kaynağı olabileceğini düşünmekteyiz.

- 3- Böbrek fonksiyonu ile yakın ilişkili olduğu bilinen bir glikozaminoglikan olan vanin-1' i hem kolay ulaşılabilir olması hem de daha önce serumda çalışılmamış olması nedeniyle periferik kanda çalıştık.

Çalışmamızda opere edilen 12 hastamızın preoperatif ve postoperatif kan vanin- 1 değerleri mukayese edildiğinde anlamlı bir fark olmakla birlikte($p=0,049$); ameliyat öncesi dönemde DTPA' da DRF' si %40 ve altında(skarlı) olan, ameliyat sonrasında ise tam iyilik hali tespit ettiğimiz ve DRF' nin aynı kaldığı veya artış gösterdiği 9 hastamızda yapılan analizde vanin-1'in anlamlı seviyede arttığı gözlemlenmiştir ($p=0,008$). Çalışmamızda vanin-1' in obstrüktif nefropatilerde cerrahi müdahale ihtiyacı olan özellikle de DRF'si düşmüş hastalar için cerrahi sonrası hastaların takibinde sintigrafinin yerini alabilecek duyarlı bir biyomarker olduğunu düşünüyoruz.

- 4- Üriner NGAL hem SFU gruplamasına hem de tedavi grubuna göre kıyaslandığında cerrahi hastalarda (grup 4) diğer tüm hasta gruplarına nazaran anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca Üriner NGAL verileri tedavi gruplarına göre değerlendirildiğinde takip grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu veriler ışığında spot idrar örneği ile bakılan NGAL biyoparameteresinin UPBD' ı hastalarında klinik seyrinde tanı ve cerrahi müdahale endikasyonu koymada yararlı olabileceğini ancak postoperatif takipte faydalı olmadığını düşünmekteyiz.
- 5- Böbrek fonksiyonu ve böbrek hastalıkları üzerinde önemli etkilere sahip olan TGF- β 1 ve TNF- α sitokinlerini plazmada çalıştık. Her iki sitokini de incelediğimizde anlamlı farklılıkların olmadığını gördük. Kan TGF- β 1 ve TNF- α değerinin hem UPBD tanısı, hem sınıflandırması, hem de takibinde kullanılabilir olmadığını tespit ettik. TGF- β 1 ve TNF- α verilerinin anlamlı olmamasının nedeninin hastalarımıza fibrozis başlamadan müdahale etmemiz olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca literatür taramasında özellikle TNF- α plazma değerleri üzerinde yeterli veri olmaması bizim çalışmamızı anlamlı kılan başka bir nedendir.
- 6- Enfeksiyon veya yaralanma gibi çeşitli uyaranlar tarafından indüklenen ve patojenlere karşı bağışıklık yanıtını güçlendiren pentraksin 3' ü kanda çalıştık. PTX3' ün UPBD' ında tanı, takip ve cerrahi endikasyonlu hastaların ameliyat öncesi ve sonrası dönemlerinde anlamlı değişkenlik göstermediğini tespit ettik. Bu durum göz önüne alındığında hiçbir hasta grubunda uygulamadığımız antibiyotik profilaksisinin ÜPBD' li hastalarda sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.
- 7- UPBD' li hastaların etyoloji ve tanısında kullanılabileceği iddia edilen BK polyomavirüsleri çalıştık. Asadi F ve ark. yaptığı çalışma metodu örnek alınarak yapılan çalışmada gebe kadınların fetüslerinde antenatal hidronefroz tespit edildikten hemen sonra anneden ve doğum sonrası yenidoğan bebeklerinden ayrıca biyokimyasal parametreleri çalıştığımız kontrol grubu dâhil tüm hastalarımızdan alınan idrar örneklerinin hiçbirinde BK polyomavirüsün anlamlı olarak yüksekliği tespit edilmemiştir. Elde ettiğimiz veriler ışığında poliyomavirüsün UPBD' ı etyolojisinde ve tanısında rolünün olmadığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Coran AG, Adzick NS. Pediatric surgery. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2012; pp:1411-1425
2. Ashcraft KW. Holcomb and Ashcraft's pediatric surgery. Seventh edition. Holcomb GW, Murphy JP, St Peter SD, Gatti JM, editörler. Edinburgh: Elsevier; 2020; pp:837-844
3. Basaklar AC. Konjenital üreteropelvik tıkanıklık: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Birinci baskı. Basaklar AC (ed). Palme Yayıncılık, 2006; pp:1259-1287...
4. Yıldız T, Akpınar N, Arik H, Elmas AT, Uğuralp S. Piyeloplasti Yapılan Ureteropelvik Bileşke Darlıklı Hastaların Epidemiyolojik Verileri: Tek Merkez Deneyimi. Online Türk Sağlık Bilim Derg. 01 Mart 2022;7(1):112-6.
5. Önen A. Ureteropelvik Bileşke Darlığı: Çocuk Cerrahisi Dergisi 30(Ek sayı 2). 2016; pp:55-79
6. Assadi F, Mazaheri M. Urinary polyomavirus: novel biomarker of congenital ureteropelvic junction obstruction. J Pediatr Urol. Şubat 2020;16(1):107.e1107.e5.
7. Gupta S, Nicassio L, Junquera GY, Jackson AR, Fuchs M, McLeod D, vd. Impact of successful pediatric ureteropelvic junction obstruction surgery on urinary HIP/PAP and BD-1 levels. J Pediatr Urol. Ekim 2020;16(5):592.e1-592.e7.
8. Dalçık H, Yıldırım M. Moore Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi Ürogenital Sist. 2016;243-56.
9. Keith L. Moore, Persaud T.V.N, Mark G. Torchia. Before We are born essentials of embryology and birth defects. 9th Edition, Elsevier, Urogenital System: 2016; pp: 161-170.
10. Bruce M. Carlson, Human Embryology and Developmental Biology. Fifth edition, Elsevier- Saunders, Urogenital System; 2014 pp: 376- 383
11. Şeftalioğlu A. Genel&Özel İnsan Embriyolojisi, 3. baskı. Tıp-Tek Yayın Ürogenital Sist Gelişimi. 1998;327-35.

12. Sadler TW, Langman J. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 384 s.
13. Altunören O, Aydın G, Güngör Ö. Böbrek anatomisi. Böbrek Fiz Elektron Kitap. 2017;1-3.
14. Set T, Şahin EM. Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. Sürekli Tıp Eğitimi Derg. 2003;12:344.
15. Guo HQ, Kajiwara A, Morishima Y, Kamachi M. Study on the Mechanism of the Cationic Polymerization of Cyclohexene Oxide Initiated by the Photosystem of Poly (methyl phenyl silane) and Pyridinium Salts. Polym J. 1996;28(11):960-4.
16. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life: a conceptual model of patient outcomes. Jama. 1995;273(1):59-65.
17. Wallace MA. Anatomy and physiology of the kidney. AORN J. 1998;68(5):799-820.
18. Price SA, Wilson LM. Pathophysiology: Clinical concepts of disease processes (3rd Edition). McGraw-Hill; 1978.
19. Barber MD. Surgical female urogenital anatomy. UpToDate Inc. 2014;
20. Sivrioğlu K. Mesane anatomisi ve işeme fizyolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2005;51:16-8.
21. Arınsoy DT, Koçak MG, Bakırdöğen S, Altun B. Böbrek fizyopatolojisi. Bölüm 2. 2017; pp:7-8
22. Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function. UpToDate Walth MA Accessed. 2014;9.
23. Muradı T. Çocuklarda üreteropelvik darlık deneyimleri. Uzmanlık tezi.2019; pp:12-20
24. Berne RM, Levy MN. Principles of physiology. Mosby Incorporated; 2000; pp:550-577
25. Marieb E, Wilhelm P, Mallatt J. The urinary system. Larson S, Cutt S, editors. Human Anatomy. 2012;
26. Atherton JC. Role of the kidney in acid–base balance. Anaesth Intensive Care Med. 2006;7(7):234-6.

27. Leete J, Layton AT. Sex-specific long-term blood pressure regulation: Modeling and analysis. *Comput Biol Med.* Ocak 2019;104:139-48.
28. Fulladosa X, Moreso F, Narváez JA, Grinyó JM, Serón D. Estimation of total glomerular number in stable renal transplants. *J Am Soc Nephrol JASN.* Ekim 2003;14(10):2662-8.
29. Şimşek F. Ratlarda kastrasyonun böbrek histolojisine etkisi. Tez-yüksek lisans 2009; 3-7
30. Gürgöze MK. Karaca T. Perinatal Hidronefroz: Etiyoloji ve Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2012; 17(3): 139-143
31. Wang HHS, Cho PS, Zhi H, Kostel SA, DiMartino S, Dagher AM, vd. Association between urinary biomarkers MMP-7/TIMP-2 and reduced renal function in children with ureteropelvic junction obstruction. *PloS One.* 2022;17(7):e0270018.
32. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, vd. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol.* Aralık 2014;10(6):982-98.
33. Bartucci R, Salvati A, Olinga P, Boersma YL. Vanin 1: Its Physiological Function and Role in Diseases. *Int J Mol Sci.* 09 Ağustos 2019;20(16):3891.
34. Washino S, Hosohata K, Oshima M, Okochi T, Konishi T, Nakamura Y, vd. A Novel Biomarker for Acute Kidney Injury, Vanin-1, for Obstructive Nephropathy: A Prospective Cohort Pilot Study. *Int J Mol Sci.* 19 Şubat 2019;20(4):899.
35. Hosohata K, Ando H, Fujimura A. Urinary Vanin-1 As a Novel Biomarker for Early Detection of Drug-Induced Acute Kidney Injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 01 Haziran 2012;341(3):656-62.
36. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury – A systematic review. *Clin Chim Acta.* 01 Kasım 2022;536:135-41.
37. Becerir T, Yüksel S, Evrengül H, Ergin A, Enli Y. Urinary excretion of pentraxin3 correlates with the presence of renal scar following acute pyelonephritis in children. *Int Urol Nephrol.* Nisan 2019;51(4):571-7.

38. Jaillon S, Moalli F, Ragnarsdottir B, Bonavita E, Puthia M, Riva F, vd. The Humoral Pattern Recognition Molecule PTX3 Is a Key Component of Innate Immunity against Urinary Tract Infection. *Immunity. Nisan* 2014;40(4):621-32. *Spectr. Ağustos* 2016;4(4).
39. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2010;20(2):87-103.
40. Zhang X, Yun JS, Han D, Yook JI, Kim HS, Cho ES. TGF- β Pathway in Salivary Gland Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 30 Kasım 2020;21(23):9138.
41. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, vd. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2016;74(11):1346-53.
42. Ozler S, Erel O, Oztas E, Ersoy AO, Ergin M, Sucak A, vd. Serum Thiol/Disulphide Homeostasis in Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* Kasım 2015;34(4):474-85.
43. Fraga CG, Oteiza PI, Galleano M. In vitro measurements and interpretation of total antioxidant capacity. *Biochim Biophys Acta.* Şubat 2014;1840(2):931-4.
44. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* Şubat 2004;37(2):112-9.
45. Harma M, Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 Ocak 2005;118(1):47-51.
46. Addetia A, Phung Q, Bradley BT, Lin MJ, Zhu H, Xie H, vd. In Vivo Generation of BK and JC Polyomavirus Defective Viral Genomes in Human Urine Samples Associated with Higher Viral Loads. *J Virol.* 24 Mayıs 2021;95(12):e00250-21.
47. Shen CL, Wu BS, Lien TJ, Yang AH, Yang CY. BK Polyomavirus Nephropathy in Kidney Transplantation: Balancing Rejection and Infection. *Viruses.* Mart 2021;13(3):487.
48. Furmaga J, Kowalczyk M, Zapolski T, Furmaga O, Krakowski L, Rudzki G, vd. BK Polyomavirus-Biology, Genomic Variation and Diagnosis. *Viruses.* 30 Temmuz 2021;13(8):1502.

49. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. Aralık 2005;38(12):1103-11.
50. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clin Biochem. Aralık 2014;47(18):326-32.
51. Ding R, Medeiros M, Dadhania D, Muthukumar T, Kracker D, Kong JM, vd. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. Transplantation. 15 Ekim 2002;74(7):987-94.
52. Mutlu D, Saglik I, Koyun M, Comak E, Mutlu E, Uslu-Gökçeoğlu A, vd. BK Virus Infections in Pediatric Kidney Transplant Recipients. Mikrobiyoloji Bül. 01 Temmuz 2013;47:461-71.
53. Sager C, Lopez JC, Duran V, Burek C, Perazzo E. Transforming growth factor beta1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and followup. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2009;35(3):315-23; discussion 323-325.
54. Garavaglia ML, Giustarini D, Colombo G, Reggiani F, Finazzi S, Calatroni M, vd. Blood Thiol Redox State in Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 05 Mart 2022;23(5):2853.
55. Yuvanc E, Tuglu D, Ozan T, Kisa U, Balci M, Batislam E, vd. Evaluation of pheniramine maleate and zofenopril in reducing renal damage induced by unilateral ureter obstruction. An experimental study. Arch Med Sci AMS. 2021;17(3):812-7.
56. Tokuc E, Urkmez A, Can U, Orak R, Gumrukcu G, Erel O, vd. Evaluation of dynamic thiol-disulphide homeostasis in obstructive uropathy. Int Urol Nephrol. Mayıs 2020;52(5):821-8.
57. Hosohata K, Ando H, Fujiwara Y, Fujimura A. Vanin-1: a potential biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. Toxicology. 28 Kasım 2011;290(1):82-8.
58. Miranda EP, Duarte RJ, de Bessa J, Lopes RI, Srougi V, Andrade HS, vd. The role of urinary KIM-1, NGAL, CA19-9 and β 2-microglobulin in the assessment of ureteropelvic junction obstruction in adults. Biomarkers. 03 Ekim 2017;22(7):682- 8.
59. Talibzade F, Kaya C, Sahin B, Tanidir Y, Sekerci CA, Akbal C, vd. 465 - Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker in pediatric and adult patients with ureteropelvic junction obstruction. Eur Urol Suppl. 01 Mart 2017;16(3):e804-5.

60. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, vd. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *J Am Soc Nephrol*. Ekim 2003;14(10):2534-43.
61. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil GelatinaseAssociated Lipocalin: A Novel Early Urinary Biomarker for Cisplatin Nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004;24(3):307-15.
62. Yang Y, Zhou X, Gao H, Ji SJ, Wang C. The expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 in the stenotic tissue of congenital pelviureteric junction obstruction in children. *J Pediatr Surg*. Kasım 2003;38(11):1656-60.
63. Almodhen F, Loutochin O, Capolicchio JP, Jednak R, El-Sherbiny M. The role of bladder urine transforming growth factor-beta1 concentrations in diagnosis and management of unilateral prenatal hydronephrosis. *J Urol*. Temmuz 2009;182(1):292-8; discussion 298.
64. Kose F, Turkyilmaz Z, Sonmez K, Karabulut R, Poyraz A, Gulbahar O, vd. The effect of alfuzosin on renal resistive index, urinary electrolytes and $\beta 2$ microglobulin levels and TGF β -1 levels of kidney tissue in rats with unilateral ureteropelvic junction obstruction. *Ren Fail*. Eylül 2016;38(8):1283-90.
65. Morimoto Y, Gai Z, Tanishima H, Kawakatsu M, Itoh S, Hatamura I, vd. TNFalpha deficiency accelerates renal tubular interstitial fibrosis in the late stage of ureteral obstruction. *Exp Mol Pathol*. Aralık 2008;85(3):207-13.
66. Koca O, Kaya C, Ozturk MI, Gunes M, Gumrukcu G, Karaman MI. Analysis of expression of TNF-alpha and TGF-beta3 in intrinsic ureteropelvic junction obstruction. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114(9):498-502.
67. Shirazi M, Eslahi A, Sharifi V, Rahimi F, Safarpour A. Evaluation of Caspase 3 Enzyme and TNF-alpha as Biomarkers in Ureteropelvic Junction Obstruction in Children- a preliminary report. *Pak J Med Sci*. 2017;33(2):315-9.
68. Madsen MG. Urinary biomarkers in hydronephrosis. *Dan Med J*. Şubat 2013;60(2):B4582.

69. Krajewski W, Kamińska D, Poterek A, Małkiewicz B, Kłak J, Zdrojowy R, vd. Pathogenicity of BK virus on the urinary system. Cent Eur J Urol. 2020;73(1):94103.
70. Zeng G, Wang Z, Huang Y, Abedin Z, Liu Y, Randhawa P. Cellular and viral miRNA expression in polyomavirus BK infection. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. Ekim 2019;21(5):e13159.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı





