

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KİSMİ ÜRETEROPELVİK BÖLGE DARLIĞINDA EPİDERMAL
BÜYÜME FAKTÖRÜ VE HEPATOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ'
NÜN BÖBREK HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET GÜNGÖR
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sema Uğuralp

MALATYA-2012

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KİSMİ ÜRETEROPELVİK BÖLGE DARLIĞINDA EPİDERMAL
BÜYÜME FAKTÖRÜ VE HEPATOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ
NÜN BÖBREK HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. AHMET GÜNGÖR
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sema Uğuralp**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
2010/54 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
GRAFİKLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
RESİMLER DİZİNİ.....	V
SEMBOL VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Embriyoloji.....	4
2.2. Anatomi.....	7
2.2.1. Böbrek.....	7
2.2.1.1. Ağırlığı ve boyutları	7
2.2.1.2. Şekli.....	7
2.2.1.3. Histolojik yapısı.....	7
2.2.1.4. Damarları.....	8
2.2.1.5. Sinirleri.....	9
2.2.2. Üreter.....	10
2.2.2.1. Damarları.....	10
2.2.2.2. Sinirleri.....	11
2.3. Fizyoloji.....	11
2.3.1. Böbrek Fizyolojisi.....	11
2.3.2. Böbreklerin bazı önemli fonksiyonları.....	11
2.3.2.1. Vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi.....	12
2.3.2.2. Asit- baz dengesi.....	12
2.3.2.3. Metabolik artık ürünlerin ve yabancı maddelerin atılması.....	12
2.3.2.4. Endokrin fonksiyon.....	12
2.3.3. Tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon	12

2.3.4.Glomerüler filtrasyon hızı (GFR).....	13
2.4.Hidronefrozun tanımı.....	14
2.4.1 Hidronefrozun Sınıflandırılması.....	15
2.5.Üreteropelvik bileşke tıkanıklığı	16
2.5.1. Histopatoloji.....	16
2.5.2.Patofizyolojisi.....	17
2.6.Etiyoloji.....	19
2.6.1. İntrensek nedenler.....	19
2.6.2. Extrensek nedenler.....	20
2.6.3. Sekonder nedenler.....	22
2.7.Üreteropelvik bileşke darlığı ile birlikte olan anomaliler.....	22
2.8.Semptomlar.....	22
2.9.Değerlendirme yöntemleri.....	23
2.9.1.Ultrasonografi.....	23
2.9.2.İntravenöz Pyelografi.....	24
2.9.3.Diüretik Böbrek Sintigrafisi.....	24
2.9.4.Diğer Yöntemler.....	24
2.10.Tedavi ve Prognoz.....	25
2.11.Transforming Growth Faktör - β 1(TGF- β 1).....	26
2.12.Epidermal Büyüme Faktörü(EGF).....	27
2.12.1. EGF'nin Biyokimyasal Özellikleri	28
2.12.2. EGF Reseptörleri.....	28
2.12.3. EGF'nin Biyolojik Özellikleri.....	29
2.13.Hepatocyte Growth Factor (HGF).....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Yöntem.....	33
3.1.1. Deney grupları.....	33
3.1.2. Kısmi Üreteropelvik Bölge Darlık Modeli.....	34
3.1.3 Jelatin Hazırlama Yöntemi.....	34
3.1.4. Tedavi.....	35
3.1.5. Doku örneklerinin alınması.....	35
3.2. Böbrek dokusunun biyokimyasal değerlendirilmesi.....	35
3.2.1. Lipit peroksidasyonunun değerlendirilmesi.....	36

3.2.2. Nitrat ve Nitritin enzimatik ölçümü.....	36
3.2.3. Glutasyon düzeyi ölçümü.....	36
3.3. Böbrek dokusunun patolojisinin değerlendirilmesi.....	37
3.3.1. Histolojik değerlendirme.....	37
3.3.2. İmmünohistokimyasal yöntem ve değerlendirme.....	37
3.4. İstatistiksel analiz.....	38
4.BULGULAR.....	40
4.1.Biyokimyasal bulgular.....	40
4.2.Patolojik bulgular.....	45
5.TARTIŞMA.....	53
6.SONUÇLAR	60
7.ÖZET.....	62
8.SUMMARY.....	64
9.KAYNAKLAR.....	66
10.ETİK KURUL ONAYI.....	84

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Grupların ortalama GSH düzeyleri

Grafik 2. Grupların ortalama MDA düzeyleri

Grafik 3. Grupların ortalama NO düzeyleri

Grafik 4. Grupların ortalama TGF β 1 boyanma düzeyleri

Grafik 5. Grupların ortalama Endotelin-1 boyanma düzeyleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. Böbreğin anatomik yapısı ve damarları

ŞEKİL 2. Nefronun yapısı

ŞEKİL 3. Renal tıkanıklığın tübülointerstisyel fibrozise yol açma mekanizmaları

ŞEKİL 4. EGF'nin kimyasal yapısı

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 A : Sol paramedian insizyonla batına girildi

Resim 1 B : Sol böbrek ve üreter bulundu ve kısmi üreter darlık yapmak için hazır hale getirildi ve üreterde kısmi darlık yapıldı

Resim 1 C : EGF ve HGF emdirilmiş jelatin şeritler

Resim 1 D : Sakrifikasyondan sonra bilateral böbreklerin görünümü, sol böbrekteki hidronefroz belirgin izlenmekte

Resim 2 A,B : UPB tıkanıklığı oluşturulan böbrekte (UPJ ve Jelatin) yaygın lökosit infiltrasyonu, fibrozis ve tübüler atrofi (H&E x200)

Resim 2 C : UPB tıkanıklığı oluşturulup HGF tedavisi verilmiş böbrekte hafif azalmış olarak izlenen lökosit infiltrasyonu ve fibrozis (H&E x200)

Resim 2 D : UPB tıkanıklığı oluşturulup EGF ve EGF +HGF tedavisi verilmiş böbrekte belirgin azalmış olarak izlenen lökosit infiltrasyonu, hafif derecede fibrozis ve tübüler atrofi (H&Ex200)

Resim 2 E : UPB tıkanıklığı oluşturulan böbrekte (UPJ ve Jelatin) yaygın fibrozis (Mason Trikrom x200)

Resim 2 F : UPB tıkanıklığı oluşturulup HGF tedavisi verilmiş böbrekte hafif derecede fibrozis (Mason Trikrom x200)

Resim 2 G : UPB tıkanıklığı oluşturulup EGF ve EGF +HGF tedavisi verilmiş böbrekte hafif derecede fibrozis (Mason Trikrom x200)

Resim 3 A : Kontrol grubunda immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilen TGF- β 1 boyanma (Evre I), (x100)

Resim 3 B : UPB tıkanıklığı oluşturulan böbrekte (UPJ ve Jelatin) proksimal tübül epitelinde TGF- β 1 boyanma (Evre III), (x100)

Resim 3 C : UPB tıkanıklığı oluşturulup EGF + EHGF tedavisi almış böbrekte proksimal tübül epitelinde TGF- β 1 boyanma (Evre I –II), (x100)

Resim 4 A : Kontrol grubunda immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilen Endotelin-1 boyanma (Evre I), (x200)

Resim 4 B : UPB tıkanıklığı yapılmış böbrekte (UPJ ve Jelatin) proksimal tübül epitelinde Endotelin-1 boyanma (evre III), (x200)

Resim 4 C : UPB tıkanıklığı oluşturulup EGF ve HGF tedavisi alan böbrekte proksimal tübül epitelinde Endotelin-1 boyanma (evre II), (x200)

Resim 4 D : UPB tıkanıklığı oluşturulup EHGF tedavisi alan böbrekte proksimal tübül epitelinde Endotelin-1 boyanma (evre I -II), (x200)

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A,a	Arter
ACE	Anjiotensin Konverting Enzim
ADH	Antidiüretik Hormon
BAK	Böbrek kan akımı
DMSA	Dimerkaptosüksinik asit
DTPA	Dietilentriaminpentaasetik asit
ECM	Ekstrasellüler matriks
EGF	Epidermal growth faktör
ET-1	Endotelin-1
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GSH	Glutasyon
HGF	Hepatosit growth faktör
IVP	İntravenöz pyelografi
JEL	Jelatin
K	Kontrol
Kg	Kilogram
LAP	Latency –associated protein
MAG3	Merkaptoasetiltriglisin
MDA	Malondialdehit
MMP	Matriks metalloproteinaz

N,n	Nervus
NO	Nitrik oksit
PUV	Posterior üretral valv
TGF-β_1	Transforming Growth Faktör Beta-1
UPB	Üreteropelvik bileşke
UPD	Üreteropelvikdarlık
UVB	Üreterovezikal bileşke
UV	Ultraviyole
USG	Ultrasonografi
V,v	Ven
VUR	Vezikoüreteral reflü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıkanıklık nefropatisi, idrar akımını engelleyen bir anormallik nedeniyle oluşan böbrek hasarını ifade etmektedir (1). Çocukluk yaş grubunda, konjenital üreteropelvik bileşke darlığı, nöropatik mesane, üretrosel ve posterior üretral valv (PUV) gibi hastalıklar tıkanıklık nefropatisinin en sık sebepleridir (2).

Tıkanıklık nefropatisinin karakteristik histopatolojik bulgusu tübülointersitisyel fibrozistir (3). Tübülointersitisyel fibrozisin etyopatogenezinde renal kan akımında erken dönemde olan artış ve sonrasında gelişen azalmanın, interstisyel dokuda hücre infiltrasyonunun, renin anjiotensin sisteminin aktivasyonunun ve oksidatif stresin etkili olduğu gösterilmiştir (4-7). Tıkanıklık sonrası renal interstisyel dokuda erken dönemde nötrofil, makrofaj, monositler ve sonrasında T lenfositlerden oluşan hücre infiltrasyonu gerçekleşir. Bu infiltratif hücrelerden salınan sitokinler, oksidatif stres ürünleri ve büyüme faktörlerinin etkisiyle miyofibroblastik aktivite artar, bunun sonucunda ise tübülointerstisyel fibrozis gelişir (8-10). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, üreter tıkanıklıkları sonrasında tübülointerstisyel fibrozise neden olan çeşitli büyüme faktörleri bulunmuştur. Bu yeni bulunan

moleküllerden özellikle Transforming Growth Faktör Beta-1 (TGF- β_1)' in tübülointerstisyel fibrozisin gelişmesinde en önemli rolü üstlendiği saptanmıştır (11).

Hepatosit growth faktör (HGF)'ün obstrüktif nefropatide tübülointerstisyel fibrozisi azalttığı, GFR ve renal plazma kan akımını arttırdığı gösterilmiştir. Ulaşılabilen literatürlerde üreter ligasyonu yapılan ratlarda HGF'nin fibrozisten sorumlu olan TGF- β_1 ve platelet derived büyüme faktörlerinin ekspresyonunu suprese ettiği, GFR ve renal plazma kan akımını arttırdığını gösteren tek bir çalışma bulunmuştur. Bu çalışmada HGF sistemik olarak kullanılmış ve sadece obstrüksiyon oluşturulan böbrek üzerine olan etkisi araştırılmıştır (12).

Epidermal growth faktör (EGF) postnatal dönemde belirgin olarak artış gösteren peptid yapılı growth faktördür. Renal tübüler epitelyum hücrelerinde potent mitojen etkileri vardır. EGF nin unilateral üreteral obstrüksiyonu yapılan ratlarda mitozu arttırdığı ve apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (13). Uzun süreli EGF tedavisinin kısmi üreter obstrüksiyonu uygulanan neonatal ratlarda obstrüksiyon yapılan böbrekte renal kan akımındaki azalmayı kısmen önlediği gösterilmiştir (14). Başka bir çalışmada uzun süreli EGF tedavisinin progresif hidronefrozu önlemediği fakat renal kan akımındaki azalmayı kısmen önlediği gösterilmiştir (15).

Ancak bu az sayıda çalışmada EGF ve HGF sistemik olarak ratlara verilmiş olup karşı böbrekler değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda bu iki büyüme faktörünü ayrı ayrı ve ikisi bir arada olmak üzere jelatin şerit üzerine emdirip direkt olarak böbrek üzerine uygulayacağız. Böylece jelatin şerite emdirilmiş büyüme hormonlarının salınımı kontrollü ve yavaş olacak, her iki büyüme faktörü böbrek dokusunda daha yüksek konsantrasyona ulaşacak ve maliyeti de sistemik kullanıma göre oldukça düşük olacaktır.

Üreter tıkanıklıkları cerrahi yöntemler ile başarılı olarak tedavi edilebilmektedir. Ancak uygun cerrahi tedaviye rağmen tıkanıklık nefropatisi ilerleyici seyir gösterip böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. Deneysel olarak hayvanlarda oluşturulan üriner tıkanıklık modellerinde pek çok ilaç

araştırılmış olup kalıcı böbrek hasarını engelleyen bir tedavi seçeneği henüz bulunamamıştır (16).

Çalışmanın amacı; tek taraflı kısmi üreter tıkanıklığı modeli oluşturduğumuz sıçanlarda, EGF ve HGF'nin birlikte ve ayrı ayrı kullanılmasının her iki böbrek üzerine olan etkilerini araştırmaktı. Bu nedenle çalışmanın sonunda biyokimyasal olarak MDA, NO, GSH düzeyleri ve histopatolojik olarak Hematoksilen Eozin ve Masson Trikrom boyama ile renal korteks ve medulladaki makrofaj ve monosit infiltrasyonu, renal interstisyel kollojen dağılımı, fibrosis, renal tübüler atrofi düzeyi çalışıldı. İmmünohistokimyasal olarak TGF-β1 ve Endotelin-1 ekspresyonu incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Memelilerde böbrekler epitelial ve mezenkimal progenitör dokuların karşılıklı etkileşimi sonucunda gelişir. İdrarı oluşturan böbreklerle idrar atılımını sağlayan üreter, mesane ve üretranın gelişimi farklıdır (17). Böbrekler insanda definitif böbrek halinde oluşmayıp esas böbreğe öncülük etmek üzere embriyoner yaşamda önce baş - boyun bölgesinde pronefroz oluşturmaktadır. Pronefroz sadece bazı primitif amnionlu vertebralılarda üropoetik fonksiyona sahiptir ve 6-10 çift tubülden ibarettir. Bunun arkasından gövde bölgesinde mesonefroz oluşmaya başlar. İnsanda belirli bir büyüklüğe ulaşır ve 4-8 haftadaki erken embriyonik yaşamın başlıca ekskretuar organıdır. Bunun yerine amnionluların embriyonlarında daha arkada kaudal tarafta 3. organ halinde metanefroz, asıl definitif böbrek halini almaktadır (18). Birbiri ardına gelişen pronefroz, mesonefroz ve metanefrozun üropoetik kısmına ait gelişimi aynıdır ve somitleri yan plaklara bağlayan dar ve boru şeklindeki somit saplarından (nefrotom) yani mesoderme ait olan ürogenital plaktan kaynaklanırlar (18).

İnsanda intrauterin yaşamın 5. haftası civarında üreteral tomurcuk, divertikül formunda mesonefrik kanalın kaudal segmentinden kloakanın yanında gelişir. Üreteral tomurcuk sefalik pozisyonda metanefrik blasteme penetre olur, dallara ayrılarak renal pelvis, majör ve minör kaliks kollektör tüpler ve üreteri oluşturur (18). Kollektör tubüliler, pelvis renalis ve üreter, Wolf kanalının yaptığı üreter tomurcuğundan orijin alırken, idrarı hazırlayan kısımlar olan Bowman kapsülü, tubuli kontorti, henle kulpu ve nefronlar ise mesonefroz blastemin devamı olan metanefrojen dokudan gelişirler (18). Üreter tomurcuğunun son kısmı genişleyerek propelvisi oluştururken diğer kısmı ise uzayarak üreter taslağını yapar. Propelvisten; pelvis renalis, kalixler ve kollektor tubuliler meydana gelir. Üreter tomurcuğunun üzerine oturan metanefrozun doku kitlesi üreter tomurcuğunun stimülasyonu ile genişler. Bu metanefrojen manto periferik dış tabaka ile böbrek parankiminin bağ dokusu kısmını, iç tabaka ise nefronların epiteliyal kısımlarını meydana getirir. Propelvisten 6 esas tubüli (Ductus Renkulares) oluşmakta ve bunların da ağaç gibi dallanmasıyla kollektör tubuliler gelişmektedir. Her bir ağaç sistemi kendisine ait olan metanefrojen doku ile birlikte bir ünite oluşturur ve böylece 6 esas primitif renkulus oluşur. Primitif renkuluslar bölünerek sayıları 10 – 20 ye ulaşırlar (18).

Bütün bu embriyolojik gelişim süreciyle birlikte üreteropelvik bileşkenin (UPB) etkilenmesi özellikle şu aşamalarda olmaktadır. Üreterik tomurcuğun ya da metanefrozun anormal farklılaşması beraberinde çeşitli konjenital renal ve kollektör sistem anomalilerine neden olur (19). Üreter 6. gestasyon haftasında solid doku formundadır ve midüreteral segment ile başlayan kanalizasyon genişleyerek devam eder. Obstrüksiyon ve rekanalizasyon sürecinde seviye bu nedenle midüreteral düzeydedir (20).

Bazı araştırmacılar UPB ve üreterovezikal bileşke (UVB) obstrüksiyonlarının üreter gelişiminin sefalokaudal inkomplet rekanalizasyonun sonucunda meydana geldiğini speküle etmişlerdir. UPB ve UVB son kanalize olan segmentlerdir. Bunların kanalizasyonu sırasında gelişen membranların (Ostling-Chwalle) kaybolmasının geçikmesi hidronefroza veya hidroüreteronefroza yol açabilir. Metanefrik idrar oluşumu bu dönemde görülmediği gibi düz kas differansiyasyonunun histolojik kanıtı da bulunmaz (20). Düz kas hücre belirtileri ilk kez UVB yanında görülür ve zincirleme olarak

retrograd yönde UPB'ye doğru ilerler (21). İnsan fetusunda, düz kas hücre farklılaşmasının farkedilebilir ilk kanıtları 7. gestasyon haftasında mesanede görülür ve 16. haftada üst üriner kas yapısında da belirmeye başlar (22). İntrauterin 10.haftada nefron matür hale gelir ve idrar yapımı başlar. Sodyum ve üre konsantrasyonu ise 12 - 14. haftada başlar. Amniyotik sıvının tamamı 18. haftadan sonra fetal idrardan oluşmaya ve 18.haftadan itibaren amniyotik sıvı volümünün devamlılığını sağlama kabiliyeti fetusun büyüme ve gelişmesini etkilemeye başlar. Diğer yandan gelişimi süren glomerül 36. haftada differansiyasyonunu tamamlar (23).

Üreter tomurcuğunun farklılaşmasının intrarenal - extrarenal bölümler arası geçiş zonunda prematür duraklaması UPB'ye yakın aperistaltik üreteral segmentin oluşmasına yol açar. Fetal üreter relatif olarak uzun ve tortuoz yapıdadır. Vücut büyümesiyle ve üst retroperitoneal bölümde böbreğin yükselişi ile geç olsa da düzleşir. Fetal kıvrımların ve tortuozitenin persiste edişi sonucu olan konjenital üreteral obstrüksiyon Ostling valv ile açıklanabilir (24).

Normalde UPB'nin luminal çapı fetüste olduğu gibi erişkinde de istirahat halindeki üreterin çapından daha küçüktür (25). Düz kas hücrelerinin sayısı UPB'nin gelişimi süresince sürekli olarak azalır (26). Klinik olarak UPB darlığı bu bölgede var olan normal darlığın anlamlı patolojik sonucu yüzünden olabilir. Genetik spesifik rekombinasyon mühendisliği sayesinde UPB obstrüksiyonunun nedeni ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır (27-29).

Temel olarak doğumsal bir anomali olmakla birlikte olguların ancak %25' inde tanı yaşamın ilk yılında, %50' sinde ise 5 yaştan önce konulabilmektedir (30). Günümüzde prenatal sonografinin gelişmesi ile üst üriner sistemde dilatasyon ve kistik değişikliklere neden olan konjenital üropatilerin tanımlanması mümkün olmuştur. Bu tür hastaların çoğunluğunda prenatal dönemde girişimlerde bulunulmamaktadır. Postnatal dönemde üriner sistemdeki parsiyel obstrüksiyon sonucu oluşan hidronefrozun uzun süreli izlenimlerde böbrek fonksiyonlarını bozmadan spontan olarak düzelebildiği bilinmektedir (31). Prenatal ürogenital sisteme ait patolojilerin %21-87'sinde tanı hidronefroz olarak karşımıza çıkmaktadır (32-34).

Hayatın ilk yıllarında ortaya çıkan ve prenatal tespit edilen hidronefrozun her zaman obstrüksiyonla birlikte olmadığı, bunların bir kısmının

non–obstruktif dilatasyon olduğu görülmüştür. Non–obstruktif hidronefroza sahip olgulardaki dilatasyonun herhangi bir girişime gerek duymaksızın kendiliğinden kaybolduğu bilinen bir gerçektir (35). Prenatal tanı konulan UPB darlıklarının yaklaşık %50’sinde operasyon gerekli görülmektedir (36,37). Obstruktif dilatasyonların, obstruktif olmayanlardan ayrılabilmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu ayrımın yapılması hastayı gereksiz operasyon riskinden kurtarabilir.

2.2. ANATOMİ

2.2.1. Böbrek

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

2.2.1.1. Ağırlığı ve Boyutları

Erişkinlerde ortalama 11 cm vertikal uzunluğa, 6 cm transvers ene ve 3 cm anteroposterior kalınlığa sahiptir. Yenidoğanda yaklaşık 12.5 gram olan böbrek, erişkin erkeklerde ortalama 150 gr, kadınlarda ise 135 grama ulaşır (38).

2.2.1.2. Şekli

Fasülyeye benzeyen böbreğin ön ve arka yüzleri (facies anterior, facies posterior), iç ve dış kenarları (margo medialis, margo lateralis) ile üst ve alt olmak üzere iki ucu (extremitas superior, extremitas inferior) vardır. Doğumda lobüle olan böbreklerin bu görünümü süt çocukluğu döneminde kaybolur (38).

2.2.1.3. Histolojik yapısı

Böbreği dıştan içe doğru saran tabakalar fascia renalis, capsula adiposa ve capsula fibrosadır. Böbrek parankimi ise dışta cortex renalis ve içte medulla renalis olmak üzere iki kısımdan oluşur (Sekil 1). Cortex renalisin medullayı dıştan saran kısmına arcus corticalis, meduller piramitlerin arasına girerek pelvis renalise kadar uzanan parçasına ise columna renalis (Bertini

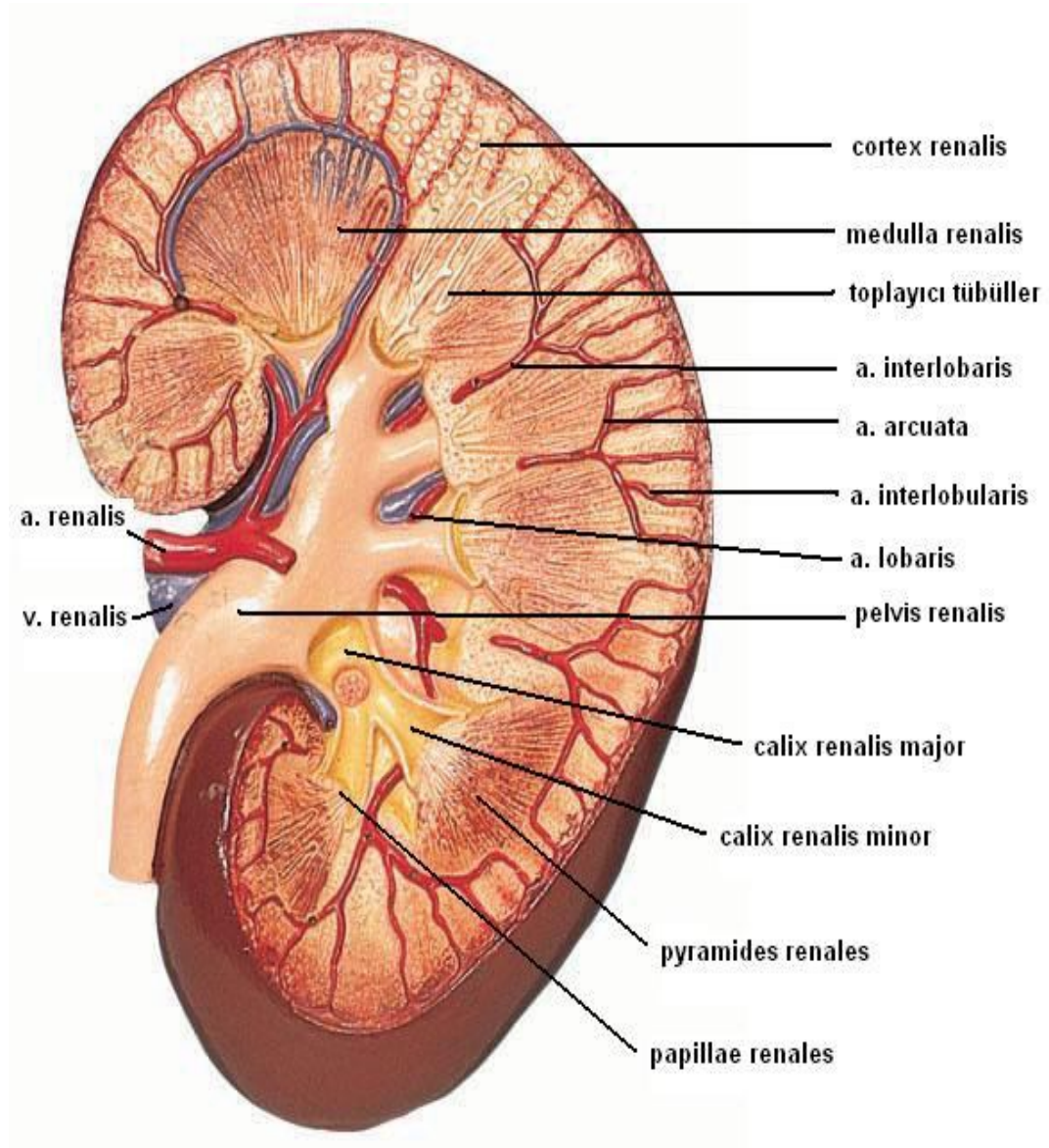
kolonları) adı verilir. Medulla tabanı cortex renalise, uçları sinüs renalise bakan, sayıları 8-14 arasında değişen koni şekilli pyramides renaleslerden (malpighi piramitleri) oluşmuştur. Tepelerindeki kaliks renalis minorların içine doğru uzanan yapılara papilla renales denir. Genellikle bir, bazen de iki veya üç papillayı içine alan calix renalis minörlerin birkaç tanesinin birleşmesi ile calix renalis majorlar oluşur ve bunların sayısı her böbrekte iki veya üç tanedir. Kalix renalis majorlar birleşerek pelvis renalis oluştururlar. Huni şeklindeki pelvis renalis 1. lumbal vertebranın processus spinosus hizasında üreter ile devam eder (38,39).

2.2.1.4. Damarları

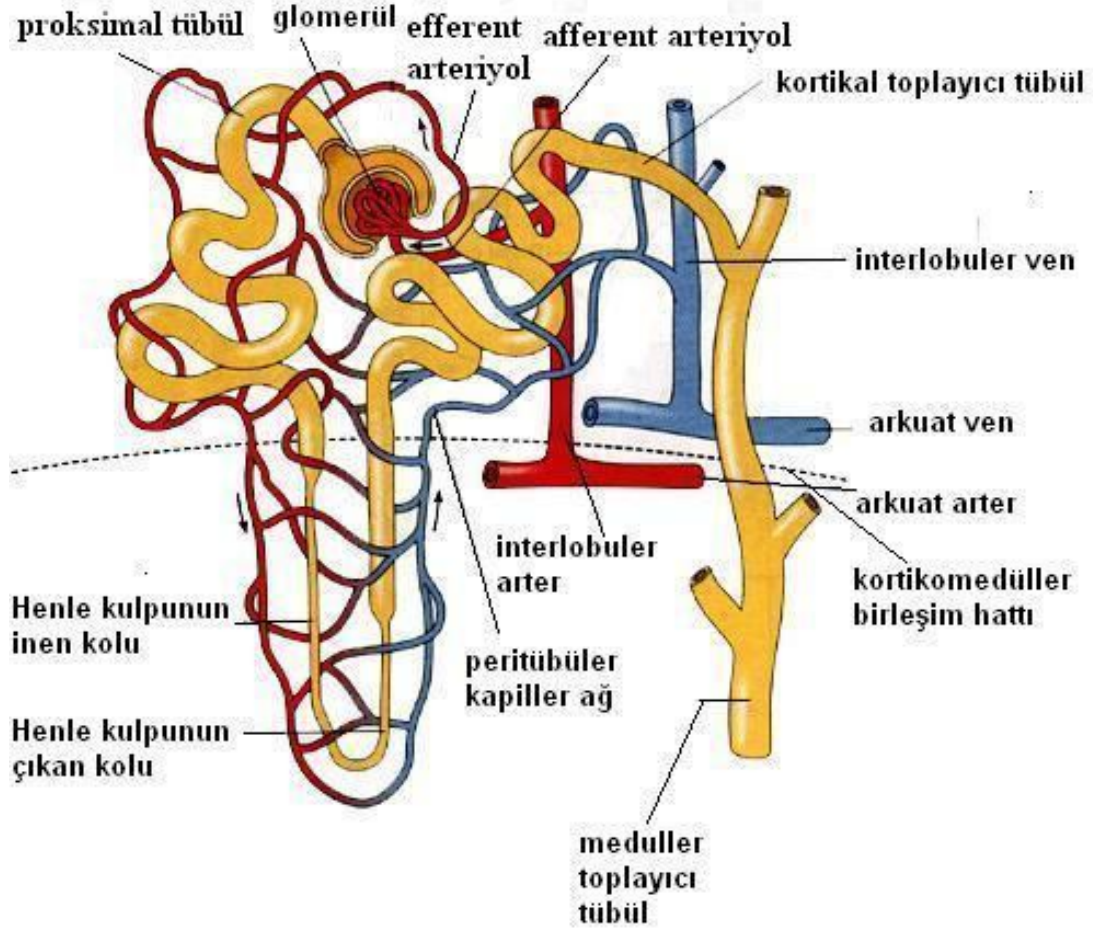
1. ve 2. lomber vertebralar arasındaki discus intervertebralis seviyesinde pars abdominalis aortadan ayrılan a. renalislerden sağ böbreği besleyeni sola göre daha uzun ve aşağıdadır. Arterler hilum renaleye gelmeden önce iki dala (ramus anterior ve ramus posterior) ayrılır. Bu dallar da hilum renalede 5 tane segmental arteri oluşturur. A. segmentalisler her pyramides renalese bir tane a. lobaris gidecek şekilde dallara ayrılırlar (Şekil 1). Her bir a. lobaris ise pyramides renaleslerin kenarlarından kortekse doğru uzanan iki veya üç adet a. interlobarislere ayrılır. Kortikomedüller sınırda a. interlobarisler dallanarak piramitlerin tabanlarında birbirleriyle anastomoz yapmayacak şekilde bir ark oluşturan a. arcuataları meydana getirirler (Şekil 1,2). A. arcuatalardan ayrılan a. interlobularisler ise Bowman kapsülüne girerek bir kılcal damar yumağı oluşturan arteriola glomerularis afferenslere ayrılır. Bu kapiller yumak arteriola glomerularis efferens şeklinde Bowman kapsülünü terk eder. Bu efferent arteriyol proksimal ve distal tübüleri besleyecek olan peritübüler kapiller ağı (plexus capillaris peritubularis) oluşturur (Şekil 2). Ayrıca a. arcuata veya arteriola glomerularis efferenslerden ayrılarak peritübüler kapiller ağın özelleşmiş bir kısmını oluşturan vasa rekta dalları ise medullayı besler. Peritübüler kapiller ağdan ayrılan venüller sırasıyla vv. interlobularis, vv. arcuata, vv. interlobaris ve v. renalise dökülürler. Hilum renaleden çıkan v. renalis ise v. cava inferiora açılır (38,40).

2.2.1.5. Sinirleri

Ganglia coelica, plexus coeliacus, ganglia aorticarenalia, n. splanchnicus imus, n. splanchnicus lumbalis ve plexus aorticus abdominalisten gelen sempatik lifler ve n. vagustan gelen parasempatik lifler plexus renalis oluşturur. Sempatik lifler damarları kasarak geçen kan miktarının azalmasını sağlarlar (38).



SEKİL 1. Böbreğin anatomik yapısı ve damarları



ŞEKİL 2. Nefronun yapısı

2.2.2. Üreter

Renal pelvis renal sinüsten çıktıktan sonra daralarak, böbreklerde üretilen idrarı peristaltik hareketlerle mesaneye taşımakla görevli olan üreter ile devam eder. Üreter, erişkinlerde yaklaşık 25-30 cm uzunlukta olup retroperitoneal yerleşimli bir kanaldır. Parsabdominalis ve pars pelvika olmak üzere iki kısımda incelenir. Üreterin 3 yerinde rölatif darlık bölgeleri vardır:

- UP bileşke
- Üreterlerin iliak damarları çaprazladığı bölge
- Üreterlerin mesaneye girdiği yerler (en dar yeri) (41).

2.2.2.1. Damarları

A. renalis, pars abdominalis aorta, a. testicularis (a. ovarica), a. iliaca communis, a. iliaca interna, aa. vesicales superior, a. vesicales inferior

(erkek) ve a.uterinadan (kadında) gelen dallar üreterin seyri boyunca uzunlamasına anastomoz yaparak üreteri beslerler. Arterlere venler eşlik ederler (38).

2.2.2.2. Sinirleri

Medulla spinalis'in T10-12 ve L1 segmentlerinden plexus renalis, plexus aorticus, plexus hypogastricus superior ve inferior aracılığı ile gelen sempatik lifler ile S2-4 segmentlerinden gelen parasempatik lifler plexus uretericus'u oluştururlar. Bu sinir liflerinin peristaltik hareketlerden sorumlu oldukları sanılmaktadır (38).

2.3. FİZYOLOJİ

2.3.1. Böbrek fizyolojisi

Böbrekler ekskretuar ve regülatuar organlardır. Vücuttaki fazla suyu ve artık ürünleri idrar şeklinde uzaklaştırırlar. Böbrekler; kardiovasküler, endokrin ve sinir sistemi ile koordineli çalışarak vücut sıvılarının içeriklerini, vücutta fazla miktarda su ve gıda maddeleri alınsa bile, çok dar bir aralıkta tutmayı başarırlar. Böbreklerin homeostatik rolü sayesinde vücuttaki dokular ve hücreler nispeten sabit bir hemodinamik ortamda fonksiyon görürler (42).

İstirahat halindeki bir insanda böbrekler, kardiyak output'un yaklaşık %20-25'ini almaktadır. Böbreğin temel süzme fonksiyonları nefronlar tarafından sağlanır. Her böbrekte yaklaşık 1.000.000-1.250.000 arasında nefron bulunur. Kanın plazma kısmı glomerüllerde süzülerek ultrafiltratı meydana getirir. Bu ultrafiltratın içerisinde kanın hücresel bileşenleri ve proteinler yer almaz. Glomerüler ultrafiltrat nefronun tübül sisteminde ilerlerken suyun %99'dan fazlası ve bazı ihtiyaç duyulan moleküller çeşitli miktarlarda geri emilime uğrarken bazı moleküller ise sekrete edilirler. Sonuçta ultrafiltratta reabsorbe edilmeyen maddeler ve su, idrarı meydana getirir ve vücuttan uzaklaştırılır.

2.3.2. Böbreklerin bazı önemli fonksiyonları

2.3.2.1. Vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi

Vücut sıvısındaki elektrolitlerin kontrolü, dokulardaki normal hücre völümünün korunması için gereklidir. Vücuttaki sıvı miktarının kontrolü ise kardiovasküler sistemin normal fonksiyon görmesi için gereklidir. Böbrekler ayrıca sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, hidrojen, kalsiyum ve fosfat gibi bazı inorganik iyonların miktarlarının düzenlenmesi rolünü de üstlenirler. Bu maddelerin vücutta birikmemeleri için idrarla atılmaları şarttır (42).

2.3.2.2. Asit-baz dengesi

Vücuttaki pek çok metabolik olay pH'ya oldukça duyarlıdır. Bu nedenle pH değerinin çok dar bir aralıkta tutulması gerekir. pH; böbrek, akciğerler ve karaciğerin koordine çalışması ve vücut sıvılarındaki tamponlarla dengede tutulmaya çalışılır (42).

2.3.2.3. Metabolik artık ürünlerin ve yabancı maddelerin atılması

Üre, ürik asit, kreatinin, hemoglobin metabolizmasının son ürünleri ve hormonların metabolitleri böbrekler vasıtasıyla vücuttan atılır. Böbrekler aynı zamanda, ilaçlar, pestisitler ve diğer kimyasal maddeleri de vücuttan uzaklaştırırlar (42).

2.3.2.4. Endokrin fonksiyon

Böbrekler; renin, kalsitriol, eritropoetin üreten önemli endokrin organlardır. Renin, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ dengesini ve kan basıncını düzenlemeye yardımcı olan renin anjiotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Kalsitriol $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$, kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilmesi ve kemiklere yerleşmesi için gereklidir. Eritropoietin, kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarır (42).

2.3.3. Tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon

İdrar oluşumunda üç temel işlev vardır:

- 1- Glomerülde plazmanın ultrafiltrasyonu
- 2- Ultrafiltrat içerisindeki su ve solütlerin reabsorbsiyonu
- 3- Bazı solütlerin tübüler sıvıya sekresyonu.

Renal tübüller, reabsorbsiyon ve sekresyonla, idrarın hacmini ve içeriğini, ekstraselüler ve intraselüler sıvının hacmini, osmolalitesini, içeriğini ve pH'sını çok hassas bir şekilde ayarlarlar (42).

Tübüler reabsorbsiyon, çeşitli maddelerin kolaylaştırılmış transport mekanizması ve difüzyonla hareket etmesidir. Geri emilim aktif ve pasif taşınım ile olur. Glukoz, tübüler geri emilimin aktif olanına iyi bir örnektir. Üre ise tübüllerden pasif taşınımına iyi bir örnek teşkil eder. Tübüllerin aşağı kısımlarına doğru tübül sıvısından su geri emildikçe bunun sonucu üre iyice konsantre olur ve tübüllerden pasif taşınım ile tekrar dolaşıma katılır. Glomerüler filtrata süzülen ürenin %40-60'ı bu şekilde geri emilir. Üre gibi su ve elektrolitlerin büyük bir kısmı tübüllerden geri emildiği için idrarla atılan kısmı çok azdır. Glukoz ve aminoasitler gibi maddeler tübüllerden tamamıyla kana geri emildiklerinden dolayı idrarda bulunmazlar. Hücre zarlarını serbestçe geçebilmenin ön şartı lipitte çözünürlüklüdür. İlaçların çoğu ve çevre kirleticiler lipitte çözünürler. Bu özellikleri nedeniyle geri emilimleri kolay olduğundan böbreklerle atılımları zordur. Küçük proteinler ve bazı peptid hormonlar proksimal tübülenden endositozla reabsorbe edilirler (43).

Tübüler sekresyon, kılcal damarlardan maddenin tübül lümenine taşınmasıdır. Tübüler reabsorbsiyon gibi tübüler sekresyon da aktif ya da pasif olabilir. Dışarı atılan hidrojen iyonu ve potasyumun büyük bir kısmı filtrasyondan çok tübüler sekresyonla çıkarılmaktadır. Vücuda giren pek çok yabancı kimyasallar tübül lümenine sekresyonla verilir (43).

Toplayıcı kanallara giren sıvı hemen hemen plazma ile izoozmotiktir. Toplayıcı kanallardan aşağı medullaya doğru aktıkça toplayıcı kanallar içerisindeki sıvı gittikçe konsantre olur. Antidiüretik hormon (ADH) etkisi altında toplayıcı kanallar, suya oldukça geçirgendir ve ozmotik farklılık nedeniyle su, toplayıcı kanallardan kanal dışına difüzyonla geçer (43).

2.3.4. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)

Glomerülden Bowman aralığına birim zamanda filtre olan sıvı miktarına glomerüler filtrasyon hızı (GFR) denir. GFR, böbrek fonksiyonunun bir göstergesidir. GFR değerindeki düşme böbrek hastalığının ilerlediğini, yükselme ise hastalığın düzelmekte olduğunu gösterir. Bu nedenle GFR değerinin bilinmesi böbrek hastalığının evre ve şiddetinin değerlendirilmesi için

gereklidir. GFR sadece net filtrasyon basıncı tarafından belirlenmez, glomerüler membranın geçirgenliği ve filtrasyon yüzey alanı da etkili faktörlerdir (42). Glomerüllerdeki kapiller geçirgenlik; kas, deri gibi diğer organlardaki kapiller geçirgenlikten çok daha fazladır. Bu nedenle net glomerüler basınç masif filtrasyona neden olur. 70 kg ağırlığındaki bir kişide GFR yaklaşık 180 lt/gün (125 ml/dk) olmaktadır. Kardiyovasküler sistemdeki plazma hacminin erişkinlerde yaklaşık 3 litre kadar olduğu düşünülecek olursa kandaki tüm plazmanın günde 60 kez böbreklerden filtre olduğu anlaşılır. Glomerüler filtratın %99'undan fazlası tübüler sistemde reabsorbe edilir. GFR sabit bir değer olmayıp bazı nöral ve hormonal faktörler, afferent ve efferent arteriollerini etkileyerek net glomerüler filtrasyon basıncını değiştirebilir. Bunun yanında glomerüldeki kapiller damarları çevreleyen mezengial hücrelerin kasılması yüzey alanını küçülterek GFR değerini azaltır (44).

Fetal yaşamda GFR değeri düşüktür ve gestasyonel yaş arttıkça artar. Fakat fetal homeostazda temel bir rolü yoktur. Fetal su ve elektrolit dengesi, temel olarak plasenta tarafından düzenlenir. Yeni doğanlarda vücut yüzeyine veya ağırlığına göre düzeltilmiş GFR değeri düşüktür. Doğumdan sonra GFR değerinde ani bir yükseliş başlar ve 2 haftada 10 iki katına ulaşır. Vücut yüzeyine göre düzeltilmiş GFR değeri, böbrek kan akımında olduğu gibi erişkin seviyesine 1-2 yaşlarda ulaşır (45).

2.4. HİDRONEFROZUN TANIMI

Hidronefroz, üriner obstrüksiyonu takiben gelişen progresif dilatasyon ve buna bağlı böbrekte hasar oluşturan kronik inkomplet obstrüksiyonun sonuç bulgusudur (46,47).

Hidronefroz, aseptik idrarın, başlangıçta genişleyen böbrek pelvisinde meydana gelen boşlukta, sonra bizzat böbrek pelvisinde ve kalikslerde, nihayet genişlemeye başlayan böbreğin kendisinde birikmesine denir (MARİON). Colby'e göre ise hidronefroz, böbreğin obstrüksiyon neticesi genişlemesi ve atrofiye uğramasıdır.

Genel olarak, böbreğin pelvisi ile mesane arasında her noktada görülebilen bir obstrüksiyon hidronefrozun sebebi olabilir. Bu obstrüksiyon idrar yollarının herhangi bir noktasının dışarıdan kompresyonu veya içeriden oklüzyonudur. İnkomplet obstrüksiyon, bulunduğu yerin üzerindeki idrar akımını engeller.

Basınç yükselmesi böbreklerde önce kaliksleri etkiler. Kalikslerin konkav görüntüsü bozulur, forniksler küntleşir veya yuvarlaklaşır, intrapelvik basınç yüksekliği devam ettikçe papilla yassılaşır, konkav durumdan konveks bir görüntüye girer (46,47). İleri devrelerde ise kaliksler 3-4 cm'lik hidronefrotik poşlar haline gelir. Kaliks içerisindeki basınç artımı ve genişlemeler ile oluşan iskemi papilla atrofisi ve kaliks genişlemeleri ile sonuçlanır. Genellikle kalikslerdeki genişleme ile parankimal atrofi doğru orantılıdır ve intrapelvik basıncın artması sonucu böbrek parankimi renal kapsül ile kaliksler arasında sıkıştığından parankimal atrofi başlar. Normalde böbrek parankim kalınlığı 20 mm iken; kaliksleri 4-6 cm'lik poşlar halini almış hidronefrotik böbrekte 4-6 mm'ye kadar incelir. Obstrüksiyon düzeltilse dahi parankim kaybı aşırı olduğundan böbreğin düzelme şansı kalmaz. Az miktarda kalitesiz bir idrar çıkarabilir. Öndeki obstrüktif engel kalkınca boyutları çok büyük hidronefrotik böbrek küçülür ve atrofik görüntü verir. Renal hipertansiyon ve enfeksiyona neden olabilir (46,47).

2.4.1. Hidronefrozun Sınıflandırılması

Renal pelvis ve kaliksteki genişlemeye pelviyektazi denir. Birlikte renal parankimde basınç atrofisi de varsa bu tablo hidronefroz olarak adlandırılır. Patolojik bir terim olan hidronefroz radyolojide, parankim atrofisi olsun veya olmasın toplayıcı sistem dilatasyonu için kullanılmaktadır. Hidronefroz, pelviyektazinin derecesine göre hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilir ve dört dereceye ayrılır. 1.derecede kalisiyel sistemde minimal küntleşme görülür. Örneğin abdominal kompresyonla çekilen ürografide kalikslerde görülen küntleşmedir. 2. derecede kalisiyel sistemde hafif genişleme ile birlikte kalisiyel fornikslerde belirgin küntleşme vardır; fakat papillaların negatif gölgeleri kaliksler içerisinde görülmeye devam eder. Papilla gölgelerinin görülmediği yuvarlaklaşmış kalisiyel sistemler 3. dereceye tekabül eder. Aşırı derecede kalisiyel balonlaşma ise 4. derecededir. Genellikle 3. ve 4. derece hidronefrozda renal parenkimde incelme vardır (46,47).

2.5. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE TIKANIKLIĞI

UPB tıkanıklığı, idrarın pelvisten üretere geçişinin anatomik veya fonksiyonel sebeplerle engellenmesidir. UPB tıkanıklık çocukluk çağı hidronefroplarının en sık sebebidir.

Yaklaşık 1250 doğumda bir görülür (48). Erkeklerde 3-4 kat daha fazladır (49). Genellikle sporadik olmasına rağmen ailevi bir eğilimi de vardır (50). Olguların 2/3'ü sol taraftadır (49). Çift taraflı görülme olasılığı 6 aydan küçük çocuklarda %21-36 iken daha büyük yaşlarda %5-10'dur (49,51).

2.5.1. Histopatoloji

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunu takiben ilk bir kaç hafta içinde üreter ve böbrek pelvisinde ilerleyici bir dilatasyon oluşur. Öncelikle obstrüksiyonun proksimalinde hipertrofi ve hiperplazi görülür. Bu değişikliği düz kas hücreesindeki yapısal bozulma ve myojenik uyarı aktarımı ile peristaltizm bozulması takip eder.

Üreteropelvik bileşke darlığı olgularında ilk histopatolojik çalışmalarda kas liflerinin dağılımındaki değişiklik tanımlanarak bu bölgedeki kas yapısında azalma olduğu öne sürülmüştür (52). 1970'li yıllarda normal spiral kas liflerinin anormal longitudinal kas lifleri veya fibröz doku ile yer değiştirdiği mikroskopik olarak gözlemlenmiştir. Gosling ve Dixon tarafından üreteropelvik bileşke darlığı olan hastalarda dilate pelvisteki lamina muskularis incilmesi gibi histolojik anormallikler gözlemlenmiş; fakat UPB' deki intrasellüler değişiklikler gösterilememiştir (53).

Notley ve Hanna ciddi UPB darlığı olan hastaların elektron mikroskopisinde renal pelvis kas yapısındaki anormalliği ve UPB'deki hücreler arası ilişkinin bozulduğunu ortaya koymuşlardır (54). Bu araştırmacılar daha sonraki çalışmalarında elektron mikroskopisinde anormal üreteral kas dokusunda artmış kollojen varlığını, lamina muskularis incelmelerini ve kas liflerin oryantasyonundaki bozulmayı gözlemlemişlerdir (55).

Starr'ın yaptığı çalışmada da kas lifleri ve elastin içeren adventisia arasında kollojen artışının varlığı gösterilmiştir. Elektron mikroskopisinde üreteropelvik bölgede özellikle interfaziküler pelviste hem interfaziküler hemde intrafaziküler kollojen artışı saptanmıştır (56). Bütün bu histopatolojik

değişiklikler pelvikalisiel bölgeye lokalize olan uyarı başlangıcının peristaltik ve elektrik aktivitesini önlemektedir (57).

UPB darlığı olan böbreklerde ise Bowman aralığında dilatasyon, interstisyel inflamasyon, interstisyel fibrozis renal kortekste kronik inflamasyon, displastik glomerüller, global sklerozis ve glomerulokistler gibi renal hasarın gittikçe artan formlarını içeren histopatolojik değişiklikler görülebilir. Bütün bu değişikliklere ciddi parankim kalınlığı azalması da eşlik edebilir (58). Buna karşılık bazı çalışmalarda, UPB darlığı olan böbreklerde yapılan biyopsilerin %54'ünde histopatolojik görünümün normal olduğu tespit edilmiştir (59).

2.5.2. Patofizyolojisi

Fetal ve neonatal böbrek, erişkin böbreği ile karşılaştırıldığında olağanüstü bir kompliyansa sahiptir. En küçük hacim ve basınç değişikliklerine ve reflüye bile dramatik şekilde genişleyerek yanıt verebilmektedir (60). Hem bu pelvik genişleme yeteneği hem de anjiotensin II ve ADH etkisiyle idrar akımının azaltılması sonucu intrapelvik basınç UPB tıkanıklık oluşuktan sonra artmasına rağmen birkaç saat içinde normale dönmektedir. UPB tıkanıklıkta intrapelvik basıncın normal olması nedeni ile böbrek fonksiyon bozukluğunun doğrudan nefronlara basınç yansımından kaynaklanmadığı anlaşılmıştır (61) .

Sıçan fetüslerinde yapılan çalışmalar, düz kas hücrelerinin önce üreterin mesaneye yakın kısmında görülmeye başladığını ve UPB doğru ilerlediğini göstermiştir (62). Bu ilerleme UPB yakın bir bölgede herhangi bir nedenle gerçekleşmediği takdirde aperistaltik segment ortaya çıkmaktadır. Gelişim evreleri dahil olmak üzere UPB üreterin diğer segmentlerinden hem daha dardır (üreterovezikal bileşke hariç) hem de daha az düz kas hücresi içerir (63,64). Bu nedenle semptomatik UPB tıkanıklıklarının normalin patolojik bir varyantı olduğu kabul edilebilir.

Kronik parsiyel üreter tıkanıklıklarında hidronefroz yanıtı 1-2 hafta içinde maksimuma ulaşmasına rağmen parankimal hasarın önemli bir kısmı tıkanıklığın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (65,66). Ayrıca tıkanıklık ne kadar uzun sürerse, tıkanıklık geri döndürüldüğünde böbrek fonksiyonlarının geri dönmesi de o kadar uzun sürmektedir. Gelişmekte ve büyümekte olan böbreklerin matür böbreklere göre parsiyel tıkanıklıklardan

daha fazla etkilendikleri gösterilmiştir (67). Buna karşın büyük çocuk ve erişkin hidronefrozlardan farklı olarak yenidoğanlarda tıkanıklığın giderilmesi ile böbrek fonksiyonları hemen hemen normale dönmektedir (68).

Böbreğin hidronefroza doğru ilerlemesinde ve hidronefrozun derecesinde etkili fizyolojik faktörler; diürez durumunda idrar miktarı ve akım hızı, UPB anatomisi ve fonksiyonu, glomerüler ve tübüler fonksiyon ve pelvik komplianstır.

Akut UPB tıkanıklığını takiben yaklaşık ilk bir saatlik sürede böbrek kan akımı (BKA) ve renal pelvik basınçta artış olmaktadır. Yaklaşık 5 saat süren ikinci aşamada ise BKA azalmasına rağmen renal pelvik basınçtaki yükseklik devam etmektedir. Üçüncü aşamada ise BKA azalmaya devam ederken, renal pelvik basınçta da düşme başlamaktadır. Subakut ve kronik fazlarda BKA düşük seviyesini korumakta ve renal pelvik basınç normal seviyesine gerilemektedir. Sonuçta kronik dönemdeki GFR'deki azalma BKA'daki azalmaya bağlı görünmektedir (69).

Kısmi tıkanıklık sonrası idrar akımının engellenmesi ile oluşan genişleme ilk birkaç gün içinde papillalarda düzleşmeye ve nefronların proksimal tübüllerinde yavaşça atrofiye neden olur. Yedinci günde dilate toplayıcı kanallarda atrofi ve nekroz gelişir. 14. günde distal tübüllerde dilatasyon artar, proksimal tübül epitelinde atrofi gözlenir. 3. haftadan itibaren meduller kalınlıkta %50 azalma ve kortekste incelme meydana gelir, glomerüllerde ve tübüllerde fibrozis eşlik eder (70).

UPB tıkanıklık yapılan böbrek atrofi bulgusu içermemesine rağmen karşı taraftaki böbreğe göre küçüktür. UPB tıkanıklık yapılan böbrekte glomerüler hacimde azalma, tübüler dilatasyonda artma, glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis meydana gelir (71).

UPB tıkanıklığının patofizyolojisi net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen tıkanıklığın zamanla azalabileceği, artabileceği veya intermitan hal alabileceği bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda UPB tıkanıklıklarda erken dönemden ziyade izlem sırasında kötüleşme olanlara cerrahi müdahale yapılması benimsenmiştir (60).

2.6. ETİYOLOJİ

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu tek bir anatomik anomaliye değil, multipl etyolojik faktörlere bağlıdır. UPB obstrüksiyonu sporadiktir, familyal geçiş tanımlanmıştır (72).

UPB darlığının etyolojisinde fetal damarların üretere olan basısı ile lokalize gelişimsel duraklamanın varlığı üzerinde durulmuştur. Yine embriyolojik üreterin solid fazında üst üreterin yetersiz rekanalizasyonu UPB obstrüksiyonuna neden olabilir (73).

UPB darlığının etyolojisi konjenital veya akkiz diğer bir şekilde ise intrinsek ekstrinsek ve sekonder sebepler olarak sınıflandırılabilir.

2.6.1. İntrensek nedenler

En sık neden proksimal üreterde stenoz olmadığı halde fonksiyonel olarak obstrüktif etki yapan adinamik bir segmentin olmasıdır. Bu bölgeden kateter geçebilmesine rağmen peristaltik aktivite yokluğundan idrarın aşağıya transportu güçtür. Zaman zaman pelvik dilatasyona bağlı oluşan ödem enflamasyon ve periüreteral fibrozis hastalığı manifest hale getirir. UPB’de sirküler kasların gelişimsel kesintiye uğradığı Murnaghan tarafından öne sürülmüştür (74). UPB darlığı nedeniyle pelvisin bolus sıvıları efektif boşaltmadığı ve huni şeklinde olmadığı Whitaker tarafından ileri sürülmüştür (75).

Elektron mikroskopisinde kas hücrelerinin oryantasyonunun bozulduğu ve kollojen liflerinin kas hücreleri arasında ve çevresinde arttığı gösterilmiştir (76,77). Böylece kas lifleri separe şekilde yayılarak, birleşme noktalarında zayıflama görülmekte ve bazı hücreler atrofiye uğramaktadır.

Starr çalışmasında; 1 yaşın altındaki infantların obstrükte böbreklerinin UPB komplekslerinde, ortada longitudinal kas bantlarının ve lamina muskularis sayısının anlamlı şekilde arttığını göstermiş ve bu artışın yaşla birlikte normale döndüğünü öne sürmüştür (78).

İntrensek üreteral lezyonları anatomik olarak ilk tanımlayan araştırmacı Cussen’dir (79). Doğal kinkler ve kıvrımlar fetal üriner traktta orta dereceli dilatasyonun nedenlerindendir. Üreteral valvlerin varyantı olan ve üst üreterde sık bulunan konjenital kıvrımlar, fetal yaşamın 4. ayından sonra gelişir ve yenidoğan periyoduna dek devam eder (80).

Ostling; üreteral kıvrımlar, kinkler ve valvlerin çoğu fetusta midüreteral gestasyonda daha sık olduğunu göstermiştir (81). Fenger, üreteral valvlerin intrensek obstrüksiyona neden olabildiğini ve flap – valv tanımını ilk ortaya atan araştırmacıdır (82). Ostling valvi adı verilen proximal üreteral kıvrımların UPB darlığının prekürsörü olduğu ve sıklıkla kontralateral UPB darlığı olan infantlarda varlığı gösterilmiştir (83).

Distal üreteral bölgede bulunan valve ise Chwalla membranı adı verilmiştir (84). Bu valvlerin varlığı büyük çocuklarda ve erişkinlerde sık değildir. Bu membranların kaybolmasının gecikmesi üst üriner dilatasyona yol açabilir. UPB obstrüksiyonuna neden olan persiste eden fetal kıvrımlar, üst üreteral polipler ve valvler adinamik segmentten daha az sıklıkta görülmektedir. Abartılı veya süregelen fetal kıvrımlar kas içerirler ya da UPB'deki yüksek girişli valvüler yaprakçıklardır. Böylece gerçekten obstrüksiyon nedeni olabilirler. Bu tip obstrüksiyon kimi zaman kıvrımların kesilmesi veya kinklerin eliminasyonu ile düzelebilir (85).

Çoğu UPB obstrüksiyonunda en az görülen intrensek neden gerçek üreteral striktürlerdir. Bazen benign fibroepitelyal polipler ve malign oluşumlar UPB'de obstrüksiyona neden olabilirler (86,87). Yine maternal progesteronun düz kas üzerine olan relaksasyon etkisi ile sekonder maternal hidronefroz ve orta dereceli fetal hidronefrozun görülebildiğini öne süren endokrin teoriler de intrensek nedenler arasında sayılabilir.

2.6.2. Extrensek nedenler

UPB ekstrensek obstrüksiyonunun en sık sebebi, aberran, aksesuar veya erken dallanarak böbrek alt polüne giden damarlardır. Bu damarlar UPB'nin veya üst üreterin önünden geçerek obstrüksiyona neden olurlar. Az sayıda hastada da alt pol damarları, üreteri posteriordan çaprazlar. UPB obstrüksiyonu olan vakaların 1/3'ünde alt pole giden arterlerin varlığı görülmektedir (88,89). Bunlar böbreğin rotasyonunu tamamlamadan önce oluşur. Mesonefroz evresinde aortadan merdiven şeklinde çıkan damarlar, metanefroz evresinde üst retroperitonda posterior pozisyonda yerleşmesiyle birlikte böbreğin aşağıya inişi ile alt polar arter, pelvisin superiorunda böbrek alt polüne gider. Bu teoriye göre ana neden, böbreğin inişi ve rotasyonu sırasında görülen anomalidir. Rotasyonunu tamamlamış böbreklere zararı

yoktur. Ancak inkomplet rotasyonda veya atnalı böbrekte önemli bir engel oluştururlar. Bu damarsal anomaliler, ilk kez Charles Mayo tarafından tanımlanmıştır (90).

Nixon 1953'de 78 UPB darlığı olgusunun 25'inde vasküler kompresyon varlığını göstermiştir (88). Erişkin UPB darlığının ana sebebi olmakla beraber, vasküler nedenler diğer serilerde %15-52 oranında görülmüştür (91,92).

Alt pole giden aberran veya aksesuar damar varlığında, üreterin arkada olduğunu ve UPB ile proksimal üreterde olmak üzere iki adet açılanma gösterdiği teorize edilmiştir (89). UPB'de angüle olmuş üreter varlığında fasiyal adezyonlar nedeniyle pelvis fikse bir görünüm alarak üreter damarın üzerinden geçer ve lümen kinglerle komprese olur. Böylece iki önemli noktada obstrüksiyonun varlığı tanımlanmıştır (88,93). Stephens bu noktalarda fibrozis ve striktürün olmadığını göstermiştir (89).

UPB'de görülebilen external band veya adhezyonlar obstrüksiyona neden olabilir. Buna karşılık Johnston; pyeloplasti olmaksızın eksternal adhezyonların eridiğini ve zamanla nonobstrükte akımın yeniden oluşturulduğunu göstermiştir (93).

Vakalarda major olarak bu bandlar ve adhezyonlarla birlikte sekonder olarak intrensek obstrüksiyon da varsa pyeloplasti genellikle gerekli olur. Geçirilmiş operasyonlar sonucu görülen skar formasyonuna veya postinflamatuvar ve iskemik değişikliklere bağlı olarak UPB'de ekstrensek obstrüksiyon görülebilir. Üreterin pelvis renalise yukardan girişi primer konjenital bir anomali şeklinde olduğu gibi peripelvik fibrozis nedeni ile sekonder olarak da oluşabilir. Üreterin yukarıdan girişi anomalisinde etyoloji tam olarak açıklanamamakla beraber en geçerli teori Broedel'indir (20). UPB'de intrensek stenoz veya damarsal anomaliler sonucu progressif pelvik dilatasyon gelişince pelvis arkaya ve aşağıya doğru eğilir. Böylece UPB'nin lokalizasyonu yukarıya doğru çıkar ve bütün bu değişiklikler ile virtual flap-valv formunda high insertion anomalisi oluşur. Üreterin yüksekte girişi anomalisi başlangıçta obstrüktif olmayabilir. Üreterin girişi lokalizasyon olarak yukarıya kaçtıktan sonra tekrar düzelmez ve fonksiyonel obstrüktif etki gösterir. En çok füzyon anomalilerinde ve ektopik böbreklerde görülür.

2.6.3. Sekonder nedenler

Ciddi vezikoüreteral reflüye (VUR) bağlı UPB obstrüksiyonu %10 vakada birlikte görülebilir. Reflünün obstrüksiyonu sonucu üreterde elongasyon ve tortuozite gelişir ve UPB'de noktasal fiksasyon oluşur. Kinkleşmeye sekonder olarak obstrüksiyon gelişir (94). Bazen de alt üriner sistem obstrüksiyonuna sekonder olarak UPB darlığı gelişebilir (26).

2.7. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞI İLE BİRLİKTE OLAN ANOMALİLER

Üreteropelvik bileşke darlığı ile birlikte olan anomaliler genellikle böbrekte sık görülür. UPB darlığı olan çocuklarda %50 oranında diğer ürolojik anomaliler görülebilir (95-97).

Karşı böbrekte en sık UPB obstrüksiyonuna (%10-40) rastlanır. Bilateral UPB darlığının insidansı %21-36 olarak bildirilmiştir (98). En sık görülen ikinci patoloji renal displazi ve multistik böbrek hastalığıdır (99). Unilateral agenezi %5 oranında eşlik eder (95,100).

UPB obstrüksiyonu duplike sistemlerde, hem üst hem de alt sistemde görülebildiği gibi at nalı veya ektopik böbreklerde de görülebilir (101,102). Etkilenen çocuklarda VUR %40 oranında görülür. VUR olan çocuklarda UPB darlığının görülme insidansı yaklaşık %0,5 oranında bulunmuştur (94,100). UPB darlığına, WATER kompleksi bulunan çocukların %21'inde rastlanmıştır (103).

2.8. SEMPTOMLAR

Üreteropelvik bileşke darlığı obstrüksiyonu genellikle konjenital problemdir ve prenatal dönemden geriatrik sürece kadar herhangi bir zamanda görülebilir. Klasik olarak neonatal veya infantların en sık başvuru şekli (ebeveyn tarafından ya da rutin fizik muayenede) palpabl kitledir (96,99).

Bilateral obstrüksiyonu veya soliter böbrekte UPB darlığı bulunan az sayıda vakada renal yetmezlik bulguları görülebilir. Konjenital kalp hastalığı gibi başka hastalıkların tanısında kullanılan kontrast çalışmalar sırasında rastlantısal olarak UPB obstrüksiyonu bulunabilir (104).

Büyük çocuk veya erişkinlerde episodik olarak karın ya da yan ağrıları ve bu zamanda eşlik eden bulantı ve kusmaya rastlanabilir (30,105). Hematüri

çocuklarda %25 oranında, spontan olarak yada eşlik eden minör travma sonucu görülebilir. Hematürinin en sık nedeni olarak dilate kollektör sistemdeki mukozal damarların rüptürü veya travma düşünülmektedir (30,105).

Laboratuvar bulguları olarak mikrohematüri, piyüri veya üriner sistem infeksiyonu görülebilir. Neonatal periyod sonrasında etkilenen çocuklarda %30 oranında üriner sistem infeksiyonuna rastlanabilir (106). Bazı çocuklarda taş bulunabilmekle beraber semptom vermeyebilir ve enfeksiyon da eklenebilir. Hipertansiyon nadir olarak hem çocuklarda hem de erişkinlerde rastlanabilen bir bulgudur (107,108). Kollektör sistemin genişlemesi sonucunda renal kan akımı azalır ve meydana gelen fonksiyonel iskeminin renin artışıyla hipertansiyona neden olduğu öne sürülmektedir (109).

2.9. DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

2.9.1. Ultrasonografi

USG noninvaziv olması, çabuk ve hasta başında yapılabilmesi, radyoopak madde kullanılmaması ve hastanın radyasyona maruz kalmaması nedeni ile üriner obstrüksiyonu değerlendirmede ilk tercih edilecek yöntemdir. UPB tıkanıklığına bağlı hidronefroz olgularında genişlemiş pelvis ve kalikslerin göstergesi olarak tek veya birden fazla birbiriyle ilişkili kistik alanlar göze çarpar. USG’de renal pelvis ön-arka çapı, kalikslerin dilatasyon derecesi ve parankim kalınlığı dikkate alınmalıdır. Yenidoğan döneminde yapılan USG’de pelvis ön-arka çapının 12 mm’nin altında olduğu olgularda sonraki yıllarda cerrahi müdahale olasılığı sıfırdır (110). İmaji ve Dewan ise böbrek parankim alanının pelvikaliksiyel bölgeye oranını kullanarak pyeloplasti endikasyonu koymaya çalışmışlardır (111). Fakat, gri-skala renal USG obstrüktif ve non-obstrüktif ayrımını tek başına sıklıkla yapamamaktadır (112). Hidronefrozun her ölçümde biraz daha artmış olması ve karşı böbreğin normalden daha hızlı büyümesi (kompansatuar hipertrofi) tıkanıklık lehinde bulgular olarak kabul edilmektedir (60,113).

Obstrüktif, non-obstrüktif hidronefroz ayrımında USG’nin tanısallık doğruluğunu artırmak için diüretikli USG, Doppler USG, ultrasonografik multivariate skorum sistemi gibi çalışmalar son dönemlerde artmıştır. Obstrüksiyon olmadan da bazı durumlarda pelvikaliksiyel sistemde genişleme

görülebılır. Ekstrarenal pelvis, belirgin renal vasküler yapı, peripelvik kist, renal arter anevrizması, önceki obstrüksiyonlar sonrası gelişen kalıcı dilatasyon, vezikoüreteral reflü (VUR), konjenital megakaliks, papiller nekroz, pyelonefrit, dolu mesane, diabetes insipidus ve fazla diürez gibi durumlarda yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir (114) .

2.9.2. İntravenöz Pyelografi

İntravenöz pyelografi (IVP), normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda üst üriner sistem obstrüksiyonunu göstermek için iyi bir radyolojik seçenektir. IVP renal parankimin, pelvikaliksiyel sistemin, üreterlerin ve mesanenin sınırlarını gösterir. Hem anatomik hem fonksiyonel bilgiler sağlar. Bunun yanında diferansiyel böbrek fonksiyonlarını gösterememesi, özellikle yenidoğanlarda böbreğin konsantrasyon yeteneğinin yeterli olmaması nedeni ile görüntünün istenen kalitede olmaması, radyasyona maruz kalınması, barsak gazlarının görüntüyü engelleyebilmesi, verilen radyoopak maddelerin ozmotik diürezi, allerjik reaksiyon ve nefrotoksisite gibi yan etkilerinin olabilmesi IVP'nin dezavantajlarıdır (60).

2.9.3. Diüretik Böbrek Sintigrafisi

Diüretik böbrek sintigrafisi, obstrüktif üropati tanısında altın standart kabul edilen ve dilate toplayıcı sistemin değerlendirilmesinde daha yaygın kullanıma giren minimal invazif bir yöntemdir (115). IVP ile karşılaştırıldığında radyasyon oranı belirgin şekilde düşüktür ve kontrast maddeye bağlı nefrotoksisitesi yoktur. Günümüzde ürogenital sistemin değerlendirilmesi için kullanılan ajanlar Teknesyum 99m içeren ajanlar olan dimerkaptosüksinik asit (DMSA), dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) ve merkaptasetiltriğlisin (MAG3)'dir.

Furosemid verilmesine rağmen radyofarmasötik ajanın yarısının boşalması için geçen sürenin (T 1/2) 20 dakikanın üzerinde olması tıkanıklık lehine kabul edilse de, tıkanıklığın varlığı belirli aralıklarla tekrarlanan diüretik böbrek sintigrafisinde diferansiyel fonksiyonların izlenmesi ile daha iyi gösterilebilir. Önceki çalışmaya oranla diferansiyel fonksiyonun %10'dan daha fazla azalması böbrek fonksiyonlarının bozulduğunun göstergesidir (116,117). Ayrıca sintigrafik olarak diferansiyel fonksiyonu %20'nin altında olan olgular

kötü, %20-39 arasındakiler orta ve %40'ın üzerindeki böbrekler ise iyi olarak sınıflandırılmaktadır (117).

2.9.4. Diğer Yöntemler

Hidronefroza neden olabilecek yüksek dereceli VUR'nün gösterilmesi için voiding sistoüretrografi yapılmasını öneren yazarlar vardır. Nitekim antenatal olarak saptanan orta derece hidronefrozların %20-40'ında dilatasyonun nedeni VUR'dür (118,119).

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

2.10. TEDAVİ VE PROGNOZ

Antenatal hidronefroz tanısı almış yenidoğanlarda bebek doğduktan sonraki hedef, postnatal çalışmalarla gerçek bir anatomik tıkanıklığın olup olmadığının ortaya konulması ve cerrahi tedavi veya konservatif izlem planlanacak hastaların belirlenmesidir. UPB obstrüksiyonunun takibinde farklılıklar vardır. Bazı merkezler böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadan erken dönemde cerrahi önerirken, diğer merkezler USG ve diüretikli böbrek sintigrafisi bulgularında kötüleşme olduğunda cerrahiye tercih etmektedir. Cerrahi planlansın veya planlanmasın, hidronefroz düzelene kadar tüm hastalara antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (60).

UPB tıkanıklığının cerrahi tedavisinde çeşitli pyeloplasti teknikleri kullanılmaktadır. Pyeloplastinin başarı oranı %91-98'dir. İlk bir yaş içinde, özellikle 3-6 aylıkken yapılan başarılı cerrahi girişimlerden sonra renal fonksiyonlarda ve renal büyüme kapasitesinde gelişme belirgin olmaktadır (120). Etkilenen böbrekte diüretikli böbrek sinigrafisinde diferansiyel fonksiyon %10'un altında ise tedavide nefrektomi de düşünülebilir (121).

Günümüzde konservatif olarak takip edilen konjenital hidronefrotik böbreklerin yaklaşık %23'ü ağrı veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gelişmesi, fonksiyonun giderek bozulması veya tıkanıklığın derecesinin artması gibi nedenlerle eninde sonunda opere edilmektedirler. Cerrahi uygulanmayan hastaların genellikle birkaç yıl böbrek fonksiyonlarını

korudukları bilinmesine rağmen bu hastaların uzun dönem takip serileri yetersiz olduğu için erişkin döneme nasıl ulaştıkları bilinmemektedir (120).

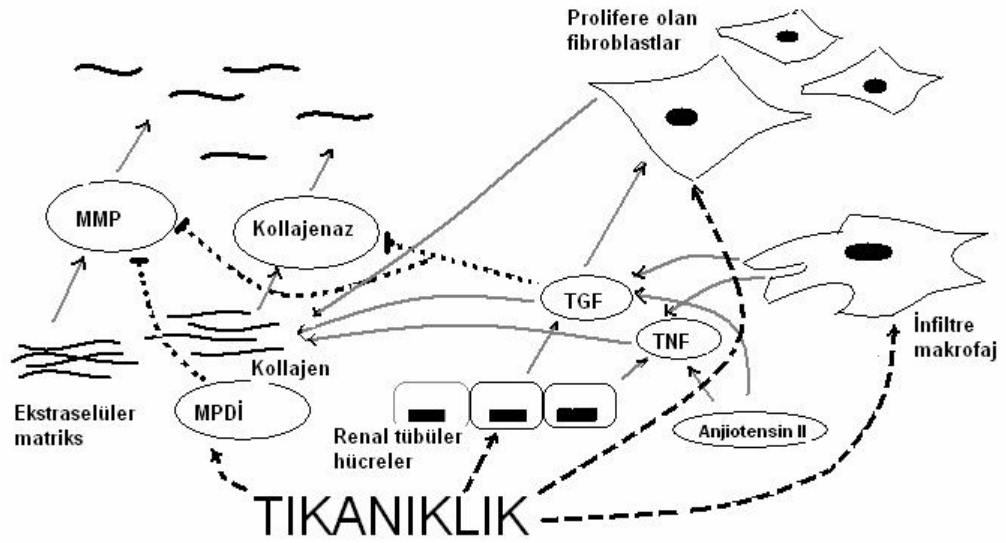
2.11. TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR- β 1 (TGF- β 1)

Obstrükrif renal hasarın en önemli öğelerinden birini oluşturan tübülointerstisyel fibrozis böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Normal şartlarda ekstrasellüler matriks (ECM)'te yer alan kollajen ve nonkollajen yapıdaki elemanların yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinaz (MMP)'lar, obstrükte böbrekte metalloproteinaz doku inhibitörlerinin üretiminin artması ile inhibe olurlar (122,123) (Sekil 3). Böylece obstrükte böbrekte ECM yıkıldığından daha hızlı yapılır. Prolifere olan interstisyel fibroblastlar kollajen sentezini artırırken, bölgeye gelen makrofajlar TGF- β 1, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interleokin-1 (IL-1), IL-6, kompleman C5, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve platelet-türevi büyüme faktörü (PDGF) gibi çeşitli inflamatuvar sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılayarak tübülointerstisyel fibrozis ve inflamasyona katkı sağlarlar (124,125,126). Ayrıca nekrotik hücre ölümü, kalsiyum depolanması ve serbest radikaller de bu olayda rol oynarlar.

Renal tübüler epitel hücreleri, makrofajlar ve interstisyel fibroblastlarca üretilen TGF β 1, 25 kd molekül ağırlığındadır ve disülfid bağı ile bağlı iki alt üniteden oluşur. Prohormon olarak üretilir. Salgılanmadan önce amino-terminal propeptid (latency –associated protein (LAP)) ve matür büyüme faktörünü oluşturan karboksi-terminal parçalarına ayrılır. Salgılandıktan sonra LAP'e nonkovalent olarak bağlı kalan matür TGF- β 1'in biyolojik etkisini gösterebilmesi için uyarılmaya ihtiyacı vardır. Bu uyarılma net olmasa da, trombospondin-1, MMP-2 ve 9 tarafından sağlanmaktadır. Aktif TGF- β 1'in bağlandığı Tip 2 TGF- β 1 reseptörü, Tip 1 TGF- β 1 reseptörünün fosforillenmesine yol açar. Smad ailesinin üyesi olan proteinler de Tip 1 TGF- β 1 reseptörü ile ilişkiye geçerek fosforillenirler ve nükleusta TGF- β 1'in biyolojik etkilerini ortaya çıkarırlar.

Tıkanıklık oluşturulan fetal ve erişkin hayvan modellerinde artmış TGF- β 1 ekspresyonu gösterilmiştir. Renal TGF- β 1 ekspresyonu tıkanıklığın başlaması ile artmakta ve 4-5. günlerde maksimuma ulaşmaktadır. Ayrıca tıkanıklık sonrası TGF- β 1 reseptörlerinin artması da etkisini katlamaktadır.

Proksimal tübül, Henle kulpunun inen kolu ve distal tübüllerde TGF- β 1 ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (127). TGF- β 1 fibroblastları uyarak tip 1, 3 ve 4 kollajen, proteoglikanlar, laminin ve fibronektin üretimini artırması yanında MMP'ları ve kollajenazı inhibe ederek ECM yıkımını da azaltır (128,129). UPB tıkanıklığında anjiotensin II TGF- β 1 ekspresyonunu artırdığı, anjiotensin konverting enzim (ACE) veya Anjiotensin II reseptörünün (AT-1R) inhibisyonunun ise TGF- β 1 ekspresyonu, dolayısıyla da tübülointerstisyel fibrozisi azalttığı bildirilmiştir (126,130,131).



SEKİL 3. Renal tıkanıklığın tübülointerstisyel fibroze yol açma mekanizmaları (132)

2.12. EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (EGF)

Epidermal büyüme faktörü (EGF), ilk kez 1962 yılında Dr. *Stanley Cohen* tarafından erkek fare çenealtı tükrük bezinden izole edilmiştir. *Cohen*, erkek fare çene altı tükrük bezinde, sinir büyüme faktörü izole etmeye çalışırken, bu bezlerden elde ettiği ekstrenin yeni doğan farelere enjekte edildiğinde erken göz kapağı açılışına ve erken diş çıkarmasına neden olduğunu gözleyerek etken maddeyi izole etmiş ve epidermis gelişimini hızlandırıcı etkisi nedeni ile bu maddeye epidermal büyüme faktörü (EGF) adını vermiştir (133).

sıvılarda bulunmaktadır. EGF, diğer tüm büyüme faktörleri gibi yüksek eğilimli ve düşük kapasiteli reseptörleri ilgili hücre yüzeyine bağlar. EGF reseptörünün içindeki aktivite, EGF bağlanmasına karşı gerçekleşen tirozin kinaz aktivitesidir. EGF reseptörünün kinaz etki alanı, EGF reseptörünün kendisini fosforile eder. Buna otofosforilasyon denir. Bu işlem sinyal iletimi basamağındaki diğer proteinler için de geçerlidir. EGF reseptörü ile birleşip agregasyon ve fosforilasyon olayı meydana geldikten sonra EGF reseptörü ile birlikte sitoplazmaya geçerler. Orada lizozomlar ile birleşerek reseptozomları oluştururlar ve parçalanırlar (133,135).

2.12.3. EGF'nin Biyolojik Özellikleri

EGF özellikle keratinosit ve fibroblast gibi hem mezodermal hem de ektodermal orijinli hücreler üzerinde proliferatif etkiye sahiptir. EGF granülasyon dokusu, kollajen ve glikozaminoglikan düzeyini artırır, sonuçta epitelizasyon hızlanır ve yara gerilim kuvveti artar. EGF' nin içinde bol miktarda bulunduğu çenealtı tükürük bezi ekstreleri yara iyileşmesini hızlandırıcı etki göstermektedir (135,137) EGF erkek farede toplam bez proteinin % 0,5 i kadardır. Gregory ve arkadaşları insan idrarının köpeklerde mide asit salgısını inhibe ettiğini göstermişler ve izole ettikleri etken maddenin adını Urogastrone koymuşlardır. İzole edilen bu maddenin fare EGF'sine benzerlik göstermesi üzerine Urogastrone'a insan EGF' si denilmiştir (133) EGF, fare çenealtı tükürük bezinde sentezlenerek tübüler kanal hücrelerinde depo edilmektedir. Ancak farelerde çenealtı tükürük bezinin çıkarılması sonrasında plazma EGF düzeyinde herhangi bir değişikliğin olmaması EGF'nin organizmada başka bir yerde de sentezlendiğini düşündürmektedir. Barsaklardaki *Brunner* bezleri önemli miktarda EGF sentezler ve salgılarlar. EGF en yüksek miktarda çenealtı tükürük bezinde, daha sonra *duodenum*, *Brunner* bezleri, tiroid, pankreas, adrenal bez, ovaryum, parotis bezi, karaciğer, özofagus, mide, ince bağırsak, kolon, kalp, böbrek, prostat, iskelet kası, düz kas, akciğerler, timus bezin de de bulunur. Bunların yanı sıra EGF idrarda, gastrik sıvıda, tükürükte, safrada, prostatik ve seminal sıvıda, terde, gözyaşında, amniyotik sıvıda ve anne sütünde, plazma ve serumda bulunur.(135) EGF, pek çok mezodermal ve ektodermal kökenli hücreler için

mitojenik özelliktedir. Dolayısıyla, EGF'nin neoplastik büyüme üzerinde etkisi nedeniyle kanser ile ilişkili olduğu söylenmektedir (135,137) EGF, etkin olduğu hücrelerde de iyon alımını, glikolizi, DNA ve RNA sentezini artırıcı özelliğe sahiptir. EGF farklılaşma ve büyümeyi etkileyerek organizmanın gelişiminde rol oynar. Çeşitli epitel hücre kültürlerinde EGF büyümeyi, çoğalmayı ve farklılaşmayı arttırmaktadır. EGF gibi peptit büyüme faktörleri keratinositlerin ve fibroblastların mitogenezini, keratinositlerin göçünü ve doku ve granülasyon gelişimini uyarırlar (133,135) Domuzlarda epitelyum rejenerasyonu, tavşanlarda da korneal epitelizasyonu hızlandırdığı anlaşılmıştır (133,135).

EGF, bir sitokindir ve doku diferansiyasyonu ve organogenezisi uyarır. Neotanal kemiricilerde diş eti patlamasına ve göz kapaklarının erken açılmasına neden olur, fetal sıçanlarda, koyunlarda ve tavşanlarda akciğerin olgunlaşmasını başlatır, organ kültürlerinde damak gelişimine yardımcı olur, gastrointestinal, karaciğer ve pankreatik olgunlaşmayı stimüle eder, tiroid ve adrenal bezin gelişimine yardımcı olur, meme bezi gelişimi ve yara iyileşmesini stimüle eder, gastrik asit sekresyonunu inhibe eder, büyüme hormonu (GH), prolaktin (PRL) ve adrenokortikotropik hormonu (ACTH) içeren hipofiz hormon sekresyonunu uyarır, plasenta dokusundan plasental laktojen ve koriyonik gonadotropin sekresyonunu stimüle eder. Embriyonik testis gelişiminde rol oynar. Spermatogenezin mayotik fazını uyararak erkekte reproduktif fonksiyonda rol oynarken, sertoli ve leyding hücrelerinin aktivasyonu yoluyla spermatogenezini kontrol eder (133,135).

2.13. HEPATOCYTE GROWTH FACTOR (HGF)

HGF; birbirine disülfid bağları ile bağlı olan iki (α , β) subunitten oluşur. α subunit 69 kD ağırlığında 440 amino asitten, β subunit 34 kD ağırlığında 234 amino asitten oluşan bir polipeptid olup Scatter faktor olarak da adlandırılır (138). HGF çok yönlü bir sitokindir. Mitogen ve morfogin olarak işlev gösterir. Organogenezis ve doku rejenerasyonunu sağlar (139,140,141,142,143).

HGF'nin obstrüktif nefropatide tubulointerstisyel fibrozisi azalttığı ve GFR ve renal plazma kan akımını arttırdığı gösterilmiştir. Ulaşılabilen literatürde üreter ligasyonu yapılan ratlarda HGF nin fibrozisten sorumlu olan

TGF- β_1 ve platelet derived büyüme faktörlerinin ekspresyonunu suprese ettiği ve GFR ve renal plazma kan akımını arttırdığı görülmüştür (12).

HGF ilk kez hepatositlerin büyümesini sağlayan bir faktör olarak tesbit edilmiştir. Daha sonra pankreas β hücreleri, akciğer ve böbrek gibi çeşitli organların epitel hücrelerinde, fibroblast, makrofaj, düz kas hücreleri gibi mezangial hücrelerde ve B hücrelerinde üretilen piletropik bir sitokin olduğu anlaşılmıştır (144). HGF, kemik iliğinde stroma hücreleri tarafından üretilir ve hematopoezde rol alır (145). HGF reseptörü; transmembran tirozin kinaz, c-met protoonkogen tarafından kodlanır. c-met normal dokuda primer olarak epitelyal hücrelerden eksprese edilir ancak küçük bir bölümü kemik iliği hücrelerinde bulunur (140,143,144). HGF güçlü bir angiogenik faktördür. Aynı zamanda hücre proliferasyonuna, invazyonuna, hücre göçüne yol açarak tümörlerin büyüme ve yayılmasından sorumludur. Hepatosellüler kanser, adenokanser, meme, pankreas, akciğer kanserlerinde metastaz ve tümör kitlesinin büyümesinden sorumludur. Ayrıca meme kanserlerinde Bclx üretimini artırarak apoptozu önlediği gösterilmiştir (144).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde 2010 yılında gerçekleştirildi.

Çalışmada her biri ortalama 200 ± 10 gr. ağırlığında olan toplam 48 adet wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma merkezinden temin edildi. Hayvanlar sabit oda sıcaklığı ve nem ortamında 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık standart laboratuvar şartlarında uygun kafeslerde, şehir suyu ve standart yem ile beslendiler. Antibiyotikler potansiyel nefrotoksik etkileri nedeni ile sonuçları etkileyebileceği için kullanılmadı. Hayvanlara uygulanan cerrahi işlemler steril şartlarda ve intramusküler olarak uygulanan 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 10 mg/kg Xylazine hidroklorür (Alfazyne %2, Ege Vet, Türkiye) ile genel anestezisi altında gerçekleştirildi.

Jelatin şeritler ODTÜ Kimya AD tarafından deney gruplarına göre yüksüz, 2 mikrogram EGF (Abcam) ve 2 mikrogram HGF (Abcam) emdirilerek hazırlandı.

3.1. Yöntem

3.1.1. Deney grupları

Çalışmada toplam 48 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar altı gruba ayrıldı.

Grup 1

Kontrol grubu: Bu grupta bulunan 8 adet sıçana kısmi üreteropelvik bölge darlığı yapılmaksızın sadece laparotomi yapıldı ve üreter bulundu.

Grup 2

UPD grubu: Bu grupta bulunan 8 adet sıçanın sol böbreğine kısmi üreteropelvik bölge darlığı yapıldı.

Grup 3

UPD + jelatin grubu: Bu grupta bulunan 8 adet sıçanın sol böbreğine kısmi üreteropelvik bölge darlığı yapıldı ve yüksüz jelatin şerit sarıldı. Karşı böbreğe de yüksüz jelatin şerit sarıldı.

Grup 4

UPD +EGF grubu: Bu grupta bulunan 8 adet sıçanın sol böbreğine kısmi üreteropelvik bölge darlığı yapıldı ve EGF emdirilmiş jelatin şerit sarıldı. Karşı böbreğe de EGF emdirilmiş jelatin şerit sarıldı.

Grup 5

UPD +HGF grubu: Bu grupta bulunan 8 adet sıçanın sol böbreğine kısmi üreteropelvik bölge darlığı yapıldı ve HGF emdirilmiş jelatin şerit sarıldı. Karşı böbreğede HGF emdirilmiş jelatin şerit sarıldı.

Grup 6

UPD + EHGF grubu: Bu grupta bulunan 8 adet sıçanın sol böbreğine kısmi üreteropelvik bölge darlığı ve EGF+HGF emdirilmiş jelatin şerit sarıldı. Karşı böbreğe de EGF+HGF emdirilmiş jelatin şerit sarıldı.

Sıçanların tümü 21. günde servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Her iki böbrek biyokimyasal ve patolojik değerlendirme için çıkarıldı ve biyokimyasal ve histopatolojik çalışma yapılana kadar aşağıda detayları anlatılan saklama koşullarında saklandı.

3.1.2. Kısmi Üreteropelvik Bölge Darlık Modeli

Çalışma için sıçanların beslenmeleri deneyden 24 saat önce kesildi ve sadece su içmelerine izin verildi. Genel anestezi altında, betadinle cilt asepsisi sağlandıktan sonra sol paramedian insizyon ile batına girildi (Resim 1A). Cerrahi işlem uygulanan sıçanların herhangi birinin böbreğinde anormal bir kitle veya pyelonefrit bulgusu izlenmedi. Sol böbrek ve üreter bulundu. (Resim 1B) Sol üreter üreteropelvik bileşkeye yakın bir bölgede künt diseksiyonla çevre dokulardan serbestleştirildi ve 3 cm uzunluk, 0,35 mm çapındaki kılavuz tel üreterin yanına yerleştirildi. Kılavuz tel ve üreter birlikte serbest 7/0 prolene dikiş kullanılarak bağlandı. Her düğümde aynı gerginliğin sağlanmasına özen gösterildi. Daha sonra kılavuz tel dikişin içinden çıkartıldı, böylece Thornhill ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde orta derecede parsiyel üreteropelvik bileşke darlık modeli oluşturuldu (146). Ardından abdominal katlar 4/0 ipek ile ayrı ayrı iki tabaka olacak şekilde devamlı sütürlerle kapatıldı. Postoperatif tüm sıçanlar su ve standart yemleri ile beslendiler.

3.1.3. Jelatin Hazırlama Yöntemi

Jelatin filmler silikonlu petri kutuları içerisinde sulu jelatin çözeltisinde hazırlandı. Bu amaç için jelatin distile suda (% 5, 160 ml) çözündükten sonra glutaraldehit (0.05%, 1.6 ml) ve heparin (40 µl, 200 UI) eklenerek 1 dakika karıştırıldı. Bu çözeltiden 8 cc alınarak 5x5 cm plastik kalıplar içine döküldü.

Filmler oda sıcaklığında kurutuldu. EGF, HGF ve EGF + HGF içeren filmler hazırlamak için, Epidermal growth faktör (Prod No ab51082; Abcam) ve Hepatosit growth faktör (Prod No ab632; Abcam) başlangıçta sulu jelatin çözeltisine eklendi ve sonrasında aynı prosedür uygulandı. Gruplara göre yüksüz, 2 µg EGF, 2 µg HGF ve 2 µg EGF +2 µg HGF emdirilmiş jelatin filmler hazırlandı. Bütün jelatin filmler in vivo olarak deney öncesinde 60 dakika boyunca UV ile sterilize edildi.

3.1.4. Tedavi

Kontrol, UPD ve jelatin grubuna herhangi bir tedavi verilmedi. EGF, HGF ve EHGF grubunda ise UPD modeli yapıldıktan sonra 2 mikrogram faktör içeren jelatin şeritler (Resim 1C) hem sağ hem de sol böbreğe sarıldı. Böylece büyüme faktörünün yavaş salınması sağlandı. Büyüme faktörlerinin hem UPD oluşturulan böbreğe hem de karşı böbreğe olan etkilerinin araştırılması planlandı.

3.1.5. Doku örneklerinin alınması

Sıçanlar 21. günde ketamin-ksilazin anestezisi altında servikal dislokasyonla sakrifiye edilerek her iki böbrekleri çıkarıldı (Resim 1D). Böbrekler uzunlamasına olarak ikiye bölündü. Dokuların yarısı %10 luk formol içerisinde patolojik incelemeler için ve diğer yarısı ılık serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra alüminyum folyo içinde biyokimyasal araştırmalar için ayrıldı ve -70° C 'de saklandı.

3.2. Böbrek dokusunun biyokimyasal değerlendirilmesi

Böbrek materyallerinin biyokimyasal incelemeleri için dokular homojenize edildi. Homojenizasyon yöntemi; çalışma gününe kadar -70° C' de saklanan dokular önce soğuk izotonik ile sonra soğuk distile su ile yıkandı, kurulandı ve tartıldı. Tartılan dokular 50 m/mol Tris-HCl tamponunda, 180 m/mol soğuk potasyum klorid ve 10 m/mol EDTA içinde, 7,4 ph'da, 16000 devirde 2 dk homojenize edildi (Tempest Virtishear, model 278089, The Virtis

Company, Gardiner, NY, USA). Tüm işlemler +4°C'de yapıldı. Hazırlanan homojenattan, böbrek dokusunun MDA, GSH ve toplam nitrit, nitrat düzeyleri spektrofotometre ile değerlendirildi.

3.2.1. Lipit peroksidasyonunun değerlendirilmesi

MDA seviyesinin ölçülmesi lipit peroksidasyonun düzeyini belirlemede kullanılmaktadır. Doku MDA düzeyi ölçümü Uchiyama ve Mihara'nın tanımladığı metoda uygun yapıldı (147). Hazırlanan homojenatta (%10'luk 0.5 ml), 3 ml homojenize % 1 fosforik asit ve 1 ml % 6 tiobarbitürik asit solüsyonu eklendi. Karışım kaynar su banyosunda 45 dk süreyle ısıtıldı. Tüpler soğutulduktan sonra 4 ml n-bütanole ekstrakte edildi. Oluşan rengin absorbansı spektrofotometri (Ultraspec Plus, Pharmacia LKB Biochrom, UK) ile 525 ve 535 nm dalga boyunda ($\epsilon=1.56 \times 10^5 \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ölçüldü. MDA miktarı standart kalibrasyon grafiğinden hesaplandı ve nmol/g dokuda şeklinde ifade edildi.

3.2.2. Nitrat ve Nitritin enzimatik ölçümü

Toplam nitrit ve nitrat düzeyi oksidatif stres düzeyini belirlemede kullanıldı. Nitrat düzeyi, kadmiyum redüksiyon metodunun modifiye şekli ile ölçüldü (148). Somogyi ayırıcı ile numuneler deproteinize edildikten sonra gliserin tampon içerisinde bakır kaplı kadmiyum ile nitrata indirgendi. İşlemler 9,7 ph' da 90 dk süresince karanlıkta bekletilerek yapıldı. Ayrıca nitrit üretimini saptamak için sulfanilamid ile N-naftiletilendiamin (NDA) solüsyonu ile inkübe edildi. Bu karışımın ve nitratin nitrite indirgenmesi absorbansı 545 nm dalga boyunda 20–60 dk süresince spektrofotometrede okundu. Sonuçlar toplam nitrit için nitrat+nitrit olarak hesaplandı ve $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edildi.

3.2.3. Glutasyon düzeyi ölçümü

Glutasyon peroksidaz enzimi hidrojen peroksit varlığında redükte GSH'nun okside glutatona (GSSG) yükseltgenmesini katalize eder. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. Doku glutasyon düzeyi antioksidan aktiviteyi değerlendirmek için araştırıldı. Ellman yöntemi kullanıldı (149).

Böbrek dokusundan hazırlanmış olan süpernatant fraksiyonları total glutatyon (GSH) analizi için kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol/gr}$ doku şeklinde hesaplandı.

3.3. Böbrek dokusunun patolojisinin değerlendirilmesi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında materyallerin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin değerlendirilmesi yapıldı. Böbrek materyalleri %10 'luk formolün içerisinde 24 saat fiske edilip parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan hazırlanan kesitler hematoksilen-eozin, mason trikrom ve immünohistokimyasal yöntemlerle boyandı. Hematoksilen eozin ve mason trikrom ile inflamasyon ve tübülointerstisyel fibrozis, immünohistokimyasal yöntemlerle de TGF- β 1 ve endotelin-1 ekspresyonları değerlendirildi.

3.3.1. Histolojik değerlendirme

%10 luk formalin içerisinde tespit edilmiş doku örnekleri rutin doku takibi sonrasında parafine gömülüp 5 mikron kalınlığında kesilerek hematoksilen eozin (HE) ile boyandı. HE boyalı kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Her örneğin kesitlerinde (12 adet alan 40X büyütmede) tubuler atrofi ve inflamasyon (lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu) değerlendirildi. Fibrozisi değerlendirmek için 5 mikron kalınlığındaki kesitler deparafinize edilerek masson trikrom boyası ile boyandı.

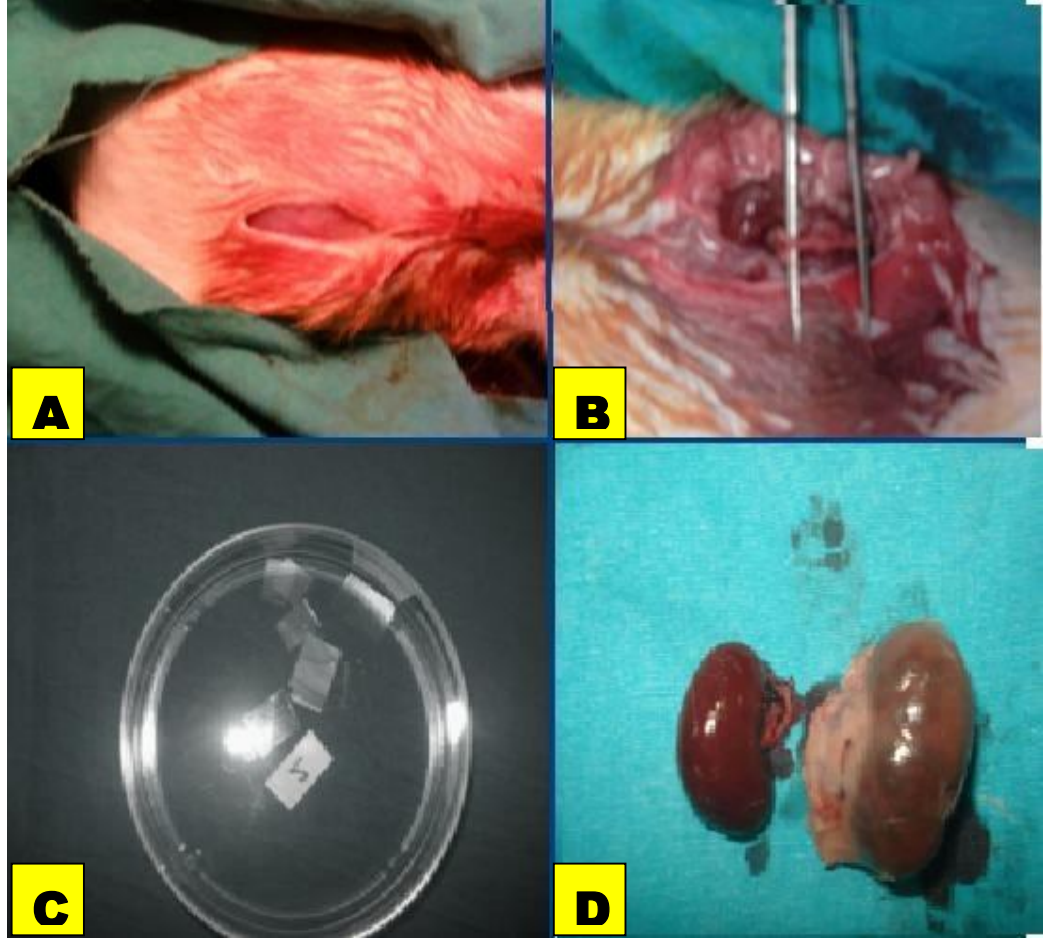
3.3.2. İmmünohistokimyasal yöntem ve değerlendirme

Formol ile fiske edilen kesitlerde TGF- β 1 ve Endotelin-1 ekspresyonunu göstermek için immünohistokimyasal boyama yapıldı. TGF- β 1 (Mouse monoclonal TGF beta receptor 1 antibody, Abcam) ve Endotelin-1 (Mouse monoclonal Endothelin 1 antibody, Abcam) antikoru kullanıldı. Poli-L-lisin kaplı lamalar kullanılarak hazırlanan kesitler 60°C'de bir saat kurutuldu. Sırasıyla 10'ar dakika ksilen ve alkol ile muamele edildi ve sonrasında distile su ile alkol uzaklaştırıldı. 20 dakika mikrodalga fırında kaynatıldı. 15 dakika mikrodalgadan çıkarıldıktan sonra oda ısısında soğutuldu. Fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandıktan sonra lamalar kurulandı. %3 hidrojen peroksit damlatıldı. 8 dk hidrojen peroksit bekletildi ve PBS ile yıkanıp kurulandı. Ultra

V blokta 5 dakika inkübe edildi. Lamlar akıtılıp kurulandı. Antikor damlatıldı ve 30 dk bekletildikten sonra PBS ile yıkama yapıldı. Daha sonra PBS ile yıkanan kesitler streptavidin peroksidaz ile yaklaşık 20 dk muamele edildi ve sonrasında PBS ile yıkandı. Kesitlere AEC kromogen damlatılıp 20 dakika bekletildikten sonra PBS ve sonrasında distile su ile yıkama yapıp hemotoksilen ile zıt boyama yapıldı. 4 dk beklendikten sonra lamlar çeşme suyu ile yıkandı. Distile suyu ile alındıktan sonra uygun kapama maddesi ile sulu kapama yapıldı. Kesitler korteks ve medüllada rastgele seçilen 20 bölgenin x400 büyütmede incelenmesiyle değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyanma dört evrede değerlendirildi; 0= boyanma olmaması, 1= az boyanma olması, II= noktasal boyanma olması, III= yaygın boyanma olması şeklinde evrelendi.

3.4. İstatistiksel analiz

Deney sonunda elde edilen veriler; SPSS paket programı (SPSS release 9.05; Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm verilerin ortalama değerleri ve standart hataları hesaplandı. Biyokimyasal olarak doku MDA, GSH ve NO düzeyleri, immünohistokimyasal olarak TGF- β 1 ve Endotelin-1 boyanma dereceleri Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ile test edildikten sonra gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar Bonferroni testi ile yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.



Resim 1A: Sol paramedian insizyonla batına girilmesi

Resim 1B: Sol böbrek ve üreter bulunarak kısmi üreter darlığı oluşturmak üzere hazırlanması

Resim 1C: EGF ve HGF emdirilmiş jelatin şeritler

Resim 1D: Sakrifikasyondan sonra bilateral böbreklerin görünümü, sol böbrekteki hidronefroz belirgin izlenmekte

4. BULGULAR

4.1. BİYOKİMYASAL BULGULAR

Grupların sol böbreklerinin ortalama GSH düzeylerinin karşılaştırılması:

UPJ ($1,11 \pm 0,23 \mu\text{mol /L}$), JEL ($1,01 \pm 0,05 \mu\text{mol /L}$) ve HGF ($1,04 \pm 0,08 \mu\text{mol /L}$) gruplarının ortalama GSH düzeyleri Kontrol grubunun GSH düzeyi ($1,37 \pm 0,17 \mu\text{mol /L}$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). EGF ($1,3 \pm 0,16 \mu\text{mol /L}$) ve EHGF ($1,46 \pm 0,17 \mu\text{mol /L}$) gruplarının ortalama GSH düzeyleri UPJ, JEL ve HGF gruplarının ortalama GSH düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$) (Grafik 1).

Grupların sağ böbreklerinin ortalama GSH düzeylerinin karşılaştırılması:

UPJ ($1,11 \pm 0,43 \mu\text{mol /L}$), JEL ($1,05 \pm 0,05 \mu\text{mol /L}$) ve HGF ($1,03 \pm 0,03 \mu\text{mol /L}$) gruplarının ortalama GSH düzeyleri Kontrol grubu ($1,33 \pm 0,16 \mu\text{mol /L}$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). EGF ($1,37 \pm 0,13 \mu\text{mol /L}$) ve EHGF ($1,43 \pm 0,18 \mu\text{mol /L}$) gruplarının ortalama GSH düzeyleri UPJ, JEL ve HGF ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$) (Grafik 1).

Grupların sol böbreklerinin ortalama MDA düzeylerinin karşılaştırılması:

Kontrol ($78 \pm 41 \text{ nmol /L}$) grubunun MDA düzeyi ile UPJ ($117 \pm 40 \text{ nmol /L}$) ve JEL ($134 \pm 31 \text{ nmol /L}$) gruplarının ortalama MDA düzeyleri karşılaştırıldığında Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). HGF ($109 \pm 35 \text{ nmol/L}$) ve EGF ($110 \pm 15 \text{ nmol/L}$)

gruplarının MDA düzeyleri UPJ ve JEL grubu ile karşılaştırıldığında, hafif derecede azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmadı ($p>0,05$). EGF ve HGF grubunun MDA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p<0,05$). EHGF (84 ± 40 nmol /L) grubunun MDA düzeyi Kontrol grubuna yakın ortalama değerlere sahip olup diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$) (Grafik 2).

Grupların sağ böbreklerinin ortalama MDA düzeylerinin karşılaştırılması:

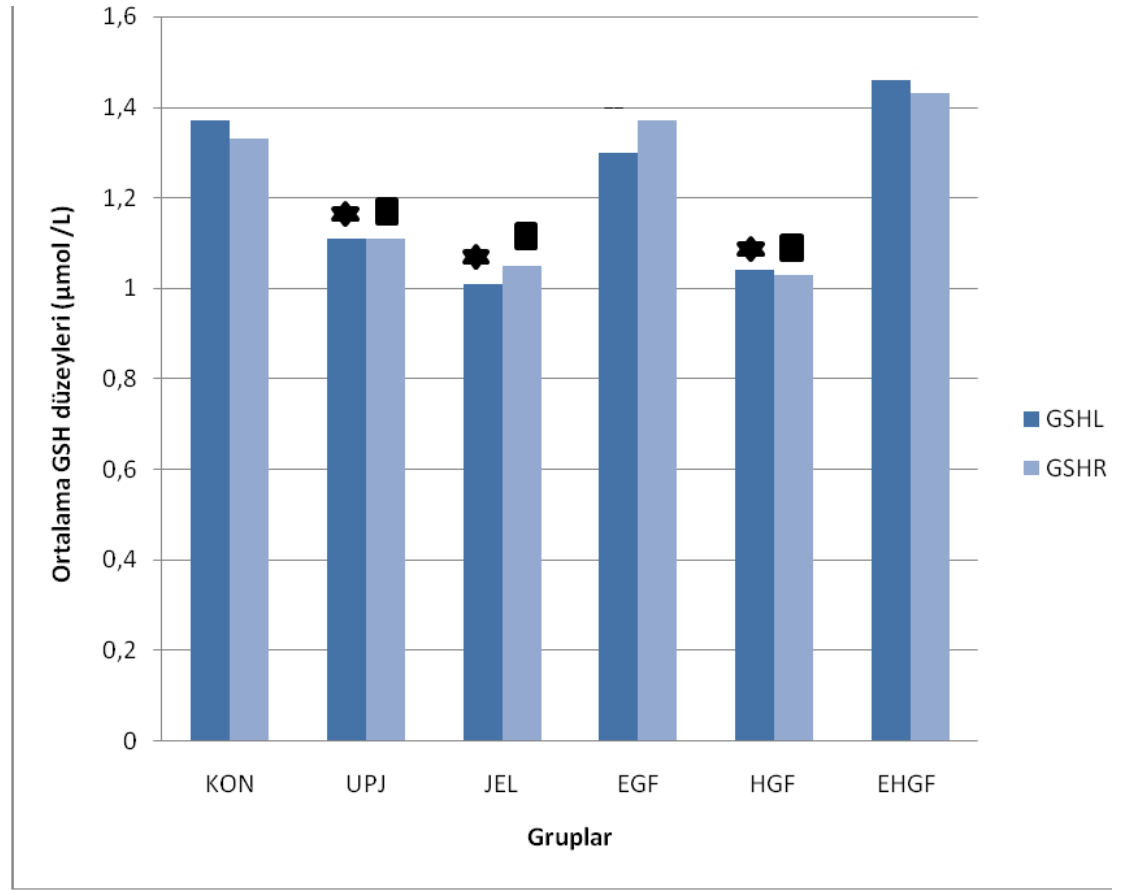
UPJ (136 ± 14 nmol /L) ve JEL (143 ± 34 nmol /L) gruplarının ortalama MDA düzeyleri Kontrol grubu (115 ± 8 nmol /L) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). EHGF (115 ± 15 nmol /L) grubunun ortalama MDA düzeyi Kontrol grubuna yakın ortalama değerlere sahip olup UPJ ve JEL grubunun ortalama MDA düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($p<0,05$) (Grafik 2).

Grupların sol böbreklerinin ortalama NO düzeylerinin karşılaştırılması:

UPJ ($8,4 \pm 1$ μ mol /dl), JEL ($7,9 \pm 1$ μ mol /dl) ve HGF ($7,6 \pm 0,9$ μ mol /dl) gruplarının NO düzeyi Kontrol grubu ($6,4 \pm 0,7$ μ mol /dl) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). EGF ($6,4 \pm 0,6$ μ mol /dl) ve EHGF ($6,8 \pm 0,6$ μ mol /dl) grubunun NO düzeyleri Kontrol grubuna yakın ortalama değerlere sahip olup UPJ, JEL ve HGF ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$) (Grafik 3).

Grupların sağ böbreklerinin ortalama NO düzeylerinin karşılaştırılması:

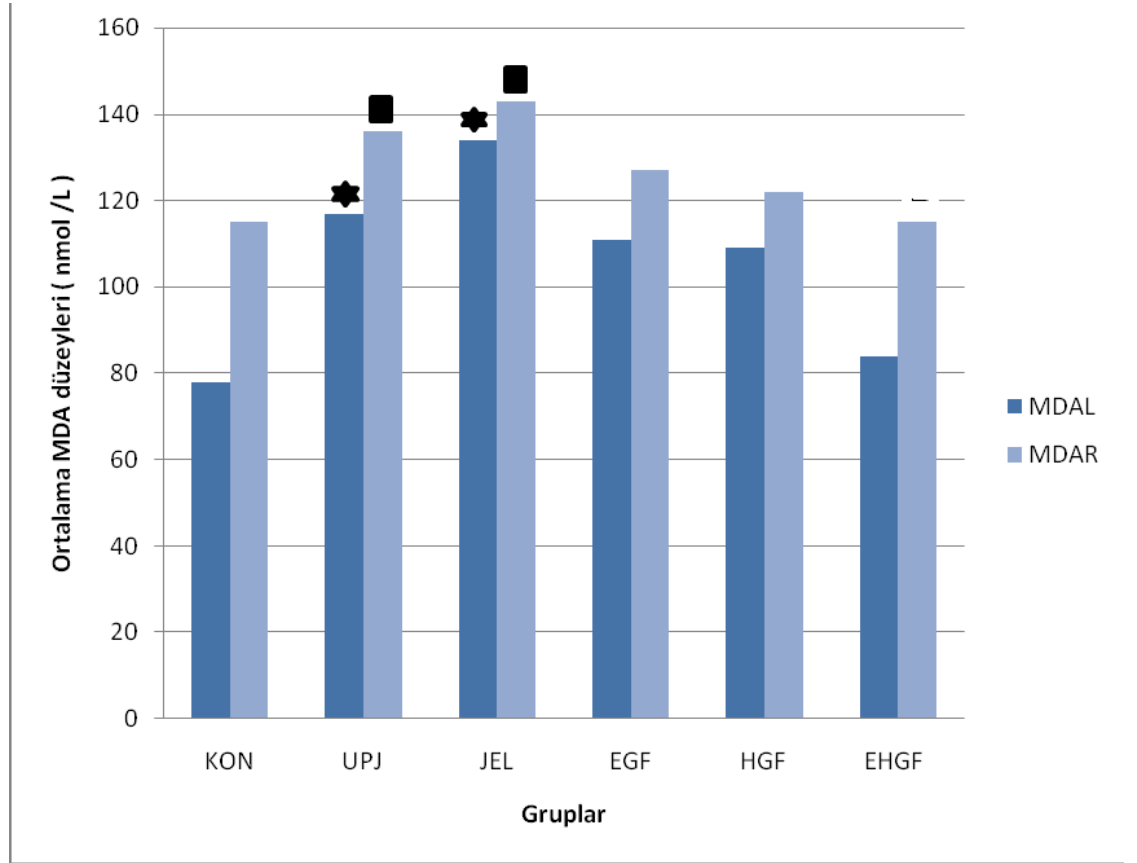
UPJ ($8,3 \pm 1$ μ mol /dl), JEL ($7,7 \pm 0,9$ μ mol /dl) ve HGF ($7,9 \pm 0,7$ μ mol /dl) gruplarının ortalama NO düzeyleri Kontrol grubu ($6,5 \pm 0,2$ μ mol /dl) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). EGF ($6,8 \pm 1$ μ mol /dl) ve EHGF ($6,4 \pm 2,5$ μ mol /dl) grubunun ortalama NO düzeyi UPJ, JEL ve HGF grubunun ortalama NO düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$) (Grafik 3).



Grafik 1. Grupların ortalama GSH düzeyleri

★ $p < 0,05$; Kontrol, EGF ve EHGF gruplarından anlamlı derecede düşük

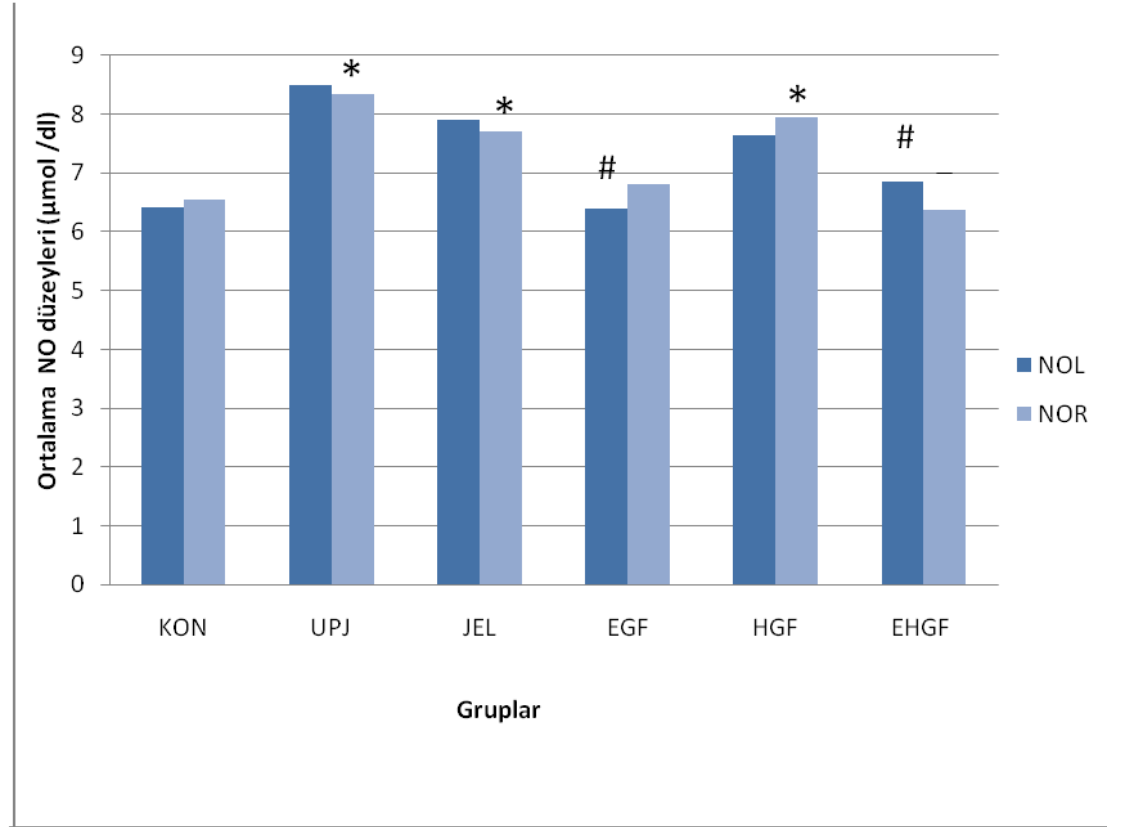
■ $p < 0,05$; Kontrol, EGF ve EHGF gruplarından anlamlı derecede düşük



Grafik 2. Grupların ortalama MDA düzeyleri

★ $p < 0,05$; Kontrol ve EHGF gruplarından anlamlı derecede yüksek

■ $p < 0,05$; Kontrol ve EHGF gruplarından anlamlı derecede yüksek



Grafik 3. Grupların ortalama NO düzeyleri

$p < 0,05$; UPJ, JEL ve HGF gruplarından anlamlı derecede düşük

* $p < 0,05$; Kontrol, EGF ve EHGF gruplarından anlamlı derecede yüksek

4.2. PATOLOJİK BULGULAR

Hemotoksilen eozin ve masson trikrom boyalarıyla yapılan değerlendirilmede kısmi UPD darlığı oluşturulan böbreklerde (UPJ ve Jelatin grubunda) özellikle periglomerüler ve peritübüler interstisyel bölgede orta derecede lökosit infiltrasyonu, fibrozis ve tübüler atrofi olduğu görüldü (Resim 2 A,B,E). HGF grubunda ise lökosit infiltrasyonu UPJ ve Jelatin gruplarına göre hafif azalmış olup, hafif derecede fibrozis izlendi ve tübüler atrofide belirgin fark izlenmedi (Resim 2 C,F). EGF ve EGF + HGF grubundaki böbreklerde ise UPJ grubuna kıyasla lökosit infiltrasyonu belirgin az olup hafif derecede fibrozis ve tübüler atrofi izlendi (Resim 2 D,G). Histolojik kesitlerde lökositlerin çoğunluğunu lenfositler oluşturmaktaydı.

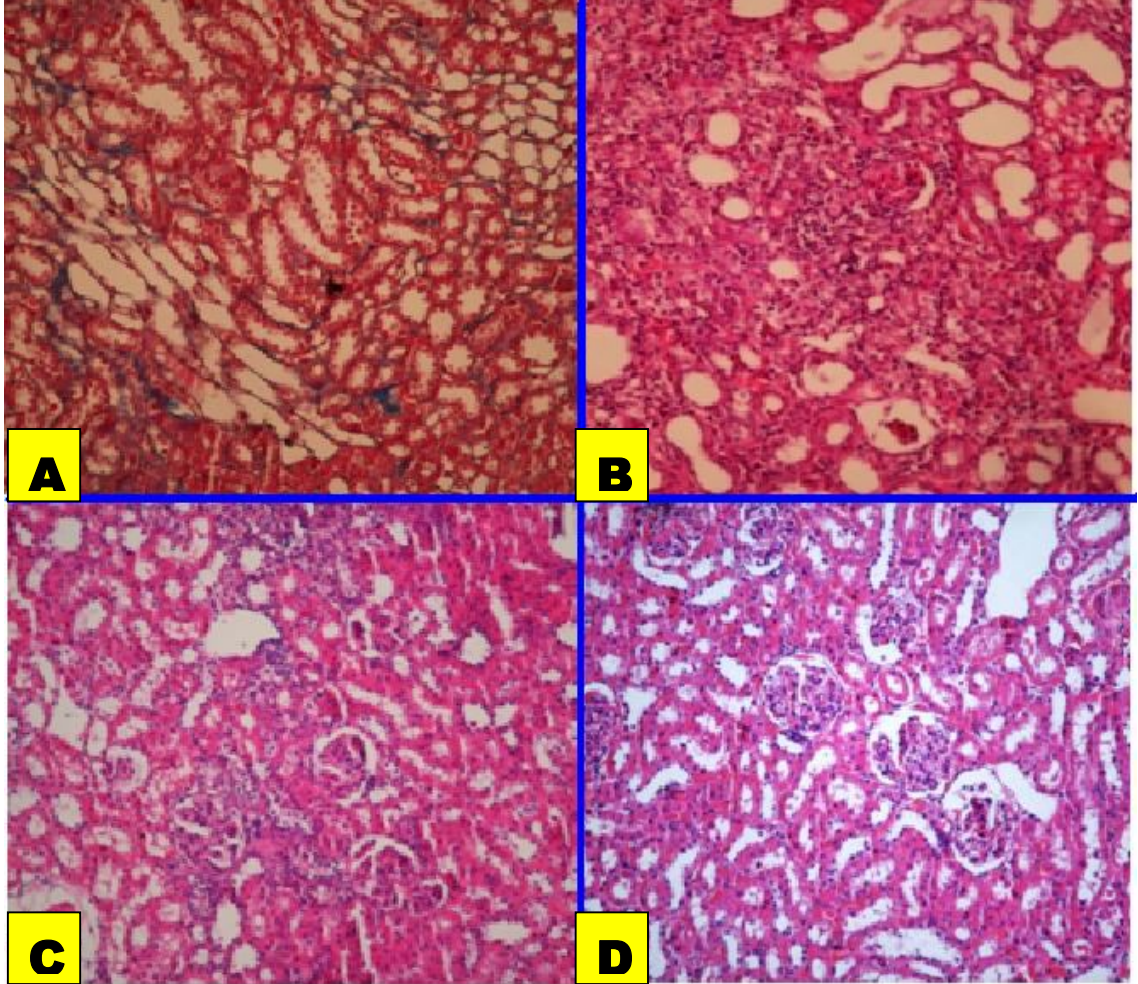
İmmünohistokimyasal yöntemle TGF- β 1 ve Endotelin-1 ekspresyonu değerlendirilmesinde; Sol böbreğin TGF- β 1 boyanmasında Kontrol grubunda hafif derecede (Evre I) boyanma olurken, UPJ ve jelatin grubunda şiddetli boyanma (Evre III) olmuştur. EGF ve EHGF grubunda ise hafif-orta düzeyde (Evre I,II) boyanma olmuştur. HGF grubunda orta derecede (Evre II) boyanma olmuştur. (Resim 3 A,B,C). UPJ ($2,75 \pm 0,46$), JEL ($2,75 \pm 0,46$) ve HGF ($1,87 \pm 0,64$) gruplarının sol böbreklerinin ortalama TGF- β 1 boyanma dereceleri Kontrol grubu ($1,12 \pm 0,35$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). EGF ($1,37 \pm 0,51$), HGF ($1,87 \pm 0,64$) ve EHGF ($1,5 \pm 0,53$) gruplarının sol böbreklerinin ortalama TGF- β 1 boyanma dereceleri UPJ ve JEL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$).

Sağ böbreğin TGF- β 1 boyanmasında Kontrol grubunda (Evre I), UPJ ve jelatin grubunda (Evre I-II), EGF grubunda (Evre II), HGF ve EHGF grubunda

(Evre II-III) boyanma saptandı. K ($1,25 \pm 0,46$), UPJ ($1,37 \pm 0,51$) ve JEL ($1,37 \pm 0,51$) ve UPJ ($1,36 \pm 0,55$) gruplarının sağ böbreklerinin ortalama TGF- β 1 boyanma dereceleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). EGF ($2,12 \pm 0,35$), HGF ($1,87 \pm 0,64$) ve EHGF ($1,5 \pm 0,53$) gruplarının sağ böbreklerinin ortalama TGF- β 1 boyanma dereceleri Kontrol, UPJ ve JEL grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sol böbreğin Endotelin-1 boyanmasında Kontrol grubunda hafif derecede (Evre I), UPJ ve Jelatin gruplarında ise şiddetli derecede (Evre III) boyanma olmuştur. EGF ve HGF gruplarında orta derecede (Evre II), EHGF grubunda ise hafif- orta derecede (Evre I-II) boyanma olmuştur (Resim 4 A,B,C,D). UPJ ($2,75 \pm 0,46$), JEL ($2,87 \pm 0,35$) ve HGF ($2,12 \pm 0,35$) gruplarının sol böbreklerinin ortalama Endotelin-1 boyanma dereceleri Kontrol ($1,12 \pm 0,35$) grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). EGF ($1,87 \pm 0,35$), HGF ($2,12 \pm 0,35$) ve EHGF ($1,37 \pm 0,51$) gruplarının sol böbreklerinin ortalama Endotelin-1 boyanma dereceleri UPJ ve JEL grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$).

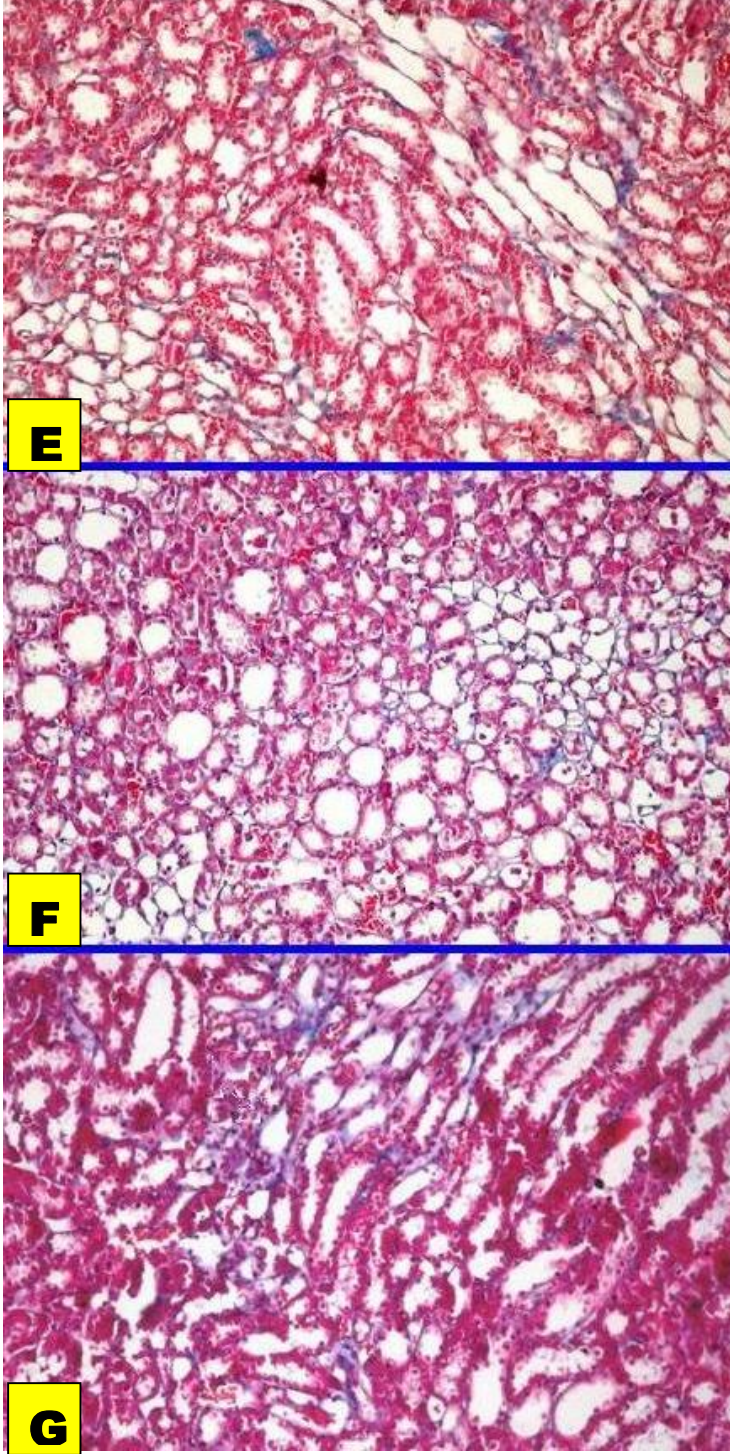
Sağ böbreğin Endotelin-1 boyanmasında Kontrol, UPJ ve Jelatin grubunda Evre I boyanma olurken, EGF, HGF ve EHGF gruplarında evre I-II boyanma olmuştur. UPJ ($1,12 \pm 0,35$) ve JEL (1 ± 0) gruplarının sağ böbreklerinin ortalama Endotelin-1 boyanma dereceleri Kontrol ($1,12 \pm 0,35$) grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). EGF ($1,62 \pm 0,51$), HGF ($1,75 \pm 0,46$) ve EHGF ($1,62 \pm 0,51$) gruplarının sağ böbreklerinin ortalama Endotelin-1 boyanma dereceleri UPJ ve JEL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).



Resim 2 A,B: UPB tıkanıklığı oluşturulan böbrekte (UPJ ve Jelatin) yaygın fibrozis (H&E x200)

Resim 2 C: UPB tıkanıklığı oluşturulup HGF tedavisi verilmiş böbrekte hafif azalmış olarak izlenen lökosit infiltrasyonu ve fibrozis (H&E x200)

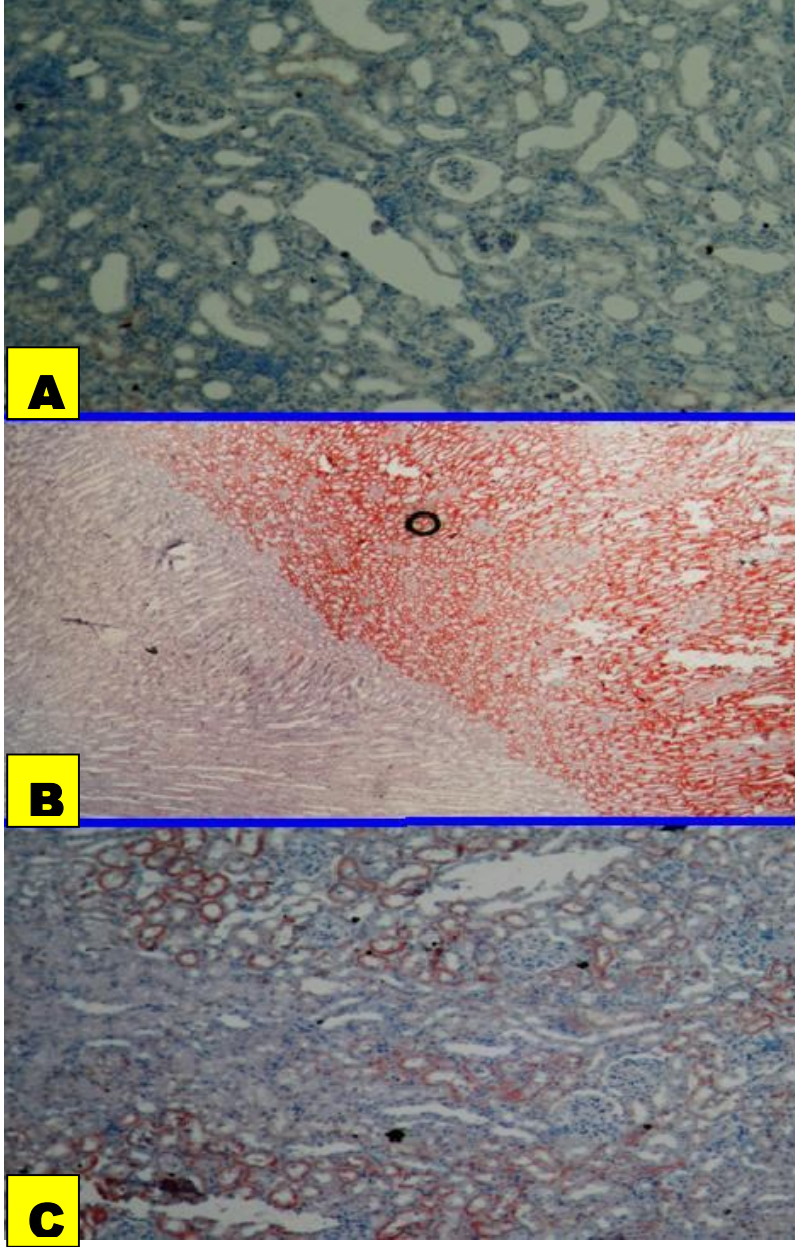
Resim 2 D: UPB tıkanıklığı oluşturulup EGF ve EGF +HGF tedavisi verilmiş böbrekte belirgin azalmış olarak izlenen lökosit infiltrasyonu, hafif derecede fibrozis ve tübüler atrofi (H&Ex200)



Resim 2 E: UPB tıkanıklığı oluşturulan böbrekte (UPJ ve Jelatin) yaygın fibrozis (Mason Trikrom x200)

Resim 2 F: UPB tıkanıklığı oluşturulup HGF tedavisi verilmiş böbrekte hafif derecede fibrozis (Mason Trikrom x200)

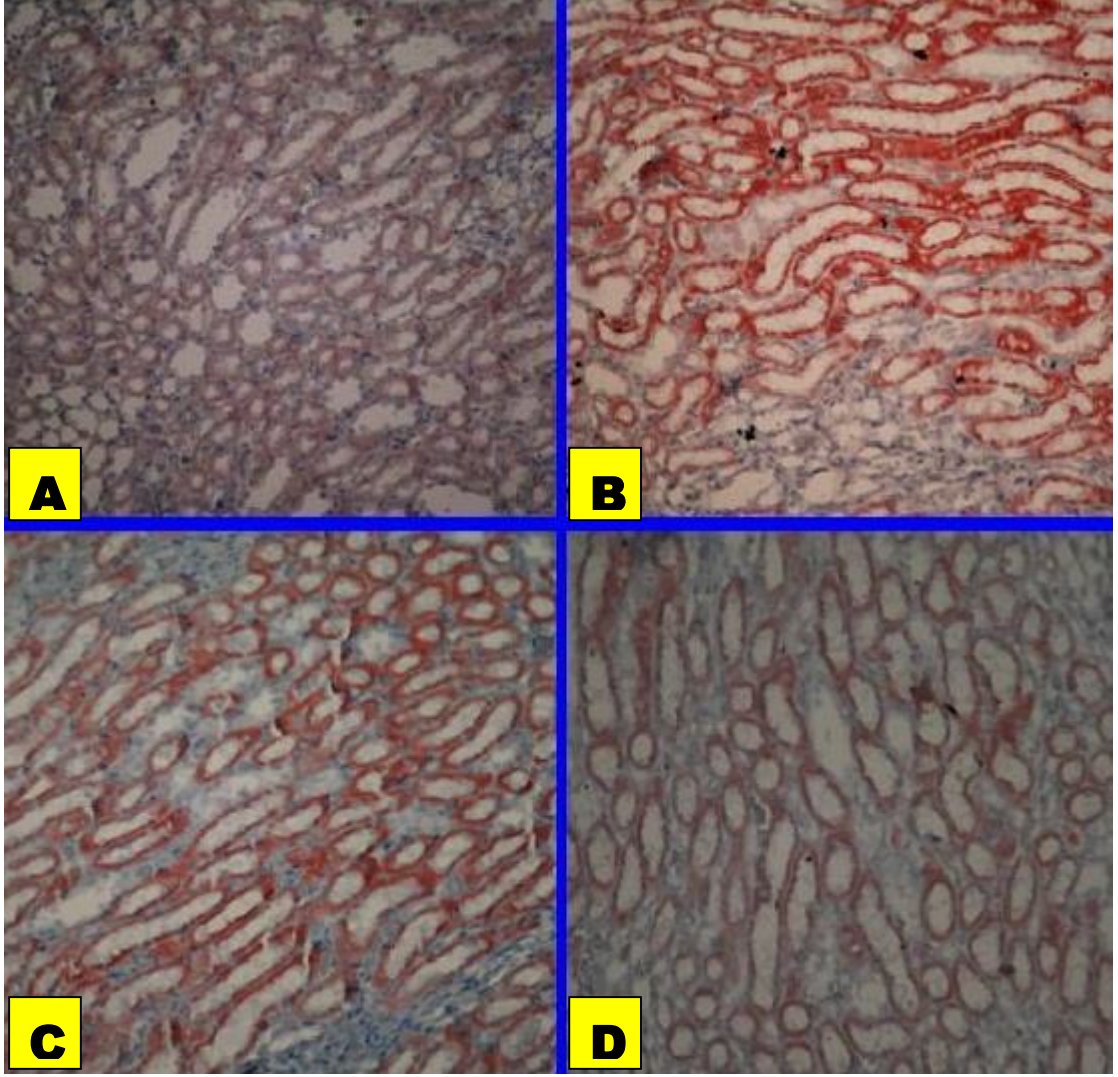
Resim 2 G: UPB tıkanıklığı oluşturulup EGF ve EGF +HGF tedavisi verilmiş böbrekte hafif derecede fibrozis (Mason Trikrom x200)



Resim 3 A: Kontrol grubunda immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilen TGF- β 1 boyanma (Evre I), (x100)

Resim 3 B: UPB tıkanıklığı oluşturulan böbrekte (UPJ ve Jelatin) proksimal tübül epitelinde TGF- β 1 boyanma (Evre III), (x100)

Resim 3 C: UPB tıkanıklığı oluşturulup EGF + EHGF tedavisi almış böbrekte proksimal tübül epitelinde TGF- β 1 boyanma (Evre I –II), (x100)

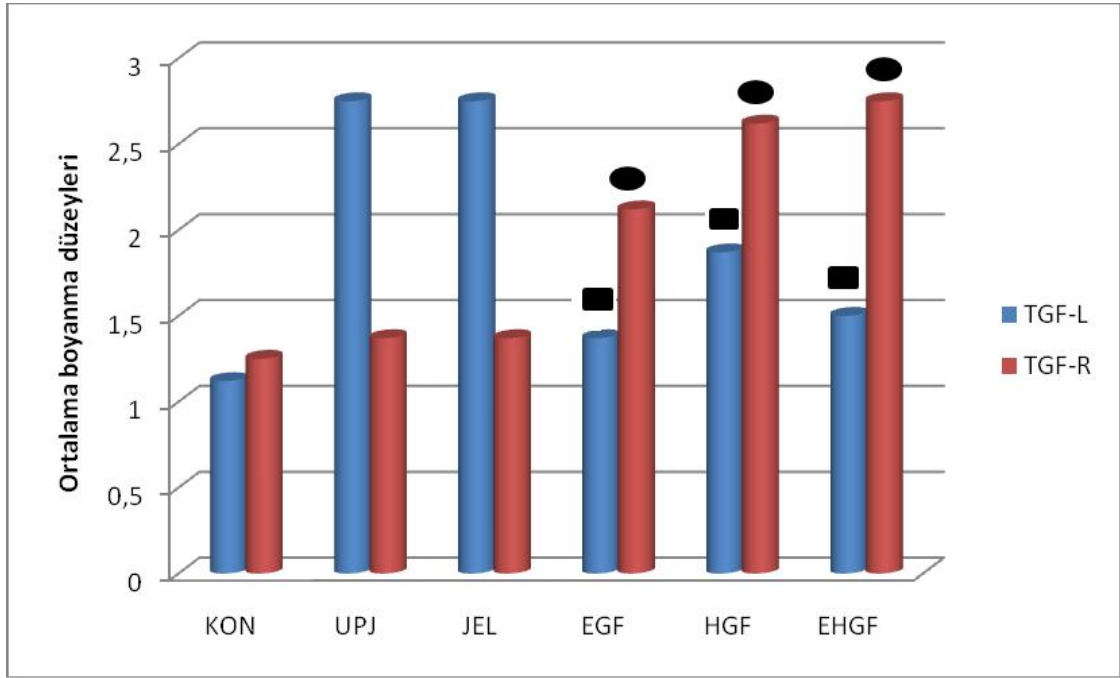


Resim 4 A: Kontrol grubunda immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilen Endotelin-1 boyanma (Evre I), (x200)

Resim 4 B: UPB tıkanıklığı yapılmış böbrekte (UPJ ve Jelatin) proksimal tübül epitelinde Endotelin-1 boyanma (evre III), (x200)

Resim 4 C: UPB tıkanıklığı oluşturulup EGF ve HGF tedavisi alan böbrekte proksimal tübül epitelinde Endotelin-1 boyanma (evre II), (x200)

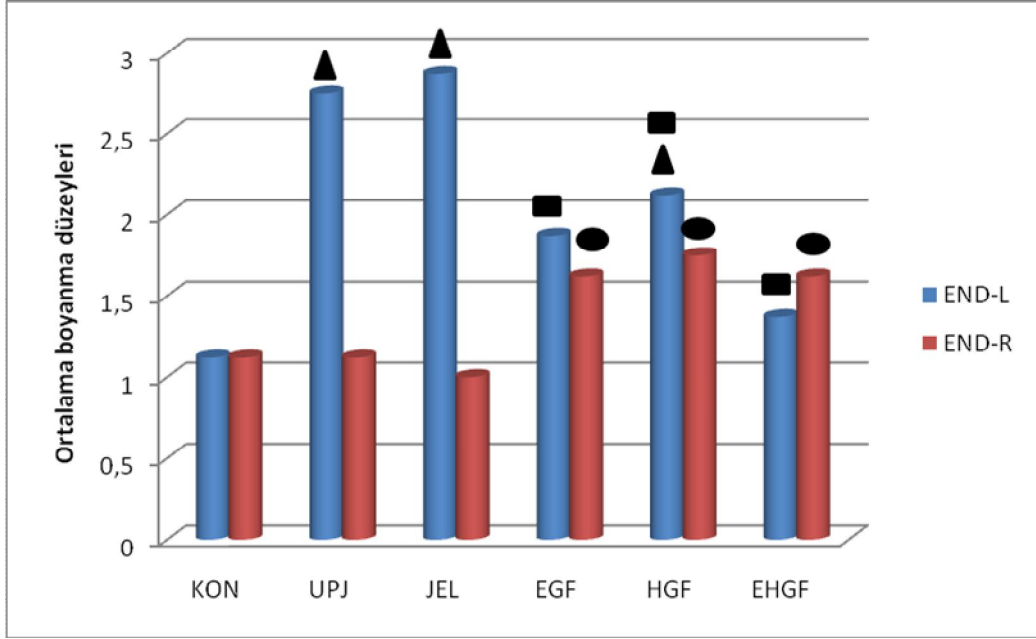
Resim 4 D: UPB tıkanıklığı oluşturulup EHGF tedavisi alan böbrekte proksimal tübül epitelinde Endotelin-1 boyanma (evre I -II), (x200)



Grafik 4. Grupların ortalama TGF β 1 boyanma düzeyleri

■ $p<0,05$; UPJ ve JEL gruplarından anlamlı derecede düşük

● $p<0,05$; Kontrol, UPJ ve JEL gruplarından anlamlı derecede yüksek



Grafik 5. Grupların ortalama Endotelin-1 boyanma düzeyleri

- ▲ $p < 0,05$; Kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek
- $p < 0,05$; UPJ ve JEL gruplarından anlamlı derecede düşük
- $p < 0,05$; Kontrol, UPJ ve JEL gruplarından anlamlı derecede yüksek

5. TARTIŞMA

Kronik UPB darlıkları pyeloplasti ile yüksek oranda başarıyla tedavi edilmesine rağmen hem hidronefrozun obstrüksiyona bağlı olup olmadığının belirlenmesinde hem de konservatif izlem yapılan hastaların takibinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Günümüzde antenatal tanı almış UPB darlığına bağlı hidronefrozların yaklaşık %23'ü pyeloplasti yapılmasını gerektirmektedir (120). Geri kalan hastalar ise antibiyotik profilaksisi altında izlenmektedir. İzlem sırasında UPB darlıkları ilerleyebilmekte, gerileyebilmekte veya intermitan hal alabilmektedir. Hastalığın bu belirsiz seyri nedeni ile böbrek fonksiyonlarının ve kanlanmasının korunması başlıca hedef olmalıdır.

Tıkanıklık nefropatisinde, interstisyel dokuda artan oksidatif stres ve oluşan serbest oksijen radikalleri inflamasyona neden olur. Oksidatif stres; renin anjiyotensin sistemini aktive eder, adhezyon moleküllerinin, kemotaktik ajanların ve sitokinlerin üretimini artırır (10,150). Tıkanıklık nefropatisinde renal hasarın gelişmesinde, periglomerüler ve interstisyel bölgelerde ortaya çıkan yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir. Bu hücre infiltrasyonunu, erken dönemde nötrofiller ve makrofajlar oluştururken geç dönemde ise T lenfositleri oluşturmaktadır. Bu infiltratif hücreler, interstisyel dokuda proliferasyon ve büyüme faktörleri (TGF- β_1) üretmektedirler (151-154). Biz çalışmamızda, klinikte karşılaşılan konjenital ve edinsel tıkanıklık nefropatilerini değerlendirmek için uygun bir model olan UPB kısmi tıkanıklık modelini seçtik. Çünkü bu hastalıklarda olan tıkanıklar genelde kısmi ve idrar akımını engelleyici niteliktedir. Kısmi tıkanıklık sonrası idrar

akımının engellenmesi ile oluşan genişleme ilk birkaç gün içinde papillalarda düzleşmeye ve nefronların proksimal tübüllerinde yavaşça atrofiye neden olur. Yedinci günde dilate toplayıcı kanallarda atrofi ve nekroz gelişir. 14. günde distal tübüllerde dilatasyon artar, proksimal tübül epitelinde atrofi gözlenir. 3. haftadan itibaren meduller kalınlıkta %50 azalma ve kortekste incelmeye meydana gelir, bu duruma glomerüllerde ve tübüllerde fibrozis eşlik eder (70). Bu nedenle tıkanıklık nefropatisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada üç haftalık UPB tıkanıklığı sonrasında böbrek hasarını ve tedavi ile hangi parametrelerin değişebileceğini öğrenmeyi amaçladık.

UPB tıkanıklığı yapılan böbrek parankimi atrofi bulgusu içermemesine rağmen parankim karşı taraftaki böbreğe göre azalmıştır. UPB tıkanıklık yapılan böbrekte glomerüler hacimde azalma, pelvis çapında artma, glomerüler skleroz, tübüller atrofi ve interstisyel fibrozis meydana gelir (71). İkinci ve arkadaşları UPD oluşturulan tavşanların karşı böbreklerini histopatolojik olarak değerlendirmişler ve karşı böbreğin kan akımında artma ve parankim hipertrofisi saptamışlardır (155).

Tıkanıklık nefropatisinin karakteristik histolojik bulgusu tübülointerstisyel fibrozistir (3). Son yıllarda yapılan çalışmalar, tübülointerstisyel fibrozisin gelişmesinde oksidatif stresin belirgin rolünün olduğunu göstermektedir (10). Çalışmamızda, antioksidan, anti-inflamatuar, apoptozisi önleyici ve hücre regenerasyonunda önemli etkileri olan EGF, HGF ve bu ikisinin birlikteliğinin tıkanıklık nefropatisinde oluşan doku hasarı üzerine iyileştirici etkilerinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Bu sebeple tıkanıklık nefropatisinde biyokimyasal olarak oksidatif stresin göstergesi olan MDA, NO ve GSH düzeylerini histopatolojik olarak ve immunohistokimyasal olarak da UPB tıkanıklığında oluşan doku hasarlanması, interstisyel fibrozis ve fonksiyon bozukluğu göstergesi olan endotelin-1 ve TGF- β_1 'in ekspresyonlarını değerlendirdik.

Bilindiği gibi MDA oluşan serbest oksijen radikallerinin iyi bir göstergesidir (156) MDA yükselmesi, serbest oksijen radikallerinin etkisi ile artmış lipid peroksidasyonunu gösterir. Lipid peroksidasyonu organik yapılar ve membranların fonksiyonları üzerine oluşturduğu zararlı etkilere bağlı olarak hücre ölümüne kadar ilerleyen değişiklikler oluşturur (156). Lipid

peroksidasyonun bir ürünü olan MDA doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (157).

NO, orijinal olarak potent bir vazodilatatör olmakla birlikte ayrıca nörotransmitter, immünomodülatör, sitotoksik etkili ve bu arada doku hasarı oluşturmeyen bir otakoid (opioid benzeri bir madde, histamin, bradikinin, angiotensin gibi lokal etkili hormon) olarak da görülmektedir. NO' in salınımının glomerüler mikrosirkülasyonda etkili olduğu bildirilmiştir (158). Yapılan çalışmaların da gösterdiği gibi; NO, dokularda toksik etkilere bağlı çeşitli fizyolojik ve önemli biyolojik etkilere sahiptir. NO dokulardan Nitrik oksit sentetaz enziminin L-Arginine'den sentezlenir. NO konjenital hidronefrozdaki tubuler hücre apoptozisi ve tubulointerstisyel fibroziste önemli rol oynar (159).

Serbest radikaller pek çok patolojik ve fizyolojik reaksiyonlar sırasında üretilen, bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektronu bulunan atom ya da moleküllerdir. Son yıllarda oldukça önem kazanan serbest oksijen radikalleri kanserden yaşlanmaya kadar pek çok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynamaktadır. Üreteral obstrüksiyonlar tümör, enfeksiyon, taş gibi nedenlerle oluşmakta ve hidronefroza sebep olmaktadır. Hidronefroz sonucu böbrekte iskemi oluşmakta, iskeminin de oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir. Üreteral obstrüksiyonların sebep olduğu hidronefrozlarda özellikle uzun süreli obstrüksiyonlarda oksidatif stres artmakta ve antioksidan savunma sistemleri disfonksiyonel hale gelebilmektedir ve GSH seviyesi de diğer antioksidanlar gibi düşmektedir. GSH güçlü bir antioksidan enzim olup, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH aktivitesi düşük olan makrofajlarda başlatılan solunum patlamasını takiben, hidrojen peroksit salınımının arttığı gösterilmiştir. Eritrositlerde de GSH oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (160,161).

TGF- β_1 , ekstrasellüler matriks için büyüme faktörüdür. Tıkanıklık nefropatisinde, yerel olarak infiltre olan makrofajlar ve renal interstisyel hücreler tarafından üretilmektedir (11,164). Tıkanıklık nefropatisinde tübülointerstisyel fibrozisin gelişmesinde anahtar rolü oynadığı gösterilmiştir. Tıkanıklık nefropatisinde, TGF- β_1 üretiminin ilk 24 saatte başladığı 7. günde

korteks ve medulla da belirgin arttığı 21. günde en üst düzeylere çıktığı gösterilmiştir (11). TGF- β_1 , renal interstisyumdaki fibroblastların, miyofibroblastlara dönüşmesini ve bu hücrelerden; fibronektin, kollajen ve proteoglikan sentezlenmesini sağlamaktadır (163,164).

Endotelin-1 çok potent bir endojen vazokonstriktif peptid olup anjiotensin II den 10 kat daha güçlüdür (165) ET-1'in UPB tıkanıklığı yapılmış böbrekte oluşan doku hasarlanması ve disfonksiyonuna yolaştığı görülmüştür (166). Kelleher ve arkadaşları (167) ET-1' in üst üriner sistem obstrüksiyonlarında preglomerüler arteriollerde stenoz gelişmesinde önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Ayrıca üreter ligasyonu sonrası yapılan çalışmada ilerleyici interstisyel fibrozisde de rol oynadığı sonucuna varılmıştır (168). Üreteral obstrüksiyon yapılmış ratlarda ET-1 reseptörü bloke edildiği zaman renal plazma kan akımı ve GFR deki azalma ile birlikte renal disfonksiyon oluşması da önlenmiştir (169).

Çalışmamızda UPB tıkanıklığı sonrasında, her iki böbrekte de oksidatif stresin geliştiğini, doku nitrat ve MDA düzeylerinin artmış olduğunu ve GSH düzeyinin azalmış olduğunu saptadık. MDA ve NO düzeylerindeki bu artışın nedeni serbest oksijen radikallerindeki artıştır. Obstrüksiyon gruplarındaki GSH düzeylerindeki azalmanın nedeni ise iskemi nedeniyle artan serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırmak için GSH ın tükenmesidir. GSH düzeyinin yüksek olması ortamdan temizlenecek toksik oksijen radikali olmadığını dolayısıyla doku hasarlanmasının az olduğunu gösterir. Hem obstrüksiyon oluşturaları hem de karşı böbrekler karşılaştırıldığında EGF tedavisi alan gruplarda GSH düzeylerinin obstrüksiyon gruplarından anlamlı derecede yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Benzer şekilde MDA düzeyi tedavi gruplarının hepsinde düşük olarak bulunmuştur. NO düzeyleri karşılaştırıldığında ise yine EGF tedavi gruplarında her iki böbrekte de NO düzeyleri HGF grubundan anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Biyokimyasal veriler incelendiğinde hem UPB tıkanıklığı olan böbrekte hem de karşı böbrekte EGF belirgin bir şekilde HGF den daha etkili şekilde böbrek hasarlanmasını azaltmıştır.

HGF hücre bölünmesinde ve doku rejenerasyonunda birçok fonksiyonu olduğu bilinen bir sitokindir (170,171). HGF birçok hücrede apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (172,173). Normal koşullarda vücudumuzda karaciğer,

böbrek ve dalaktan az miktarda HGF üretilmektedir. HGF ile yapılmış deneysel çalışmalarda obstrüktif nefropatide renal fibrozisi azalttığı, apoptozisi inhibe ederek tubuler hücre proliferasyonu arttırdığı, UPB tıkanıklığı modellerinde tubuler atrofi ve tubulointerstisyel fibrozisde de başlıca rol alan TGF- β_1 düzeyini azalttığı görülmüştür (174-177). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde HGF nin kısmi UPJ obstrüksiyonunda böbreği koruyucu etkisinin olduğu görülmüş ancak bu etki EGF ile karşılaştırıldığında EGFnin iyileştirici etkisinin yanında sönük kalmıştır. Literatürde UPB darlığında EGF ve HGF' nin etkilerinin karşılaştırıldığı ve birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkacak etkilerinin ne olacağı konusu ile ilgili de bir çalışma bulunmamaktadır.

EGF hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesinde ana rol üstlenen iyi bilinen polipeptid büyüme faktörüdür (178). Böbrek EGF üreten major organlardan biridir ve ürettiği EGF' nin renal büyüme, glomerüler hemodinami, renal metabolizma, tubuler transport ve eikosanoid sentezinin düzenlenmesinde önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Bunun da ötesinde EGF fetal hayatta renal hücre çoğalmasının düzenlenmesinde ve duktal sistemin epitelyal hücre döngüsünün devam etmesinde önemli bir role sahiptir. Bazı araştırmacılar renal hastalıklarda ve deneysel hidronefrozlarda EGF mRNA nın düştüğünü rapor etmişlerdir (179). Yapılan çalışmalarda eksojen EGF verilmesinin UPB tıkanıklığı sonrası gelişen tubuler apoptozisi ve tubuler dilatasyonu azalttığı ve TGF- β_1 düzeyini de azaltarak interstisyel fibrozisi azalttığı görülmüştür (180,181). Bizim çalışmamızda da EGF nin bu çalışmalara paralel olarak UPB tıkanıklığı yapılmış böbreklerde ve karşı böbrekte belirgin etkin olduğunu gördük.

Tıkanıklık nefropatisinde gelişen renal hasarın, periglomerüler ve interstisyel sahalardaki inflamatuvar hücre infiltrasyonundan dolayı olduğu gösterilmiştir (155). Bizim çalışmamızda da UPB tıkanıklığı sonrasında 21. günde hücre infiltrasyonunun belirgin olduğu görülmüş olup Hemotoksilen eozin ve Masson trikrom boyalarıyla yapılan değerlendirilmede tıkanıklık yapılan böbreklerde EGF verilen gruplarda EGF'nin HGF den daha etkin bir şekilde lökosit infiltrasyonu, fibrozis ve tübüler atrofiyi azalttığı izlenmiştir.

Çalışmamızda EGF, HGF ve EGF +HGF tedavilerinin UPB tıkanıklığı yapılmış böbrekte artmış olan TGF- β_1 düzeyini azalttığını saptadık. Ancak tek başına EGF tedavisinin TGF- β_1 düzeyini azaltmada HGF ve EGF + HGF

tedavisinden daha etkili olduğu saptanmıştır. Karşı böbrek incelendiğinde tüm tedavi verilen gruplarda TGF- β_1 düzeyi yüksek olarak bulunmuş olup bu yükseklik istatistiksel olarak da diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak bulunmuştur. Tıkanıklık nefropatisinde, TGF- β_1 ekspresyonu ilk 24 saatte başlar, 7. günde korteks ve medüllada belirgin artış olur, 21. günde en üst dzeyeyle çıkar (11). TGF- β_1 doku hasarı sonrası iyileşme süresince ana modülatör görevi yapar. Normalde doku iyileşmesi tamamlandığı zaman geribildirim olarak salınımı durur ancak bu salınım durmaz ise ekstraselüler matrix komponentleri birikir ve doku fibrozisi artar (182). TGF- β_1 sentezinin artması böbrekte kollojen birikimine neden olup skarlara yolaçar (183). Seseke ve arkadaşlarının çalışmasında hidronefrotik böbreklerde TGF- β_1 ekspresyonu yüksek iken karşı böbrek incelendiğinde kontrol grubuyla kıyaslandığında önemli bir fark izlenmemiştir (184). Bizim alışmamızda da Seseke ve arkadaşlarının çalışmasına paralel şekilde kontrol grubuyla tedavi verilmeyen grupların karşı böbreklerdeki TGF- β_1 ekspresyonu birbirine yakın olarak izlendi. Karşı böbreklerde EGF ve HGF tedavilerinin verilmesi ile TGF- β_1 düzeylerinin obstrüksiyon gruplarından daha yüksek olmasının nedeni obstrüksiyona, obstrüksiyon yapılan taraftaki böbreğin yanıtının daha çabuk başlaması, karşı böbreğe etki sresinin daha uzun olması, tedaviye karşı böbrek yanıtının gecikmesi ve TGF- β_1 ' in doku hasarını iyileştirme sürecinde artması şeklinde açıklayabiliriz. Obstrüksiyon tarafında 21. günde tedavi ile doku iyileşmesi tamamlanmış ve TGF- β_1 düzeyi azalmıştır. Ancak karşı böbrekte bu süreç geç başlamış olduğundan geç tamamlanacak dolayısı ile TGF- β_1 düzeyi 3. haftada henüz düşmemiş olacaktır. Ancak literatürde karşı böbreklerin tedavi verilerek değerlendirildiği bir deneysel çalışma olmadığından karşı böbreğin yanıtını bilemiyoruz. Bu nedenle daha uzun süreli çalışmalar planlanarak karşı böbreğin EGF ve HGF tedavisine yanıtı daha iyi değerlendirilebilir.

Çalışmamızda EGF, HGF ve EGF + HGF tedavisinin, UPB tıkanıklığı yapılmış böbrekte artmış olan Endotelin-1 düzeyini azalttığını saptadık. HGF, UPB tıkanıklığı yapılmış böbrekte kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu. Yani UPB tıkanıklığı yapılmış böbrekte EGF' nin Endotelin-1 düzeyini azaltmada HGF den daha etkin olduğu gözlendi. Karşı böbrek incelendiğinde tedavi verilen gruplarda Endotelin-1 düzeyi hafif yüksek

olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak UPJ ve Jelatin grubuyla karşılaştırıldığında bu yükseklik anlamlı idi.

Çalışmamız, tıkanıklık nefropatisinde gelişen doku hasarında EGF nin HGF ye göre daha fazla koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir. EGF+HGF' nin birlikte verilmesi anlamlı bir fark yaratmamıştır. Karşı böbreklerin de obstrüksiyondan etkilendiği saptanmıştır. Tedavi verilen gruplarda karşı böbreklerde hasarlanma daha az düzeyde olmuştur. Daha uzun süreli ve kapsamlı araştırmalar sonrasında kısmi UPB darlığı olan hastaların konservatif tedavileri sürecinde böbrek fonksiyonlarını korumak amacı ile özellikle EGF'nin kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızda kısmi üreter tıkanıklığı yapılan böbreklerde NO ve MDA düzeyleri artmış, GSH düzeyleri ise azalmıştır. Histopatolojik olarak ta biyokimyasal bulgulara paralel şekilde tübüler atrofi ve tübülointersitisyel fibrozisin obstrüksiyon gruplarında arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde immünohistokimyasal olarak TGF- β_1 ve Endotelin-1 boyanma derecesi obstrüksiyon gruplarında belirgin artmış olarak değerlendirilmiştir.
- 2- Kısmi obstrüksiyon oluşturulup EGF ve HGF tedavisi verilen grupların obstrüksiyon oluşturulan böbreklerinin MDA ve NO düzeyleri obstrüksiyon grupları ile karşılaştırıldığında, MDA ve NO düzeylerinin obstrüksiyon gruplarından daha düşük olduğu yani doku hasarlanmasının tedavi gruplarında daha az olduğu saptanmıştır. GSH düzeyleri karşılaştırıldığında ise HGF grubu haricinde EGF tedavisi alan gruplarda GSH düzeyi obstrüksiyon yapılan gruplardan daha yüksek olarak bulunmuştur. Biyokimyasal veriler değerlendirildiğinde tek başına HGF tedavisi alan grupta EGF tedavisi verilen gruplardan daha az düzeyde iyileşme olmuştur.
- 3- Karşı böbreklerin de obstrüksiyondan etkilendiği saptanmıştır. Tedavi verilen gruplarda karşı böbreklerde hasarlanma daha az düzeyde olmuştur.
- 4- Tedavi gruplarının histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında tübüler atrofi ve tübülointerstisyel fibrozis EGF verilen gruplarda belirgin olarak azalmıştır. Tek başına HGF tedavisi verilen grupta daha az düzeyde azalma olmuştur.
- 5- Tedavi gruplarının immünohistokimyasal olarak TGF- β_1 ve Endotelin-1 boyanma derecesi karşılaştırıldığında, EGF verilen

gruaplarda tek başına HGF tedavisi verilen gruptan daha fazla olmak üzere Endotelin-1 ve TGF- β 1 düzeyi azalmış olarak bulunmuştur. Karşı böbreklerde ise EGF ve HGF'nin Endotelin-1 ve TGF- β 1 düzeyini arttırdığı bulunmuştur.

- 6- Çalışmamızda kısmi UPB darlıklarında EGF tedavisinin daha fazla olmak üzere EGF ve HGF tedavisinin koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. EGF ve HGF tedavisinin birlikte verilmesinin tek başına EGF tedavisi verilmesinden daha fazla iyileştirici özelliği olmamasına rağmen, HGF'nin EGF ile kombine edilmesi doku hasarlanmasını tek başına HGF kullanımına göre azaltmıştır. Grupların biyokimyasal, histopatolojik ve immunohistokimyasal değerlendirilmeleri sonucunda kısmi UPB darlıklarında doku hasarlanmasını azaltıcı etkinin daha çokça EGF tedavisinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

Amaç: Tıkanıklık nefropatisi, idrar akımını engelleyen bir anormallik nedeniyle böbrekte meydana gelen hasardır. Çocukluk çağında üriner sistemin pek çok konjenital ve akkiz hastalığı tıkanıklık nefropatisine yolaçar. Cerrahi teknikler ile tıkanıklık ortadan kaldırılsa bile böbrek hasarı ilerleyici olabilmekte ve böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Tıkanıklık nefropatisinin karakteristik bulgusu tübülointersitisyel fibrozis olup, etyopatogeneizde oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar EGF ve HGF 'nin antioksidan, antifibrotik etkilerinin yanında immünomodülatör, antiapoptotik ve hücre koruyucu etkinliğinin olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın amacı tek taraflı UPB darlığı oluşturulan sıçanlarda EGF ve HGF'nin her iki böbrek üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 48 adet sıçan Kontrol, UPD, Jelatin, EGF, HGF ve EGF+HGF olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Jelatin şeritler ODTÜ Kimya AD tarafından deney gruplarına göre yüksüz jelatin şerit, 2 mikrogram EGF ve 2 mikrogram HGF emdirilmiş şeritler olacak şekilde hazırlandı.

Tek taraflı UPB darlığı, kılavuz tel üzerinden 7/0 prolene ile üreterin proksimalinin bağlanması yöntemi ile yapıldı. Jelatin şeritler obstrüksiyon oluşturduktan sonra her iki böbrek etrafına sarıldı. 3 haftalık deney süresi sonunda sıçanlar kurban edilerek her iki böbrek çıkarıldı. Alınan doku örneklerinde biyokimyasal olarak NO, MDA ve GSH düzeyleri, histopatolojik olarak H&E boyama ile tübüler atrofi ve masson trikrom boyama ile tübülointersitisyel fibrozis, immünohistokimyasal olarak ta Endotelin-1 ve TGF- β_1 boyanma derecesi karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak gruplar arasında fark

olup olmadığı Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar ise Bonferroni testi ile yapıldı.

Bulgular: Tedavi gruplarının MDA ve NO düzeyleri obstrüksiyon grubundan daha düşük, GSH düzeyi obstrüksiyon grubundan daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Biyokimyasal verilere göre EGF tedavisi HGF tedavisinden daha fazla iyileştirici etkiye sahiptir. Tedavi gruplarının histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında tübüler atrofi ve tübülointersitisel fibrozis EGF verilen gruplarda belirgin olarak azalmıştır ($p<0.05$). Tek başına HGF tedavisi verilen grupta daha az düzeyde azalma olmuştur. Tedavi gruplarının immünohistokimyasal olarak TGF- β_1 ve Endotelin-1 boyanma derecesi karşılaştırıldığında, EGF verilen gruplarda tek başına HGF tedavisi verilen gruptan daha fazla olmak üzere Endotelin-1 ve TGF- β_1 düzeyi azalmış olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Karşı böbrekte de EGF ve HGF'nin TGF- β_1 ve Endotelin-1 düzeylerini arttırdığı bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: EGF'nin tıkanıklık nefropatisinde gelişen doku hasarına karşı koruyucu etkisinin HGF'ye göre belirgin bir şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır. EGF+HGF'nin birlikte verilmesi tek başına EGF verilen grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yaratmamıştır. Hem obstrüksiyonun hem de tedavinin karşı böbrekleri de etkilediği gösterilmiştir.

Sonuç olarak; kısmi UPB darlıklarında EGF daha fazla olmak üzere EGF ve HGF'nin koruyucu etkisinin olduğu deneysel olarak gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: UPB darlığı, deneysel, EGF, HGF, NO, MDA, GSH, TGF- β_1 ve Endothelin -1

8.SUMMARY

Purpose: Obstructive nephropathy is the damage of the kidneys due to an abnormality of the urine outflow in the urinary tract. Many congenital and acquired diseases of urinary tract cause an obstructive nephropathy during childhood. Even though the urinary obstruction may be disappeared with surgical techniques kidney damage can be progressive and renal failure may occur. Tubulointerstitial fibrosis is the characteristic finding of the obstructive nephropathy and it has been demonstrated that oxidative stress have an important role in the ethiopathogenesis of the obstructive nephropathy. Clinical and experimental studies have demonstrated that EGF and HGF have an antioxidant, antifibrotic and cytoprotective effect, immunomodulator and antiapoptotic effects. The aim of this study was to investigate the effect of EGF and HGF on bilateral kidneys in the rats with unilateral ureteral obstruction.

Materials and Methods: 48 rats divided into 6 groups as Control, UPD, Gelatin, EGF, HGF and EGF + HGF groups. According to experiment groups, uncharged gelatin strips and, 2 micrograms HGF and 2 micrograms EGF absorbed gelatin strips were prepared by Middle East Technical University Department of Chemistry. Single-sided UPJ obstruction model was performed by the method of guidewire through the 7/0 prolene ligation. Strips of gelatin were wrapped around of both kidneys after unilateral ureteral obstruction. At the end of 3-week experimental period, the rats were sacrificed and both kidneys were removed. NO, MDA and GSH levels were measured biochemically. The tubular atrophy with H & E staining and tubulointersitital fibrosis with Masson trichrome staining were detected. Endothelin-1 and TGF- β 1 staining degree were detected immunohistochemically. Statistical analysis

were performed with the Kruskal-Wallis one-way analysis and binary comparisons between the groups with Bonferroni test.

Results: MDA and NO levels in the treatment groups were significantly lower than those of obstruction groups ($p<0.05$). GSH levels of treatment groups were significantly higher than those of obstruction groups ($p<0.05$). EGF had more improving effect than HGF treatment. When the histopathological findings were compared with other groups, tubulointerstitial fibrosis and tubular atrophy of the EGF groups were significantly decreased ($p<0.05$). TGF- β 1 and endothelin-1 staining degree of EGF treatment groups were found to be decreased when compared with those of HGF group ($p<0.05$). TGF- β 1 staining of contralateral kidney in the treatment groups was increased ($p<0.05$).

Conclusion: EGF showed more protective effect than HGF treatment against tissue damage in the unilateral obstructive nephropathy. EGF plus HGF did not create a significant difference compared to EGF alone. Our results show that both the obstruction and also the treatment lead to changes in contralateral kidney.

Our study showed that EGF was more protective effect against tissue damage in unilateral obstructive nephropathy than HGF treatment.

Key words: UPJ, obstruction, experimental, EGF, HGF, NO, MDA, GSH, TGF- β 1 and Endothelin -1

9.KAYNAKLAR

1. Klahr S. Pathophysiology of obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 1983; 2:414.
2. Foreman JW, Chan JCM. Chronic renal failure in infants and children. *J Pediatr.* 1988; 113:793.
3. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H. et al. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am J Nephrol.* 1987; 7:421.
4. Risdon RA, Sloper JC, De Wardener HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet.* 1968; 2:363.
5. Bohle A, Muller GA, Wehrmann M, et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int Suppl.* 1996; 54:2.
6. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, et al. Structural-functional correlations in renal disease. The correlations. *Hum Pathol.* 1970; 1:631.
7. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis.* 1995; 6:124.
8. Hsu CH, Kurtz TW, Rosenzweig J, et al. Intrarenal hemodynamics and ureteral pressure during ureteral obstruction. *Invest Urol.* 1977; 14:442.
9. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB. TGF-beta: regulation of extracellular matrix. *Kidney Int.* 1992; 3:557.

10. Kawada N, Moriyama T, Ando A, et al. Increased oxidative stress in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 1999; 3:1004.
11. Sutaria PM, Ohebshalom M, McCaffrey TA, et al. Transforming growth factor-beta receptor types I and II are expressed in renal tubules and are increased after chronic unilateral ureteral obstruction. *Life Sci.* 1998; 21:1965.
12. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein -7 and hepatocyte growth factor. *Kidney Int Suppl* 2003; 87:105.
13. Chevalier RL, Goyal S, Wolstenholme JT. Obstructive nephropathy in the neonatal rat is attenuated by epidermal growth factor. *Kidney Int* 1998; 54:38.
14. Wen JG, Wang GX, Chen Y, et al. Long-term EGF treatment partially prevents reduction of renal blood flow in response to neonatally induced partial unilateral ureteral obstruction. *Exp Nephrol* 2009; 111:e51.
15. Chevalier RL, Goyal S, Wolstenholme JT, et al. Obstructive nephropathy in the neonatal rat is attenuated by EGF. *Kidney Int* 1999; 54:38.
16. Nagatoya K, Moriyama T, Kawada N, et al. Y-27632 prevents tubulointerstitial fibrosis in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 2002; 61:1684.
17. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In *Smith's General Urology* (13th Edition). Tanagho, E.A., McAninch J.W. (Eds), Prentice-Hall International Inc. New Jersey, 1992, pp:17-19.
18. Mass R, Elfering S, Glaser T, et al. Deficient out-growth of the limb deformity mutation. *Dev Dyn.* 1994; 199:214.

19. Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A, et al. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. *J Urol*. 1991; 145:410.
20. Baker LA, Gomez RA. Embryonic development of the ureter: Acquisition of smooth muscle. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7:1593.
21. Matsuna T, Tokunaka S, Koyanagi T. Muscular development in the urinary tract. *J Urol*. 1984; 132:148.
22. Reddy PP, Mandell J. Prenatal diagnosis. *Urol Clin North Am*. 1998; 25 :171.
23. Davisson RL, Kim HS, Krege JH, et al. Complementation of reduced survival, hypotension and renal abnormalities in angiotensinogen deficient mice by the human renin and human angiotensinogen genes. *J Clin Invest*. 1997; 99:1258.
24. Cussen LJ. Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood . *Invest Urol*. 1967; 5:164.
25. Cussen LJ. The morphology of congenital dilatation of the ureter: Intrinsic ureteral lesions. *Aust NZJ Surg*. 1971; 41:185
26. Kabalin JN. Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. In *Campbell's Urology (7'th Edition)*. Walsh, PC., Retik A.B., Vaughan E.D.Jr., Wein A.J. (Eds) W.B.Saunders Co. Philadelphia, 1998; pp:69-88.
27. Ellis JH, Campo RP, Marx MV et al. Positional variation in the Whitaker test. *Radiology*. 1995; 197:253.
28. Maizels M, Stephens FD. Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: Anatomic, embryologic and clinical aspects. *J Urol*. 1980; 123:742.
29. Helin I, Persson PH. Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound. *Pediatrics*. 1986; 78:879.

30. Amar AD. Congenital hydronephrosis of lower segment in duplex kidney. *Urology*. 1976; 7:480.
31. Rickwood AMK. Urinary tract obstruction and dilatation in the newborn. In Lester J and Irving IM (eds) "Neonatal Surgery", Third edition, London, Butterworth&Co Ltd, 1990; pp:656.
32. Livera L, Brookfield DSK, Eggnitton JA, et al. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *J Br Med* 1989; 298:1421.
33. Mandell JB, Peters CA, Retik AB, et al. Structural genitourinary defects detected in utero. *Radiology* 1991; 178:193.
34. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, et al. Postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 1990; 144:584.
35. Koff SA, Campell KD. The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis Natural history of poorly functioning kidneys. *J Urol*. 1994; 152:593.
36. Duckett JW. When the operate on neonatal hydronephrosis. *Urology*, 1993; 42:617.
37. Reznik VM, Kaplan GW, Murphy JL, et al. Follow-up of infants with bilateral renal disease detected in utero. *Am.J Dis Child*. 1988; 142:453.
38. Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi Bas Boyun ve İç Organlar. Birinci baskı. Metu Pres, 1999; pp: 290-297.
39. Ross MH, Kaye G, Pawlina W(eds). Urinary system: Histology. 4.th edition. Lippincott Williams Wilkins, 2003; pp: 603-621.
40. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, et al. Böbrek ve üreterler: Skandalakis Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri. Birinci baskı. Basaklar AC (ed, Türkçe çeviri). Palme Yayıncılık, 2008; pp: 1289-1345.

41. Harrison RG. The Urogenital system: Cunningham's textbook of anatomy. Onikinci baskı. Romanes GJ (ed). Oxford University Pres, 1995; pp: 531-542.
42. Berne RM, Levy MN. Elements of renal function. In: Berne RM, Levy MN, eds. Principles of physiology. 3rd ed. Mosby, 2000; 408-421.
43. Bozdogan Ö. Bosaltım sistemi içinde: Bozdogan Ö, ed. Fizyoloji. 1. baskı. Ankara. Palme yayıncılık 2000; 291-298
44. Vander A, Sherman J, Luciano D. The kidneys and regulation of water and inorganic ions. In: Vander A, Sherman J, Luciano D, eds. Physiology. 8th ed. McGraw-Hill, 2001; 507-517.
45. Robillard JE, Guillery EN, Petershack JA. Renal function during fetal life. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. Pediatric nephrology. 4th ed. Lipincott Williams-Wilkins, 1999; 21-50.
46. Küpeli S, Küpeli B. Üriner obstrüksiyonlar. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (editörler), Temel Üroloji, Güneş Kitabevi, Ankara, 1998; 7:270.
47. Elder JS and Dahms B. Histologic renal parenchymal changes secondary to UPJ obstruction. J Urol, 1993; 149:640.
48. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. Am J Roentgenol, 1987; 148:959.
49. Snyder HM 3rd, Lebowitz RL, Colodny AH, et al. Ureteropelvic junction obstruction in children. Urol Clin North Am 1980; 7:273.
50. Atwell JD. Familial pelviureteric junction hydronephrosis and its association with a duplex pelvicaliceal system and vesicoureteric reflux. A family study. Br J Urol, 1985; 57:365.
51. Günsar C, Sencan A, Karaca Ceylan H, et al. Cerrahi tedavi uygulanan üreteropelvik bileske darlıkları: Bir yas üstü olgularda on yıllık deneyimimiz. Pediatrik Cerrahi Dergisi, 2002; 16:41.

52. Gosling JA and Dixon JS. Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A Histological and electron microscopic study. Br J Urol. 1978; 50:145.
53. Notley RG. Electron microscopy of the upper ureter and the pelviureteric junction. Br J Urol. 1968; 40:37.
54. Hana MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al. Ureteral structure and ultrastructure part II Congenital urteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. J Urol. 1976; 116:725.
55. Star NT, Maizels M, Chou P, et al. Microanatomy of and morphometry of the hydronephrotic "obstructed" renal pelvis in asymptomatic infants. J Urol. 1992; 148:519.
56. Anderson KR, Weiss RM. Physiology and evaluation of ureteropelvic junction obstruction. J Endourol. 1996; 10:87-91.
57. Elder JS, Stansbrey R, Dahms BB, et al. Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 1995; 154:719-722.
58. Krueger RP, Ash JM, Silver MM, et al. Primary hydronephrosis assesment of diuretic renography, pelvis perfusion pressure, operative findings, renal and ureteral histology. Urol Clin N Am 1980; 7:231.
59. Atwell JD. Familial pelviureteric junction hydronephrosis and its association with a duplex pelvicaliceal system and vesicoureteric reflux, a family study. Br J Urol. 1985; 57:365.
60. Basaklar AC. Konjenital üreteropelvik tıkanıklık: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Birinci baskı. Basaklar AC (ed). Palme Yayıncılık, 2006; pp:1259-1287.
61. Vaughan ED, Sorenson EJ, Gillenwater JY. The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion. Invest Urol. 1970; 8:78.

62. Baker LA, Gomez RA. Embryonic development of the ureter and bladder: Acquisition of smooth muscle. *J Urol.* 1998; 160:545.
63. Cussen LJ. Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. *Invest Urol.* 1967; 5:164.
64. Cussen LJ. The structure of the normal human ureter in infancy and childhood. A quantitative study of the muscular and elastic tissue. *Invest Urol.* 1967; 5:179.
65. Josephson S, Grossmann G. Partial ureteric obstruction in the pubescent rat, longterm effects on the renal morphology. *Urol Int.* 1991; 47:126.
66. Josephson S, Lannergren K, Eklof AC. Partial ureteric obstruction in weanling rats. Long-term effects on renal function and arterial blood pressure. *Urol Int.* 1992; 48:384.
67. Chevalier RL, Kaiser DL. Chronic partial ureteral obstruction in the neonatal guinea pig influence of uninephrectomy on growth and hemodynamics. *Pediatr Res.* 1984; 18:1266.
68. Chevalier RL, Gomez RA, Jones CE. Developmental determinants of recovery after relief of partial ureteral obstruction. *Kidney Int.* 1988; 33:775.
69. Moody TE, Vaughn ED Jr, Gillenwater JY. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. *Invest Urol.* 1975; 13:246.
70. Küpeli S, Küpeli B. Üriner obstrüksiyonlar: Temel Üroloji. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (ed). Günes Kitabevi, 1998; pp:270.
71. Chevalier RL, Sturgill BC, Jones CE, et al. Morphologic correlates of renal growth arrest in neonatal partial ureteral obstruction. *Pediatr Res.* 1987; 21:338.

72. Murnaghan GF. The dynamics of the renal pelvis and ureter with reference to congenital hydronephrosis. *Br J Urol.* 1958; 30:321.
73. Nixon HH. Hydronephrosis in children: A clinical study of seventy-eight cases with special reference to the role of aberrant renal vessels, and the results of conservative operations. *Br J Urol.* 1975; 47:377.
74. Osathanondh V, Potter EL. Development of the kidney as shown by microdissection. *Arch Pathol.* 1963; 76:271.
75. Cussen LJ. The structure of the normal human ureter in infancy and childhood. A Quantitative study of the muscular and elastic tissue. *Invest Urol.* 1967; 5:179.
76. Hana MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al. Ureteral structure and ultrastructure part II Congenital urteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. *J Urol.* 1976; 116:725.
77. Star NT, Maizels M, Chou P, et al. Microanatomy of and morphometry of the hydronephrotic “obstructed” renal pelvis in asymptomatic infants. *J Urol.* 1992; 148:519.
78. Anderson KR, Weiss RM. Physiology and evaluation of ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol.* 1996; 10:87-91.
79. Blyth B, Snyder HM, Duckett JW. Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. *J Urol.* 1993; 149:693-698.
80. Ostling K. The genesis of hydronephrosis. *Acta Chir Scand.* 1942; 86:Suppl.72.
81. Fenger C. Operation for relief of the valve formation and stricture of the ureter in hydroor pyonephrosis. *JAMA.* 1894; 22:335.
82. Mering JH, Steel JR, Gittes RF. Congenital ureteral valves. *J Urol.* 1972; 107:737.
83. Fenger C. Operation for relief of the valve formation and stricture of the ureter in hydroor pyonephrosis. *JAMA.* 1894; 22:335.

84. Maizels M, Stephens FD. Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: Anatomic, embryologic, and clinical aspects. *J Urol.* 1980; 123:742.
85. Berger RM, Lebowitz JM, Carroll PA. Ureteral polyps presenting as ureteropelvic junction obstruction in children. *J Urol.* 1982; 128:805.
86. Macksood MJ, Roth DR, Chang CH, et al. Bening fibroepithelial polyps as a cause of intermittent ureteropelvic junction obstruction in a child: A case report and rewiev of the literature. *J Urol.* 1985; 134:951.
87. Stephens FD. Ureterovascular hydronephrosis and the aberrant renal vessels. *J Urol.* 1982; 128:984.
88. Johnston JH. The pathogenesis of hydronephrosis in children. *Br J Urol.* 1969; 41:724.
89. Mayo WJ. Relation of anomalous renal blood vessels to hydronephrosis. *JAMA.* 1909; 52:1383.
90. Ericson NO, Rudhe U, Livatidis A. Hydronephrosis associated with aberran renal vessels in infants and children. *Surgery.* 1961; 50:687.
91. Lower FC, Marshalls F. Ureteropelvic junction obstruction in adults. *Urology,* 1984; 23:331.
92. Lebowitz RL, Blickman JG. The coexistence of uretero-pelvic junction obstruction and reflux. *Am J Roentgenol.* 1983; 140:231.
93. Whitaker RH. Some observations and theories on the wide ureter and hydronephrosis. *Br J Urol.* 1975; 47:377.
94. Uson AC, Cox LA, Lattimer JK. Hydronephrosis in infants and children. Some clinical and pathological aspects. *JAMA.* 1968; 205:323.
95. Robson WJ, Rudy SM, Johnston JH. Pelviureteric obstruction in infancy. *J Pediatr Surg.* 1976; 11:57.
96. Lebowitz RL, Griscom NT. Neonatal hydronephrosis, 146 cases. *Radiol Clin North Am.* 1977; 15:49.

97. Williams DI, Kenawi MM. The prognosis pelviureteric obstruction in childhood: A review of 190 cases. *Eur Urol.* 1976; 2:57.
98. Foote JW, Blennerrhasset JB, Wingglesworth FW, et al. Observations on the ureteropelvic junction. *J Urol.* 1970; 104:252.
99. Brown T, Mandel J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of ultrasonography *AJR*, 1987; 148:959.
100. Amar AD. Congenital hydronephrosis of lower segment in duplex kidney. *Urology.* 1976; 7:480.
101. Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, et al. Lower pole ureteropelvic junction obstruction and incomplete duplication. *J Urol.* 1989; 41:896.
102. Uehling DT, Gilbert E, Chesney R. Urologic implications of the VATER association. *J Urol.* 1983; 129:352.
103. Williams DI, Karlaftis CM. Hydronephrosis due to pelviureteric obstruction in the newborn. *Br J Urol.* 1966; 38:138.
104. Kelalis PP, Culp OS, Sticker GB, et al. Ureteropelvic obstruction in children. Experiences with 109 cases. *J Urol.* 1971; 106:418.
105. Srynder HM, Lebowitz RL, Colodny AH, et al. Ureteropelvic junction obstruction in children. *Urol Clin North Am.* 1980; 7:273.
106. Johnston JH, Evans JP, Glassberg KI, et al. Pelvic hydronephrosis in children. A review of 219 personal cases. *J Urol.* 1977; 117:97.
107. Grosman IC, Cromie WJ, Wein AJ, et al. Renal hypertension secondary to ureteropelvic junction obstruction. *Urology*, 1981; 17:69.
108. Belman AB, Kropp KF, Simon NM. Renal pressure hypertension secondary to unilateral hydronephrosis. *N Eng J Med.* 1968; 278:1133.
109. Grignon A, Filialtraut D, Homsy Y, et al. Ureteroperlvic junction stenosis: Antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation and follow-up. *Radiology*, 1986; 160:649.

110. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol.* 1990; 144:584-587.
111. Imaji R, Dewan PA: Calyx to parenchyma ratio in pelvi-ureteric junction obstruction. *BJU Int* 2002; 89:73-77.
112. Tublin ME, Bude RO, Platt JF: The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *Am J Roentgenol* 2003; 180:885-892.
113. Brandell RA, Brock JW, Hamilton BD, et al. Unilateral hydronephrosis in infants: are measurements of contralateral renal length useful? *J Urol*, 1996; 156:188-189.
114. Webb JA: Ultrasonography and Doppler studies in the diagnosis of renal obstruction. *BJU Int.* 2000; 1:25-32.
115. Shokeir AA, Nijman RJ, El-Azab M, et al. Partial ureteric obstruction: A study of Doppler ultrasonography and diuretic renography in different grades and durations of obstruction. *Br J Urol.* 1996; 78:829-835.
116. DiSandro MJ, Kogan BA. Neonatal management. Role for early intervention. *Urol Clin North Am.* 1998; 25:187-197.
117. Gordon I, Dhillon HK, Gatanash H, Peters AM: Antenatal diagnosis of pelvic hydronephrosis: assessment of renal function and drainage as a guide to management. *J Nucl Med.* 1991; 32:1649-1654.
118. Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM, et al. Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of foetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol.* 1998; 30:535-541.
119. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology*, 1993; 187:157-160.
120. Fung LCT, Lakshmanan Y. Anomalies of the renal collecting system: Ureteropelvic junction obstruction (pyelocaliectasis) and infundibular

stenosis: Clinical Pediatric Urology. Dördüncü baskı. Belman AB, King LR, Kramer SA (eds). Martin Dunitz, 2004; pp: 559-631.

121. Hemat RAS. Upper urinary tract system: Principles of Modern Urology. Hemat RAS (ed). Urotext, 2003; pp: 514-516.
122. Engelmyer E, van Goor H, Edwards DR, et al. Differential mRNA expression of renal cortical tissue inhibitor of metalloproteinase-1, -2, and -3 in experimental hydronephrosis. J Am Soc Nephrol. 1995; 5:1675-1683.
123. Morrissey JJ, Ishidoya S, McCracken R, et al. The effect of ACE inhibitors on the expression of matrix genes and the role of p53 and p21 (WAF1) in experimental renal fibrosis. Kidney Int Suppl. 1996; 54:83
124. Diamond JR, Ricardo SD, Klahr S: Mechanisms of interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Semin Nephrol. 1998; 18:594
125. Hewitson TD, Tait MG, Kelynack KJ, et al. Dipyridamole inhibits in vitro renal fibroblast proliferation and collagen synthesis. J Lab Clin Med. 2002; 140:199.
126. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, et al. Delayed treatment with enalapril halts tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy. Kidney int. 1996; 49:1110.
127. Fukuda K, Yoshitomi K, Yanagida T, et al. Quantification of TGF-beta1 mRNA along rat nephron in obstructive nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol. 2001; 281:F513.
128. Eddy AA: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 1996; 7:2495.
129. Miyajima A, Chen J, Lawrence C, et al. Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. Kidney Int. 2000; 58:2301.

130. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, et al. Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 1995; 47:1285.
131. Ricardo SD, Levinson ME, DeJoseph MR, et al. Expression of adhesion molecules in rat renal cortex during experimental hydronephrosis. *Kidney Int.* 1996; 50:2002.
132. Misseri R, Rink RC, Meldrum DR, et al. Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury. *J Surg Res.* 2004; 119:149.
133. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J. Biol Chem.* 1990; 265:7709.
134. Alemdaroglu C, Değim Z, Celebi N, et al. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns.* 2006; 32:319.
135. Steed, DL. Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 397.
136. Oakes DD, Sherck JP, Mark JB. Lye ingestion. Clinical patterns and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 83:194.
137. Jankowski J, Coghill G, Treaskis B, et al. Epidermal growth factor in the esophagus. *Gut* 1992; 33: 1448.
138. Gohda E, Nakamura S, Yamamoto I, et al. Hepatocyte growth factor—pleiotropic cytokine produced by human leukemia cells. *Leuk Lymphoma.* 1995; 19:197.
139. Wader KF, Fagerli UM, Holt RU, et al.. Elevated serum concentrations of activated hepatocyte growth factor activator in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2008; 81:380.
140. Seidel C, Borset M, Tureson I, et al. Elevated serum concentrations of hepatocyte growth factor in patients with multiple myeloma. *Blood.* 1998; 91:806.

141. Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2002; 116 :796.
142. Sezer O, Jakob C, Eucker J, et al. Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2001; 66:83.
143. Alexandrakis MG, Passam FH, Sfiridaki A, et al. Elevated serum concentration of hepatocyte growth factor in patients with multiple myeloma: correlation with markers of disease activity. *Am J Hematol.* 2003; 72:229.
144. Børset M, Hjorth-Hansen H, Seidel C, et al. Hepatocyte growth factor and its receptor c-met in multiple myeloma. *Blood.* 1996; 88:3998.
145. Tricot G, Fassas A. Multiple Myeloma and other plasma cell disorders. In Hoffman R, Benz JR EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mcglave P (editors). *Hematology Basic Principles and Practice.* Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA. 2005; 1501-1535.
146. Thornhill BA, Burt LE, Chen C, et al. Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: a new model of ureteropelvic junction obstruction. *Kidney Int.* 2005; 67:42-52.
147. Uchiyoma M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978; 36:271-278.
148. Cortas NK, Wakid NW. Determination of Inorganic Nitrate in Serum and Urine by a Kinetic Cadmium-Reduction Method *Clin Chem.* 1990; 36:1440.
149. Beutler E. Glutathione in red blood cell metabolism. *A Manual of Biochemical Methods,* 1975.

150. Moriyama T, Kawada N, Nagatoya K, et al. Fluvastatin suppresses oxidative stress and fibrosis in the interstitium of mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 2001; 59:2095.
151. Harris KP, Schreiner GF, Klahr S. Effect of leukocytes depletion on the function of the postobstructed kidney in the rat. *Kidney Int.* 1989; 36: 210.
152. Schreiner GF, Harris Kp, Purkerson ML, et al. Immunological aspects of acute ureteral obstruction: immune cell infiltrate in the kidney. *Kidney Int.* 1988; 34: 487.
153. Harris KP, Schreiner GF, Klahr S. Effect of leukocytes depletion on the function of the postobstructed kidney in the rat. *Kidney Int.* 1989; 36: 210.
154. Sun Y, Oberley LW. Redox regulation of transcriptional activators. *Free Radic Biol Med.* 1996; 21: 335.
155. Ekinçi S, Ciftçi AO, Atilla P, et al. UPJ obstruction causes histologic alterations in contralateral kidney. *J Pediatr Surg.* 2003; 38:1650.
156. Lee MC, El-Saka AL, Tulio Graziottin TM, et al. The effect of vascular endothelial growth factor on a rat model of traumatic arteriogenic erectile dysfunction. *J Urol* 2002; 167:761.
157. Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may hypoxia initiated angiogenesis. *Nature*, 1992; 359:843.
158. Gilligan MD, Panza JA, Crescence M, et al. Contribution of Endothelium-Derived Nitric Oxide to Exercise-Induced Vasodilation. *Circulation* 1994; 90:2853.
159. Barry Change, Roy Mathew, et al. Nitric Oxide in Obstructive Uropaty: Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *J Urol* 2002;168:1801.
160. Gürdal F, Ademoğlu E. *Biyokimya. Nobel Kitap Evi.* 2005; 746.

161. Onat T, Emerk K, Sönmez EY. İnsan biyokimyası. Palme yayıncılık Ankara 2002; 487.
162. Diamond JR, Kees-Folts D, Ding G, et al. Macrophages, monocyte chemoattractant peptide-1, and TGF-beta 1 in experimental hydronephrosis. *Am J Physiol.* 1994; 266; 926.
163. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994; 331:1286.
164. Sharma K, Ziyadeh FN. The transforming growth factor-beta system and the kidney. *Semin Nephrol.* 1993; 13: 116.
165. Moridaira K, Morrissey J, Fitzgerald M, et al. ACE inhibition increases expression of the ETB receptor in kidneys of mice with unilateral obstruction. *Am J Physiol.* 2003; 284:209.
166. Josephson S, Hemsén A. Renal tissue endothelin in long term complete ureteric obstruction in the young rat. *Urol Int.* 1994; 53:57.
167. Kelleher JP, Shah V, Godley ML, et al. Urinary endothelin 1 (ET1) in complete ureteric obstruction in the miniature pig. *Urol Res.* 1992; 20:63.
168. Feldman DL, Mogelsky TC, Chou M, et al. Enhanced expression of renal endothelin-converting enzyme-I and endothelin-A-receptor mRNA in rats with interstitial fibrosis following ureter ligation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 36:255.
169. Reyes AA, Klahr S. Renal function after release of ureteral obstruction: Role of endothelin and the renal artery endothelium. *Kidney Int.* 1992; 42:632.
170. Stracke S, Ernst F, Jehle DR, et al. Differentiating and proliferative effects of HGF in renal proximal tubular cells are mediated via different signaling pathway. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13:1398.
171. Gustavo A, Hoeflich A, Jehle PM. Hepatocyte growth factor in renal failure: Promise and reality. *Kidney Int.* 2000; 57:1426.

172. Fan S, Wang JA, Yuan RQ, et al. Scatter factor protects epithelial and carcinoma cells against apoptosis induced by DNA-damaging agents. *Oncogene*, 1998; 17:131.
173. Kosai K, Matsumoto K, Nagata S, et al: Abrogation of Fas-induced fulminant hepatic failure in mice by hepatocyte growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 244:683.
174. Gao X, Mae H, Ayabe N, et al: Hepatocyte growth factor gene therapy retards the progression of chronic obstructive nephropathy *Kidney Int*. 2002; 62:1238.
175. Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor suppresses interstitial fibrosis in a mouse model of obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 2001; 59:1304.
176. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor *Kidney Int*. 2003; 64:105
177. Yang J, Liu Y. Delayed administration of hepatocyte growth factor reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 284: 349.
178. Boonstra J. Growth factor-induced signal transduction in adherent mammalian cells is sensitive to gravity. *Faseb J*. 1999; 13:35.
179. Bartoli B, Gesualdo L, Paradies G, et al. Renal expression of monocyte chemotactic protein-1 and epidermal growth factor in children with obstructive hydronephrosis. *J Pediatr Surg*. 2000; 35:569.
180. Kiley SC, Thornhill BA, Belyea BC, et al. Epidermal growth factor potentiates renal cell death in hydronephrotic neonatal mice, but cell survival in rats. *Kidney Int*. 2005; 68:504
181. Chevalier RL, Goyal S, Wolstenholme JT, et al. Obstructive nephropathy in the neonatal rat is attenuated by epidermal growth factor. *Kidney Int*. 1998; 54:38.

182. Basile DP. The transforming growth factor β system in kidney disease and repair: Recent progress and future directions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999; 8:21.
183. Cotton SA, Gbadegesin RA, Williams S, et al. Role of TGF- β_1 , in renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Kidney Int*. 2002; 61:61.
184. Seseke F, Thelen P, Hemmerlein B, et al. Histologic and molecular evidence of obstructive uropathy in rats with hereditary congenital hydronephrosis. *Urol Res*. 2000; 28:104.

10. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ ETİK KURUL İZİN BELGESİ

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI



Toplantı Tarihi : 08.02.2010
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2010/07
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyu : Wistar Albino
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti: Erkek veya Dişi
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 46
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı : 0-1yaş
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Ağırlığı : 150-250 gr

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Sema UĞURALP'ın yürüttüğü olduğu "Kısmi üreteropelvik bölge obstrüksiyonunda deneysel olarak EGF ve HGF nin böbrek hasarını önleyici etkilerinin araştırılması" isimli 2010/07 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Yusuf TÜRKÖZ
Başkan

Doç.Dr.Nigal VARDI
Başkan Yard.

Prof.Dr. Yunus KARAKOÇ
Raportör

Prof.Dr. Ahmet KIZILAY
Üye

Doç.Dr.Abdurrahman KARAMAN
Üye

Yrd.Doç.Dr.M.Arif ALADAĞ
Üye

Vetr.Hek.M.Zafer BOZDAĞ
Üye

Bekir ÜNAL
Sivil Üye

Zafer KIRÇUVAL
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

