

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEK TARAFLI ÜRETEROPELVİK DARLIK
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ENALAPRİL'İN
RENAL REZİSTİF İNDEKS, İDRAR
ELEKTROLİTLERİ VE BÖBREK DOKUSU TGF β -1
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SÜLEYMAN CÜNEYT KARAKUŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ZAFER TÜRKYILMAZ

ANKARA-2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEK TARAFLI ÜRETEROPELVİK DARLIK
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ENALAPRİL'İN
RENAL REZİSTİF İNDEKS, İDRAR
ELEKTROLİTLERİ VE BÖBREK DOKUSU TGF β -1
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SÜLEYMAN CÜNEYT KARAKUŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ZAFER TÜRKYILMAZ

ANKARA-2008

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Embriyoloji.....	3
Anatomi.....	4
Fizyoloji.....	7
Antenatal Hidronefroz.....	15
Üreteropelvik Bileşke Tıkanıklığı.....	15
Transforming Growth Faktör- β_1 (TGF- β_1).....	24
Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi ve Enalapril.....	26
GEREÇ ve YÖNTEM	30
BULGULAR	42
TARTIŞMA	48
ÖZET	53
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

UP: üreteropelvik

TGF- β_1 : transforming growth
faktör- β_1

GFR: glomerüler filtrasyon hızı

ADH: antidiüretik hormon

BKA: böbrek kan akımı

Ang II: anjiotensin II

AQP: akuaporin

İYE: idrar yolu enfeksiyonu

USG: ultrasonografi

ARI: arteriyel rezistif indeks

IVP: intravenöz pyelografi

VUR: vezikoüreteral reflü

ECM: ekstrasellüler matriks

MMP: matriks metalloproteinaz

MPDI: metalloproteinaz doku

inhibitörleri

TNF- α : tümör nekrozis faktör- α

IL-1: interlökin-1

RAS: renin-anjiotensin-aldosteron
sistemi

AT-1R: AT-1 reseptörü

AT-2R: AT-2 reseptörü

ARB: Anjiotensin reseptör
blokerleri

ACEİ: Anjiotensin konverting
enzim inhibitörleri

Ort $\pm$ SS: ortalama değer $\pm$
standart sapma

GİRİŞ

Üreteropelvik(UP) bileşke tıkanıklığı, idrarın pelvisden üretere geçişinin anatomik veya fonksiyonel sebeplerle engellenmesidir. UP tıkanıklık çocukluk çağı hidronefrozlarının en sık sebebidir ve 1250 canlı doğumda bir görülür.

Antenatal tanı almış hidronefrotik böbreklerin izleminde kullanılan görüntüleme yöntemlerinden birisi olan abdominal ultrasonografide, hidronefrozun her ölçümde biraz daha artmış olması ve karşı böbreğin normalden daha hızlı büyümesi (kompansatuar hipertrofi) UP tıkanıklık lehinde bulgular olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda arteriyel rezistif indeksin hidronefrozun obstrüktif olup olmadığının tanımlanmasında kullanılabileceği bildirilmektedir. Sağlıklı bireylerde normal değerler 0.57-0.64 arasındadır. Obstrüktif üropatilerde daha yüksek değerler elde edilir. Ayrıca sıçanlarda daha önce arteriyel rezistif indeks değerlendirmeleri yapılmamıştır. Bu çalışma ile ölçümü yapılacak arteriyel rezistif indeks değerleri sağlıklı sıçan popülasyonu için bir temel oluşturacaktır.

UP bileşke tıkanıklıklarında özellikle renal tübüler hasar meydana gelmektedir. Renal tübüler fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak proksimal ve distal tübüller ile toplayıcı kanallarda idrarın konsantre edilmesini sağlayan akuaporinlerin, sodyum ve üre taşıyıcı proteinlerin sayılarının azaldığı gösterilmiştir. Obstrüktif üropatinin tanısında ultrasonografi, sintigrafik çalışmalar, intravenöz pyelografi ve magnetik rezonans ürografi gibi değişik inceleme yöntemleri kullanılmakla birlikte, idrar elektrolit düzeylerinin ölçülmesi rutin olarak kullanıma girmemiştir.

Obstrüktif renal hasarın en önemli öğelerinden birini oluşturan ve renal fonksiyon bozukluğuna neden olan tübülointerstisyel fibrozis oluşumunda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve bu sistemle ilişkili olan transforming growth faktör- β_1 (TGF- β_1)'in rolü olduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin II'nin UP bileşke tıkanıklığında TGF- β_1 ekspresyonunu

artırdığı, anjiotensin konverting enzim veya anjiotensin II reseptör inhibisyonunun ise TGF- β_1 ekspresyonunu, dolayısıyla da tübülointerstisyel fibrozisi azalttığı bildirilmektedir.

Enalapril obstrüktif üropatide interstisyel fibrozisi azalttığı düşünülen bir anjiotensin konverting enzim inhibitörüdür. Bu ilacın fibrotik değişiklikler üzerine etkileri bildirilmiş olmasına karşın idrar elektrolit düzeylerine ve intrarenal kan akımının yeniden düzenlenmesi üzerine etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmada amaç, arteriyel rezistif indeks ölçümleri ile enalapril tedavisinin renal kan akımını yeniden düzenleyici etkisini araştırmaktır. Ayrıca idrarda sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfat ve magnezyum düzeyleri ölçülerek tek taraflı kronik UP darlık tanısında rutin olarak kullanılıp kullanılamayacakları ve enalaprilin bu elektrolitlerin düzeylerine etkisi değerlendirilecektir. Aynı zamanda; UP tıkanıklığa böbrek dokusundaki mRNA TGF- β_1 ekspresyon cevabı, enalaprilin bu cevaba etkisi ve dolayısıyla tübülointerstisyel fibrozis oluşumunu engelleyip engellemediği gözden geçirilecektir.

GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ

Ürogenital sistem büyük ölçüde embriyonun dorsal vücut duvarı boyunca yerleşen intermediyer mezoderm plağından gelişir. İnsanlarda üriner sistem, intrauterin yaşam boyunca nefrojenik kord üzerinde kranialden kaudale birbirinden farklı üç sistem tarafından oluşturulur⁶⁷. Bu sistemlerden birincisi olan pronefroz, rudimenter ve işlevsizdir. İkinci sistem olan mezonefrozun ise intrauterin yaşamın erken evrelerinde kısa bir süre işlev gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte mezonefrik (Wolffian) kanaldan ayrılarak üçüncü ve son sistem olan metanefrozu farklanması için uyaran üreter tomurcuğu insan üriner sisteminin gelişiminde kilit bir öneme sahiptir. İntrauterin 5. haftada belirmiş olan metanefrik doku da üreter tomurcuğunu uyarır. Bu karşılıklı etkileşim sonucunda üreter tomurcuğundan toplayıcı sistem (üreter, renal pelvis, major ve minör kaliksler ve toplayıcı tübüller) gelişirken, yeni oluşan her bir toplayıcı tübülü örten metanefrik doku şapkasından ise boşaltım birimleri (nefronlar) oluşur. Yirminci haftada toplayıcı sistemin tamamı ve nefronların 1/3'ü mevcuttur. Nefrogenezis 34-36. haftaya kadar devam eder. Doğumda yenidoğan böbrekleri erişkinlerdeki gibi toplam 2 milyon nefron içermesine rağmen erişkinlerin ancak %17'si kadar hücreye sahiptirler⁶⁷.

Başlangıçta pelviste yer alan kalıcı böbrekler, 9-12. haftalar arasında yükselerek normal seviyelerine yerleşirler. Bu yükseliş sırasında böbrek, aortanın gittikçe daha yukarı kesimlerinden aldığı arterler yoluyla beslenmesini sürdürürken aşağıda kalan arterler genellikle kaybolurlar. Aynı anda mediale doğru 90° dönen böbrek, öne bakan pelvisinin mediale bakmasına neden olur⁶⁷.

Gestasyonun 6. haftasında solid bir kordon halinde olan üreterin, daha sonra orta kesimlerden başlayarak her iki uca doğru devam eden tıkanma ve rekanalizasyon evrelerinden geçtiği düşünülmektedir. UP ve üreterovezikal bileşkeler rekanalizasyonun en son ulaştığı segmentlerdir. Başlangıçta daha uzun ve büküntülü olan üreterler, böbreklerin yükselmesiyle düzleşirler ⁶⁷.

ANATOMİ

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.

Ağırlığı ve Boyutları: Erişkinlerde ortalama 11 cm vertikal uzunluğa, 6 cm transvers ene ve 3 cm anteroposterior kalınlığa sahiptir. Yenidoğanda yaklaşık 12.5 gram olan böbrek, erişkin erkeklerde ortalama 150 gr, kadınlarda ise 135 gr a ulaşır ⁶⁸.

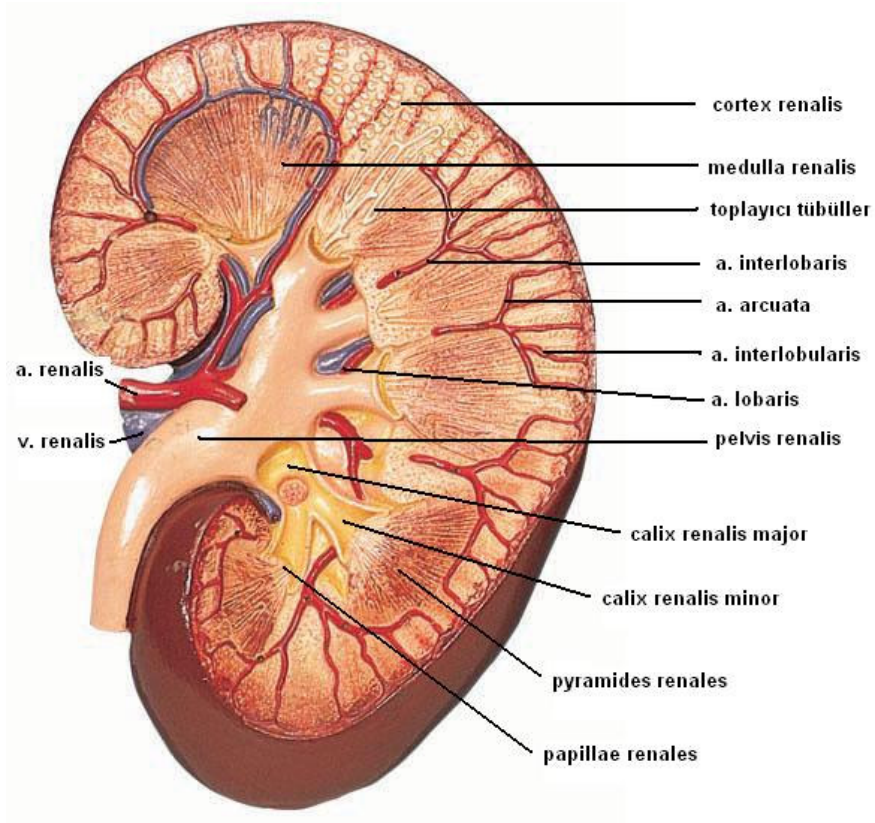
Şekli: Fasulyeye benzeyen böbreğin ön ve arka yüzleri (facies anterior, facies posterior), iç ve dış kenarları (margo medialis, margo lateralis) ile üst ve alt olmak üzere iki ucu (extremitas superior, extremitas inferior) vardır. Doğumda lobule olan böbreklerin bu görünümü süt çocukluğu döneminde kaybolur ⁶⁸.

Histolojik yapısı: Böbreği dıştan içe doğru saran tabakalar fascia renalis, capsula adiposa ve capsula fibrosadır. Böbrek parankimi ise dışta cortex renalis ve içte medulla renalis olmak üzere iki kısımdan oluşur (Şekil 1). Cortex renalisin medullayı dıştan saran kısmına arcus corticalis, meduller piramitlerin arasına girerek pelvis renalise kadar uzanan parçasına ise columna renalis (Bertini kolonları) adı verilir. Medulla tabanı cortex renalise, uçları sinus renalise bakan, sayıları 8-14 arasında değişen koni şekilli pyramides renaleslerden

(malpighi piramitleri) oluşmuştur. Tepelerindeki calix renalis minorların içine doğru uzanan yapılara papilla renales denir. Genellikle bir, bazen de iki veya üç papillayı içine alan calix renalis minorların birkaç tanesinin birleşmesi ile calix renalis majorlar oluşur ve bunların sayısı her böbrekte iki veya üç tanedir. Calix renalis majorlar birleşek pelvis renalis oluştururlar. Huni şeklindeki pelvis renalis 1. lumbal vertebranın processus spinosusu hizasında üreter ile devam eder^{65,68}.

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. Kortikomeduller sınırda a. interlobarisler dallanarak piramitlerin tabanlarında birbirleriyle anastamoz yapmayacak şekilde bir ark oluşturan a. arcuataları meydana getirirler (Şekil 1,2). A. arcuatalardan ayrılan a. interlobularisler ise Bowman kapsülüne girerek bir kılcak damar yumağı oluşturan arteriola glomerularis afferenslere ayrılır (Şekil 2). 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^{68,74}.

Sinirleri: Ganglia coelica, plexus coeliacus, ganglia aorticarenalia, n. splanchnicus imus, n. splanchnicus lumbalis I ve plexus aorticus abdominalisten gelen sempatik lifler ve n. vagustan gelen parasempatik lifler plexus renalisini oluşturur. Sempatik lifler damarları kasarak geçen kan miktarının azalmasını sağlarlar⁶⁸.



ŞEKİL 1. Böbreğin anatomik yapısı ve damarları

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. Pars

abdominalis 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) ³³

Damarları: A. renalis, pars abdominalis aorta, a. testicularis (a. ovarica), a. iliaca communis, a. iliaca interna, aa. vesicales superior, a. vesicales inferior (erkeklerde) ve a. uterinadan (kadında) gelen dallar üreterin seyri boyunca uzunlamasına anastamoz yaparak üreteri beslerler. Arterlere venler eşlik eder ⁶⁸.

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 ⁶⁸.

FİZYOLOJİ

Böbrekler ekskretuar ve regülatuar fonksiyonları yanında endokrin işlevi de olan organlardır. Böbreklerin homeostatik rolü sayesinde vücuttaki dokular ve hücreler nispeten sabit bir hemodinamik ortamda fonksiyon görürler ⁷. Böbreğin başlıca görevleri:

- Vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- Asit-baz dengesinin sağlanması
- Metabolik artık ürünlerin ve yabancı maddelerin atılması
- Endokrin fonksiyon (renin, kalsitriol, eritropoetin üretilmesi)
- Kan basıncının düzenlenmesi
- Glikoz sentezi (Uzun süreli açlıkta)

Nefron Birimi ve Fonksiyonları

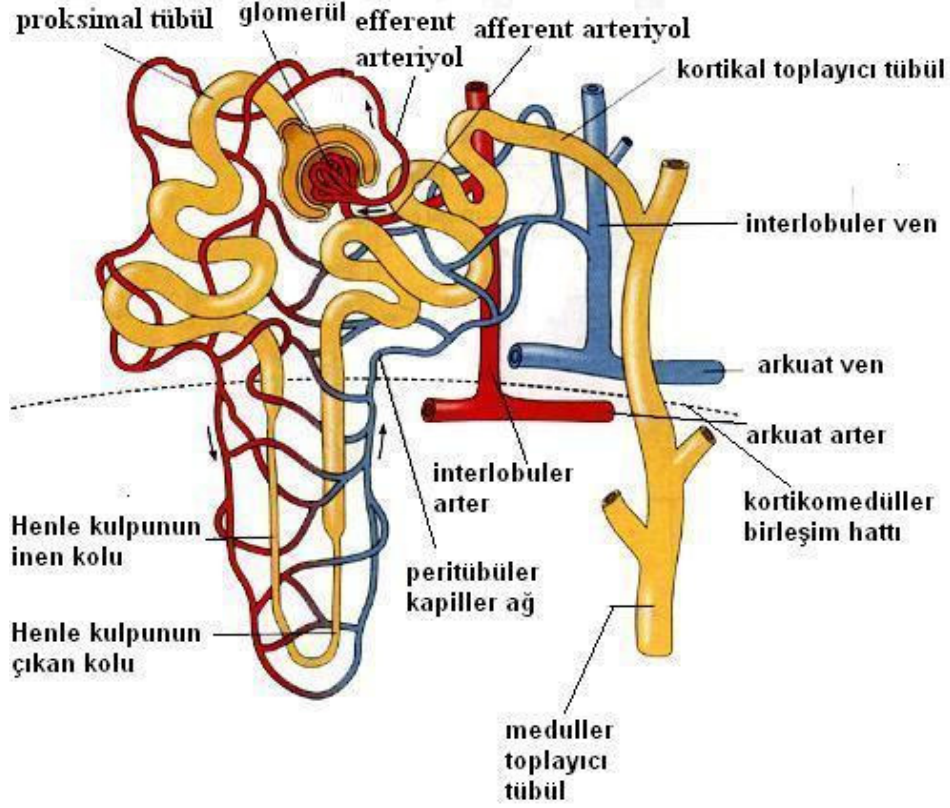
İnsanlarda her böbrek idrar oluşturma yeteneğine sahip 1 milyon kadar nefrondan oluşur. Gelişimini tamamlamış bir böbrekte yeni nefron yapılamadığı gibi, 40 yaşından sonra her on senede işlev gören nefron sayısı %10 oranında azalmaktadır. Buna rağmen geride kalan nefronların adaptif yetenekleri sayesinde böbrek fonksiyonları korunur ^{4,31}.

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

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

Tübüler reabsorbsiyon, çeşitli maddelerin kolaylaştırılmış transport mekanizması ve difüzyonla hareket etmesidir. Glukoz, tübüler geri emilimin aktif olanına, üre ise pasif taşınmaya iyi birer örnektir. Tübüler sekresyon ise kılcal damarlardan maddenin tübül lümenine taşınmasıdır. Tübüler reabsorbsiyon gibi tübüler sekresyon da aktif veya pasif difüzyonla gerçekleşir. Dışarı atılan hidrojen iyonu ve potasyumun büyük bir kısmı filtrasyondan çok tübüler sekresyonla oluşturulmaktadır. Vücuda giren pek çok yabancı kimyasallar da tübül lümenine sekresyonla verilir ⁹.

Glomerüler filtrasyon sonucu oluşan filtrat böbreğin korteksinde bulunan ve nefronun en uzun parçasını meydana getiren proksimal tübüllere geçer (Şekil 2). Burada aminoasitlerin ve glukozun tamamı, elektrolitlerin %65 kadarı reabsorbe edilir. Sodyum peritübüler boşluğa aktif transportla taşınırken su ve klor pasif transport ile sodyumu izlediği ve proksimal tübül suya aşırı geçirgen olduğu için nefronun bu kısmındaki filtratın ozmolaritesi değişmez ³¹.



ŞEKİL 2. Nefronun yapısı

İzotonik filtrat, renal medullanın derinliklerine doğru uzanan Henle kulpuna geçer. Henle kulpu; inen ince, çıkan ince ve çıkan kalın olmak üzere üç kısımdan oluşur (Şekil 2). Henle kulpunun inen ince kolu filtre edilen suyun yaklaşık %20'sini geri emerken, çıkan ince ve kalın kollar suya geçirgen değildir. Filtre edilen sodyum, potasyum, klor yükünün %25'i, büyük bölümü Henle kulpunun çıkan kalın kolunda olmak üzere geri emilir. Henle kulpunun bu özellikleri sayesinde değişik koşullar altında idrar ozmolaritesinin ayarlanmasını sağlayan hiperozmolar renal medulla meydana gelmektedir. Vasa rektalardaki ters akım da renal medulladaki hiperozmolaritenin korunmasına yardımcı olur. Sonuçta Henle kulpunun sonuna varmış olan filtrat hipotoniktir ^{9,31}.

Henle kulpunun distal tübüle açıldığı yerde maküla densa adı verilen, GFR ve kan akımını kontrol eden bir plak yer alır. Distal tübüllerin proksimali ile Henle kulpunun çıkan kalın kısmı arasında geri emilim özellikleri açısından oldukça fazla benzerlik göze çarpar. Distal tübüllerin ikinci yarısı ve bunları takip eden kortikal toplayıcı tübüller aktif olarak sodyum ve suyu geri emerken, lümene potasyum salgırlar. Ayrıca aktif olarak hidrojen iyonlarını salgılayarak bikarbonat ve potasyum iyonlarını geri emerler. Bu bölgelerdeki potasyum ve sodyumun geri emilim ve sekresyon mekanizmaları aldosteronun, suyun geri emilimi ise antidiüretik hormonun (ADH) kontrolündedir. Medullar toplayıcı kanallara geçen filtrattan su ve sodyum geri emiliminin %10'u gerçekleşir. Medullar toplayıcı kanalların suya geçirgenlikleri de ADH tarafından kontrol edilir. Medullar toplayıcı kanallar distal tübüller ve kortikal toplayıcı tübüllerden farklı olarak üreye geçirgendir. Bu sayede geri emilen üre meduller ozmolaritenin yükselmesine katkıda bulunur. Medullar toplayıcı kanallar da aktif olarak hidrojen iyonlarını salgılayabildikleri için distal tübüller ve kortikal toplayıcı tübüller gibi asit-baz dengesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar. Medullar toplayıcı kanallar renal papillalarda sonlanırlar³¹.

Bütün nefronlar yukarıda belirtilen komponentlere sahip olmalarına rağmen kortekste ki yerleşim yerlerine uygun olarak bazı farklılıklar içerirler. Korteksin dış kısmında yerleşmiş olan kortikal nefronların medullaya az bir mesafe inen kısa Henle kulpları varken, nefronların %20-30'unu oluşturan ve korteksin medullaya yakın kesiminde yerleşmiş olan jukstameduller nefronların medullanın derinliklerine kadar inen uzun Henle kulpları mevcuttur. Kortikal nefronlardaki tübüler sistemin çevresi tamamen peritübüler kapillerlerle sarılıdır. Jukstameduller nefronlarda ise glomerülden dış medullaya kadar uzanan uzun efferent arteriyoller ve bu arteriyollerin Henle kulpunun çevresinde oluşturduğu özel bir peritübüler kapiller ağ olan vasa rektalar vardır^{4,31}.

Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Böbrek Kan Akımını Etkileyen Faktörler

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

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

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

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

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

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

Bradikinin: GFR ve BKA değerini artırır.

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

Atrial natriüretik peptid: GFR ve BKA'nı hafifçe artırır.

Glukokortikoidler: Tedavi edici dozda GFR ve BKA'nı artırır.

Histamin: GFR değerini artırmaksızın BKA'nı artırır.

Dopamin: BKA değerini artırıp böbreklerden renin salınımını azaltır ^{7,31}.

Su ve Elektrolitlerin Tübüllerde Düzenlenmesi

Böbreklerde su dengesinin moleküler seviyede nasıl kurulduğu akuaporinlerin (AQP) bulunması ile anlaşılmaya başlanmıştır. AQP'lerin en az 7 tanesinin böbreğin çeşitli bölgelerinde yerleşmiş olduğu bilinmektedir ⁵⁷. AQP-1'ler, proksimal tübül ve inen ince kulpta bulunur ve nefron proksimalindeki su geri emiliminden sorumludur ⁴⁷. AQP-2'ler, toplayıcı tübüllerde yerleşmiş olup başlıca görevi toplayıcı tübüllerdeki ADH bağımlı su geri emilimidir. Su dengesini sağlamak için akut regülasyonları gerektiğinde ADH uyarısı ile intraselüler kaynak ile membran arasında taşınırlarken, kronik (adaptasyonel) durumlarda ekspresyonları düzenlenmektedir ⁶⁹. AQP-3 ve AQP-4 böbrek toplayıcı kanal basolateralinde yerleşmiştir. Yapılan çalışmalar AQP-2 ve AQP-3'ün idrarın konsantre edilmesinde önemli işlevleri olduğunu göstermektedir ⁶⁴. AQP-6 ve AQP-8 toplayıcı kanallarda ve proksimal tübüllerde, AQP-7 ise proksimal tübül fırçası kenar membranlarında bulunur ⁵⁷.

Proksimal nefronlarda filtrattaki su ve sodyumun %60-70'i, HCO_3^- 'in ise yaklaşık %90'ı geri emilir. Bu emilim glomerülotübüler denge, AII, endotelin, sempatik innervasyon, paratiroid hormon, dopamin ve asit- baz dengesi tarafından kontrol edilmektedir ²⁹. Emilimi sağlayan ana komponentler, Na^+/H^+ değişimi ve Na^+/K^+ -ATPaz'dır. Henle kulpunun kalın çıkan kolunda bazolateral Na^+/K^+ -ATPaz ile desteklenen Na^+2Cl^- cotransportu ile filtre

edilen NaCl'ün %20-30'u reabsorbe edilir ³¹. Bu bölgede su Emilimi yoktur. Bu taşınma sodyum yükü, prostaglandinler, glukagon, kalsitonin, ADH, adrenalin ve paratiroid hormonun kontrolündedir. Distal tübüllerde bazolateral Na^+/K^+ -ATPaz etkisi ile filtre edilen yükün %5-10'u reabsorbe edilir. Toplayıcı kanallarda ADH kontrolü ile su emiliminin %10-15'i, aldosteron ve ADH kontrolü sayesinde de sodyum emiliminin az bir kısmı gerçekleşir. Sağlıklı insanlarda; idrarda sodyum atılımı filtre edilen yükün %0,1-3'ü arasında, su atılımı ise %0,3-15'i arasında değişmektedir ²⁹.

Potasyum itrahi, 3 ana renal işlemin toplamı tarafından belirlenir: (1) glomerüler filtrasyon, (2) tübüler reabsorbsiyon, (3) tübüler sekresyon. Filtre edilen potasyumun yaklaşık %65'i proksimal tübülde absorbe edilir. %25-30'u $\text{Na}^+2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ cotransportu ile Henle kulpunun kalın çıkan kolunda emilir. Proksimal tübül ve Henle kulpunda filtre edilen potasyum yükünün neredeyse sabit bir fraksiyonu vardır. Distal tübüllerin son kısmı ve toplayıcı kanallarda, esas hücrelerin gerçekleştirdiği bazolateral Na^+/K^+ -ATPaz ile desteklenen potasyum sekresyonu olur. Aldosteron, distal tübüler akım hızı, ekstraselüler sıvıdaki K^+ konsantrasyonu ve asidoz potasyum itrahını etkiler. Sağlıklı insanlarda distal tübüle ulaşan potasyum filtratın %8'i kadarken, tübüler sekresyonun da etkisi ile atılan potasyum filtre edilen miktarın yaklaşık %12'sidir ³¹.

Kalsiyum, glomerüler filtrasyona ve tübüler reabsorbsiyona uğrayarak atılır. Plazma kalsiyumunun %50'si proteinlere bağlı olup sadece serbest olan kısmı glomerüllerde filtre edilebilir. Filtre edilen kalsiyumun %65'i proksimal tübülde, %25-30'u Henle kulpunda ve %4-9 kadarı distal ve toplayıcı tübüllerde geri emilir. Böylece filtrattaki kalsiyumun %1'i atılmış olur. Parathormon, plazma fosfat düzeyinin artması, metabolik asidoz, kan basıncının veya ekstraselüler sıvı hacminin azalması ve vitamin D₃ kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu artırır ³¹.

Normal şartlarda, renal tübüllerde en fazla 0.1 mmol/dk fosfat reabsorbsiyonu söz konusudur. Bu miktardan daha az fosfat filtratta bulunduğu zaman filtre edilen tüm fosfat geri emilirken, fosfat miktarı bu değeri aşarsa fazla fosfat atılır. Parathormon renal tübüllerdeki maksimum geri emilim değerini düşürerek idrarda atılan fosfat miktarını artırır³¹.

Böbrekler normal olarak glomerüler filtrattaki magnezyumun %25'ini proksimal tübülden, %65'ini Henle kulpundan ve %5 kadarını da distal ve toplayıcı tübüllerden geri emerek filtrattaki magnezyumun %10-15 kadarını idrarla atarlar. Magnezyum atılımının düzenlenmesi esas olarak tübüler reabsorbsiyon değiştirilerek sağlanır. Ekstraselüler sıvı hacminin genişlemesi ve ekstraselüler sıvıda kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonunun artması idrarda atılan magnezyum miktarını artırır³¹.

Tübüler Geri Emilimin Hormonal Kontrolü

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

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

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

Atrial natriüretik peptid: Özellikle toplayıcı kanalları etkileyerek sodyum ve su geri emilimini inhibe eder.

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

Sempatik sinirler: Afferent ve efferent arteriyolları daraltarak etki gösterirler. Böylece hem GFR'i azaltırlar hem de proksimal tübül ve kalın çıkan Henle kulpunundan sodyum geri emilimini artırır. Ayrıca, renin ve AII yapımını uyarak sodyum tutulmasına dolaylı katkı sağlarlar ³¹.

HİDRONEFROZ

Hidronefroz idrarın böbrekten daha aşağı sistemlere akışını engelleyen tam veya tam olmayan bir tıkanıklık nedeni ile böbrek içinde birikmesi ve buna bağlı olarak böbrek pelvisinin ve intrarenal kalikslerin hidrostatik distansiyonu şeklinde tanımlanabilir ⁵. Prenatal ultrasonografi (USG)'nin ilerlemesi ile üst üriner sistemdeki minör dilatasyonlar da dahil edildiğinde, hidronefroz prevalansı %0.2-0.5'e kadar çıkmaktadır ^{20,30,55}. Antenatal hidronefrozun en sık nedeni UP bileşke tıkanıklığıdır ⁸⁰.

ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE TIKANIKLIĞI

UP bileşke tıkanıklığı, idrarın pelvisden üretere geçişinin anatomik veya fonksiyonel sebeplerle engellenmesidir. UP tıkanıklık çocukluk çağı hidronefrozlarının en sık sebebidir. Yaklaşık 1250 doğumda bir görülür ¹¹. Erkeklerde 3-4 kat daha fazladır ⁷⁵. Genellikle

sporadik olmasına rağmen ailevi bir eğilimi de vardır ¹. Olguların 2/3'ü sol taraftadır ⁷⁵. Çift taraflı görülme olasılığı 6 aydan küçük çocuklarda %21-36 iken daha büyük yaşlarda %5-10'dur ^{32,75}.

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 ⁵. Hem bu pelvik genişleme yeteneği hem de AII ve ADH etkisiyle idrar akımının azaltılması sonucu intrapelvik basınç UP tıkanıklık oluştuktan sonra artmasına rağmen birkaç saat içinde normale dönmektedir. UP tıkanıklıkta intrapelvik basıncın normal olması nedeni ile böbrek fonksiyon bozukluğunun doğrudan nefronlara basınç yansımından kaynaklanmadığı anlaşılmıştır ⁸².

Sıçan fetüslerinde yapılan çalışmalar, düz kas hücrelerinin önce üreterin mesaneye yakın kısmında görülmeye başladığını ve UP bileşkeye doğru ilerlediğini göstermiştir ³. Bu ilerleme UP bileşkeye yakın bir bölgede herhangi bir nedenle gerçekleşmediği takdirde aperistaltik segment ortaya çıkmaktadır.

Gelişim evreleri dahil olmak üzere UP bileşke üreterin diğer segmentlerinden hem daha dardır (üreterovezikal bileşke hariç) hem de daha az düz kas hücresi içerir ^{15,16}. Bu nedenle semptomatik UP bileşke 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 ^{40,41}. 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 ¹³. Buna karşın büyük çocuk ve erişkin hidronefrozlardan farklı olarak yenidoğanlarda tıkanıklığın giderilmesi ile böbrek fonksiyonları hemen hemen normale dönmektedir ¹².

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

Akut UP bileşke tıkanıklığını takiben yaklaşık ilk bir saatlik sürede 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 ⁵⁴.

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 ⁴⁶.

UP tıkanıklık yapılan böbrek atrofi bulgusu içermemesine rağmen karşı taraftaki böbreğe göre küçüktür. UP tıkanıklık yapılan böbrekte glomerüler hacimde azalma, tübüler dilatasyonda artma, glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis meydana gelir ¹⁴.

UP bileşke tıkanıklığının patofizyolojisi net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen

tıkanıklığın zamanla azalabileceği, artabileceği veya intermitan hal alabileceği bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda UP tıkanıklıklarda erken dönemden ziyade izlem sırasında kötüleşme olanlara cerrahi müdahale yapılması benimsenmiştir ⁵.

Etyolojisi

İntrinsik darlık, valv, polipler: Üreter lümeninin intrinsik bir nedenle idrar akışını engelleyecek şekilde daralması üreter boyunca herhangi bir yerde olsa bile, klinik olarak bu duruma daha çok UP bileşkede rastlanır. UP bileşkedeki lümen dardır fakat açıktır. UP bileşke tıkanıklıklarının %75'ini meydana getirir. UP bileşkede, anatomik bir yapı bozukluğuna fonksiyonel bir sorun da eşlik etmektedir. Buradaki asıl sorun, anormal müsküler aktivite nedeniyle peristaltik dalgaların iletilmemesinden kaynaklanmaktadır ²⁷. Histolojik olarak dar UP bileşke bölgesinde beklenenden daha az sayıda düz kas hücresi mevcuttur. İntrinsik lezyonların çok nadir bir nedeni de fetal üreter kıvrımlarının kalıntıları olan valv ve poliplerdir ⁵.

Üreterin pelvise yukarıdan giriş yapması (insersiyon anomalisi): İdrarın huni şeklindeki böbrek pelvisinden rahatça üretere boşalabilmesi için üreter normalde pelvise en alt noktadan bağlanır. UP bileşke obstrüksiyonlarının bir kısmında, üreterin pelvise daha yukarıdan ve sıklıkla da oblik bir giriş yaptığı görülür ⁵. Üreterin böbrek pelvisine yüksek giriş yapması başlangıçta obstrüksiyona neden olmayabilir. Fakat üreterde bir tıkanıklık olduğunda pelvisin genişlemesiyle yüksek giriş yapmış üreter, UP bileşke obstrüksiyonun nedeni olabilir. İnsersiyon anomalilerine bağlı UP bileşke tıkanıklıkları vakaların %7'sini meydana getirir.

Fibröz bantlar ve yapışıklıklar: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), perkutan nefrostomi yapılması ve radyasyon uygulaması UP bileşkede fibrozise neden olabilir. Fibröz

bant veya retroperitoneal yapışıklıklara bağlı UP bileşke tıkanıklığı vakaların yaklaşık %3'ünü oluşturur ⁵.

Aberan damarlar: Özellikle sol böbrekte alt kutbu besleyen segmental arterler ana renal arterden veya doğrudan aorta veya iliak arterden köken alabilir. Bu aberan arterin oluşumu, intrauterin dönemde böbreğin yükselmesi ve rotasyonu sırasında aortadan gelen ve böbreği geçici sürelerle besleyen arterlerin yok olmamasına bağlanmaktadır. Aberan damar basısına bağlı UP bileşke tıkanıklıkları tüm olguların %11'ini meydana getirir ³⁴.

Klinik

USG'nin yaygınlaşması ile UP bileşke tıkanıklıkları daha çok prenatal dönemde tanı almakla birlikte, tanı almamış bebekler asemptomatik bir kitle şeklinde belirti verebilirler ⁸⁹. Daha büyük yaşlarda tanı alan kronik olgular ise yan veya karın ağrısı (%50), tekrarlayan İYE, ateş, hematüri, gelişme geriliği, bulantı ve kusma ile başvurabilirler. Çocuklarda kitle bulgusu nadirdir ve çok azında hipertansiyona rastlanır ⁵³.

Değerlendirme Yöntemleri

Ultrasonografi

USG noninvaziv olması, çabuk ve hasta başında yapılabilmesi, radyopak madde kullanılmaması ve hastanın radyasyona maruz kalmaması nedeni ile üriner obstrüksiyonu değerlendirmede ilk tercih edilecek yöntemdir. UP tıkanıklığa 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

⁶². İmaji ve Dewan ise böbrek parankim alanının pelvikaliksiyel bölgeye oranını kullanarak pyeloplasti endikasyonu koymaya çalışmışlardır ³⁶. Fakat, gri-skala renal USG obstrüktif ve non-obstrüktif ayrımını tek başına sıklıkla yapamamaktadır ⁸¹. Hidronefrozun her ölçümde biraz daha artmış olması ve karşı böbreğin normalden daha hızlı büyümesi (kompansatuar hipertrofi) tıkanıklık lehinde bulgular olarak kabul edilmektedir ^{5,10}. Obstrüktif, non-obstrüktif hidronefroz ayrımında USG'nin tanısal doğruluğunu artırmak için diüretikli USG, Doppler USG, ultrasonografik multivariate skorum sistemi gibi çalışmalar son dönemlerde artmıştır.

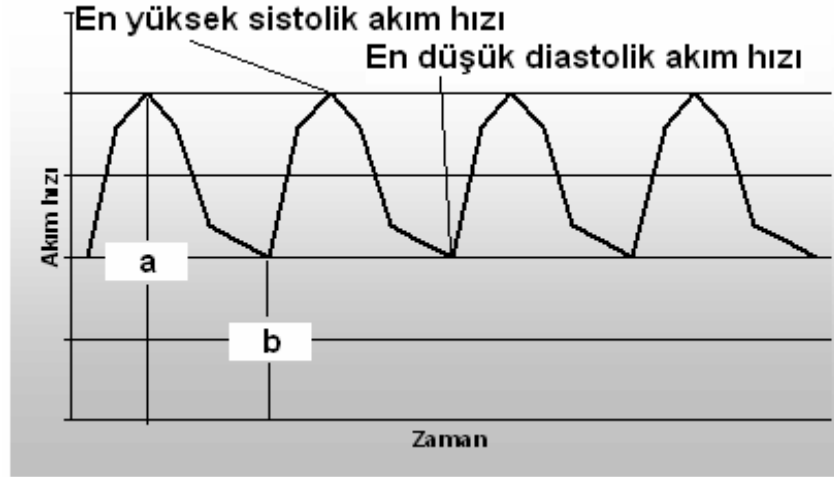
Obstrüksiyon olmadan da bazı durumlarda pelvikaliksiyel sistemde genişleme görülebilir. Ekstrarenal pelvis, belirgin renal vasküler yapı, peripelvik kist, renal arter anevrizması, önceki obstrüksiyonlar sonrası gelişen kalıcı dilatasyon, vezikoüreteral reflü (VUR), konjenital megakaliks, papiller nekroz, pyelonefrit, dolu mesane, diabetes insipidus ve fazla diürez gibi durumlarda yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir ⁸⁴.

Platt ve ark., 1989 yılında renal arteriyel rezistif indeksi (ARİ) tanımlayarak hidronefrozun obstrüktif olup olmadığının saptanabileceğini göstermişlerdir ⁶¹ (Şekil 3). ARİ obstrüksiyonda oluşan renal kan akımı değişikliklerine göre vasküler rezistans değişiklikleri düşünülerek planlanmıştır. Sağlıklı bireylerde ARİ değerleri 0.57-0.64 arasındadır. Obstrüktif üropatilerde daha yüksek değerler elde edilir.

Hidronefrozda artmış renovasküler rezistans ve azalmış renal kan akımı, diastolik kan akımını sistolik kan akımına göre daha belirgin olarak azaltır. Normal erişkin böbreğinde üst sınır genellikle 0.70 olarak kabul edilmektedir ⁷⁰. Bu değerde duyarlılık %92, özgünlük %88 bulunmuştur ⁷¹. Çocuklarda ise diüretik kullanımı ve her hastada 3 kez tekrarlanması ile duyarlılığı %76'a, özgünlüğü %88'e ulaşmaktadır ⁵⁰. ARİ akut tübüler nekroz, interstisyel nefrit, hemolitik üremik sendrom gibi renal hastalıklarda ve dehidratasyon, hipotansiyon ve düşük kalp hızı gibi durumlarda artabilir ⁷¹. Çocuklarda yaş ilerledikçe ARİ değerleri

düşerken, ileri yaşlarda renal kan akımının azalmasıyla ilişkili olarak her yıl ARİ değeri 0,002 puan artmaktadır. Kim ve ark. hem parsiyel hem de tam obstrüksiyonda ARİ değerlerinin yükselebileceğini ve üreter obstrüksiyonunun farklı seviyelerde ve farklı derecelerde olmasının obstrükte böbrekte ARİ’de farklılık yaratmadığını göstermişlerdir ⁴³.

ARİ’in tanısal doğruluğunu arttırmak için bazı metodlar önerilmiştir. Unilateral obstrüksiyonda, fizyolojik serum infüzyonu sonrası furosemid enjeksiyonu yapılmış ve ARİ’in obstrüksiyon olmayan böbrekte anlamlı derecede düştüğü, obstrüksiyonu olan böbrekte ise arttığı gözlemlenmiştir ⁷¹. Ayrıca obstrükte böbreğin ARİ’i ile obstrükte olmayan böbreğin ARİ’i farkının ($\Delta Rİ$) ve obstrüksiyon olan böbreğin ARİ’inin normal böbrekteki ARİ’e oranının ($RİR$) hesaplanması önerilmektedir. $\Delta Rİ$ değerleri $>0,06-0,10$ ve $RİR$ değerleri $>1,10-1,15$ olması obstrüksiyon tanısını güçlendirmektedir ⁷³.



ŞEKİL 3. Tipik intrarenal arteriyel akımın şematik görünümü. $ARİ = (a-b) / a$ şeklinde hesaplanır.

USG'nin tanısal değerini artırmak için Bateman ve ark. renal venöz impedans ile venöz yapının obstrüksiyona cevabını değerlendirmiş ve venöz impedans indeksin obstrüksiyonda tanısal olabileceğini bildirmişlerdir. Akut renal obstrüksiyonda kompliyans düşmekte ve intraparankimal venöz akım, arteriyel akımdan daha fazla etkilenmektedir ⁶. Oktar ve ark. venöz impedans indeks ARİ ile birlikte kullanıldığında, kronik obstrüksiyon olgularının akut olgulardan ayırımında yararlı olduğunu göstermişlerdir ⁵⁸.

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 diürez, allerjik reaksiyon ve nefrotoksisite gibi yan etkilerinin olabilmesi IVP'nin dezavantajlarıdır ⁵.

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 ⁷². IVP ile karşılaştırıldığında radyasyon oranı belirgin şekilde düşüktür ve kontrast maddeye bağlı nefrotoksisitesi yoktur. Günümüzde ürogenital sistem değerlendirilmesi için kullanılan ajanlar Teknesyum^{99m} 'li ajanlar olan dimerkaptosuksinik asit (DMSA), dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) ve merkaptasetiltriglisin (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^{18,28}. Ayrıca sintigrafik olarak diferansiyel fonksiyonu %20'nin altında olan olgular kötü, %20-39 arasındakiler orta ve %40'ın üzerindeki böbrekler ise iyi olarak sınıflandırılmaktadır²⁸.

Diğer Yöntemler

Hidronefroza neden olabilecek yüksek dereceli VUR'nün gösterilmesi için voiding sistoüretrografi yapılmasını öneren yazarlar vardır. Nitekim antenatal olarak saptanan orta derece hidronefrozlarda %20-40'ında dilatasyonun nedeni VUR'dür^{59,88}.

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

Tedavi ve Prognoz

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

UP bileşke 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.

Cerahi planlansın veya planlanmasın, hidronefroz düzelene kadar tüm hastalara antibiyotik profilaksisi önerilmektedir⁵.

UP bileşke 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 olmaktadır²⁷. Etkilenen böbrekte diüretikli böbrek sinrigrafisi diferansiye fonsiyonu %10'un altında ise tedavide nefrektomi de düşünülebilir³⁴.

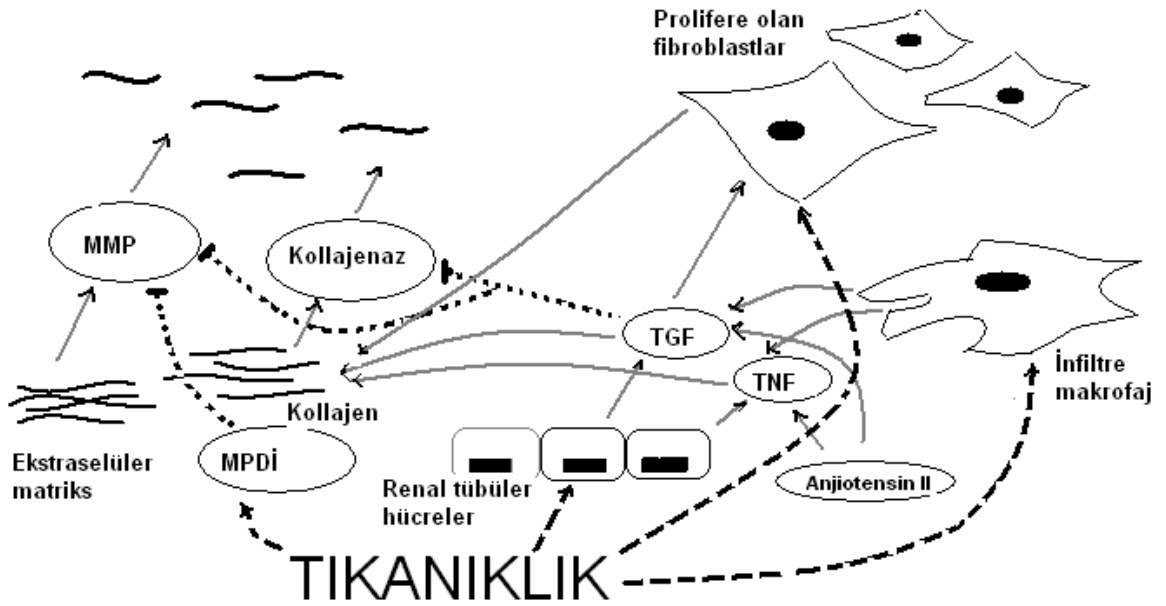
Günümüzde konservatif olarak takip edilen konjenital hidronefrotik böbreklerin yaklaşık %23'ü ağrı veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gelişmesi, fonksiyonun giderek bozulması veya tıkanıklığın derecesinin artması gibi nedenlerle eninde sonunda opere edilmektedirler. Cerrahi uygulanmayan hastaların genellikle birkaç yıl böbrek fonksiyonlarını korudukları bilinmesine rağmen bu hastaların uzun dönem takip serileri yetersiz olduğu için erişkin döneme nasıl ulaştıkları bilinmemektedir²⁷.

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 inhibitörleri (MPDİ)'nin üretiminin artması ile inhibe olurlar^{21,56} (Şekil 4). 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), interlökin-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^{17,35,37}. 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 –associted 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.



ŞEKİL 4. Renal tıkanıklığın tübülointerstisyel fibroze yol açma mekanizmaları⁵¹

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 bulunmuştur²⁶. 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^{19,52}.

UP bileşke tıkanıklığında AII'nin TGF- β_1 ekspresyonunu artırdığı, anjiotensin konverting enzim (ACE) veya AII reseptörünün (AT-1R) inhibisyonunun ise TGF- β_1 ekspresyonu, dolayısıyla da tübülointerstisyel fibrozisi azalttığı bildirilmiştir^{37,38,63}.

RENİN-ANJİOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ ve ENALAPRİL

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAS) küçük bir oktapeptid olan AII oluşumu ile sonuçlanan enzimatik bir yolaktır⁸³. Genel olarak kan basıncını, vasküler tonusu, sempatik sinir sistemindeki aktivite artışını, kardiyovasküler yataktaki değişimleri ve böbrekteki tuz ve su hemostazını düzenler. Böbrekler arteriyel kan basıncının azalmasına makula densa yoluyla renin salgılayarak cevap verirler. Dolaşımdaki renin, anjiotensinojenin anjiotensin I'e dönüşümünü katalizler. Anjiotensin I vasküler endotelin yüzeyinde bulunan ACE sayesinde aktif AII'ye dönüşür. AII tek başına güçlü bir vazokonstriktör değildir. AII'nin üretimini çeşitli dokularda katalizleyen katepsin G, kimostatin-hassas AII oluşturan enzim (KAGE) ve kimaz gibi farklı enzimler vardır⁸⁵ (Şekil 5).

AII fizyolojik durumlarda erişkin dokularda en fazla eksprese olan AT-1 reseptörüne (AT-1R) bağlanarak vazokonstriksiyon, aldosteron sekresyonu, sodyum reabsorpsiyonu, susama, ADH sekresyonu ve hücre büyümesinin uyarılması gibi etkilerini meydana getirir.

artırır ve peritübüler hidrostatik basıncı azaltır ^{60,85}. AII'nin tübülointerstisyel fibrozis oluşumundaki etkilerini daha çok TGF β_1 üzerinden gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 4).

Böbrekte AT-1R'leri proksimal tübülün fırçamsı kenarında ve bazolateral membranlarında, Henle kulpunun çıkan kol epitelinde, distal tübüllerde, toplayıcı tübüllerde, glomerül podositlerinde ve makula denda hücrelerinde bulunur. AT-2R'leri ise proksimal tübüllerde, toplayıcı kanallarda, glomerül epitel hücreleri ve bazı damarlarda AT-1R'e göre daha az olmak üzere bulunur.

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi Baskılayıcıları

Hem deneysel hem de klinik çalışmalar AII'nin etkisinin bazı ilaçlarla engellenebileceğini göstermişlerdir;

- β blokerler (renin üretimini engeller)
- Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB)
- ACE inhibitörleri (ACEİ)

ARB'ler AII oluşumunu engellemeyen fakat yüksek affinite ile AT-1R'e bağlanarak AII'nin biyolojik aktivitesini engelleyen ilaçlardır. ARB'lerin kan basıncı ve organ koruma etkileri temelde, AT-1R'lerin uyarılmasının azaltılması, AT-2R uyarılmasının ise artırılması esasına dayanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan AT-1R blokerleri arasında losartan, irbesartan ve candesartan bulunmaktadır.

ACEİ, ACE'ye bağlanarak AI'den AII oluşumunu engeller. Ayrıca ACE'nin bradikinin, P maddesi ve lüteinizan hormon serbestleştirici hormon yıkımına yol açan etkilerini de bloke eder. ACEİ'nin albumin ve proteinlere karşı glomerülün seçiciliğini artırarak ve glomerül kapiller basıncı azaltarak böbrek fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir

⁸⁵. ACEİ'ler arasında kaptopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, perindopril, ramipril ve

kuinapril sayılabilir. ACEİ'lerinin farklı etkilere sahip olması, ACE enzimi üzerinde bulunan aktif yerlere bağlanma aktivitelerinden ve yapısal farklılıklarından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda kullanılan enalapril klinik olarak bulunan ön ilaç ACEİ'nin ilkidir. Diğerleri gibi metabolizma ile diasid forma dönüştükten sonra aktif hale gelir. Son aktif bileşik olan enalaprilat böbreklerden atılır. **Absorbsiyon:** Enalaprilin absorpsiyonu hızlıdır. Plazma tepe enalapril seviyesine 1. saatte ve enalaprilat seviyesine ise 3.-4. saatte erişilir. Oral enalapril dozunun yaklaşık %40'ı enalaprilata dönüşür. Absorbsiyon yemekle değişmez. Deesterifikasyonla gerçekleşen metabolizmanın asıl yeri karaciğerdir ⁷⁸. **Plazma proteinlerine bağlanma:** İlacın %50'sinden daha azı plazma proteinlerine bağlanır. İki tane bağlanma bölgesi vardır. Bunlardan biri yüksek affiniteye sahip olup düşük kapasitelidir ve dolaşan ACE'ye enalaprilatın bağlanmasını sağlar ⁷⁸. **Eliminasyon, dağılım ve klirens:** Eliminasyon esas olarak glomerüler filtrasyonla gerçekleşir. Bununla birlikte oral enalapril dozunun %27'sinin fekal enalaprilat şeklinde bulunabilmesi biliyer atılımın da metabolizmada rol aldığını düşündürmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde Ekim-Aralık/2007 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

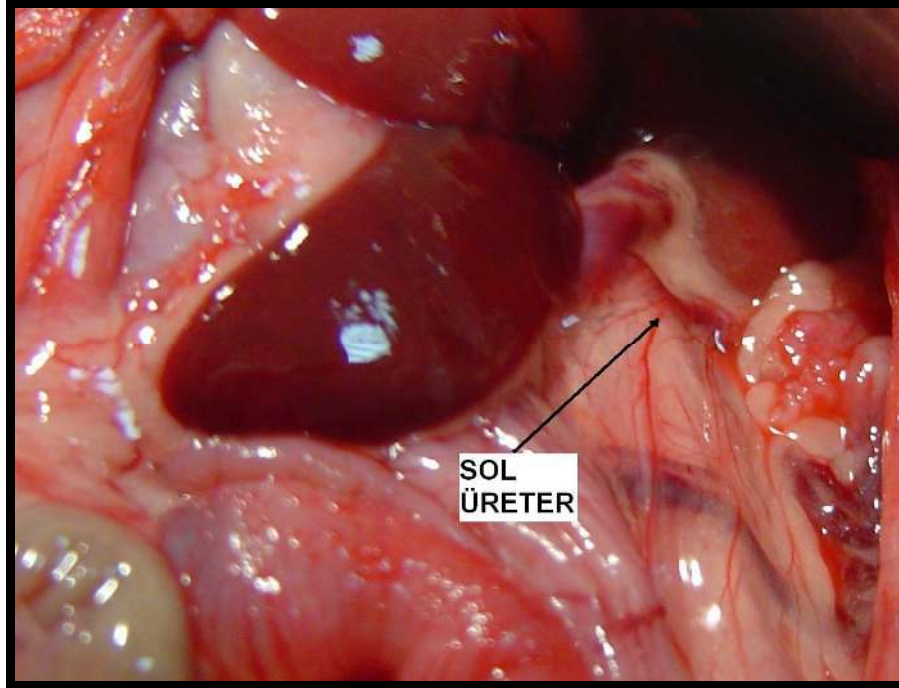
Çalışmada ağırlıkları 120-160 gr arasında değişen Wistar-albino sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar sabit oda sıcaklığı ve nem ortamında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık standart laboratuvar şartlarında uygun kafeslerde, şehir suyu ve standart yem ile beslendiler. Antibiyotikler potansiyel nefrotoksik etkileri nedeni ile sonuçları etkileyebileceği için kullanılmadı. Hayvanlara uygulanan cerrahi işlemler steril şartlarda ve intramusküler olarak uygulanan 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine hidroklorür (Alfazyne %2, Ege Vet, Türkiye) genel anestezisi altında gerçekleştirildi.

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

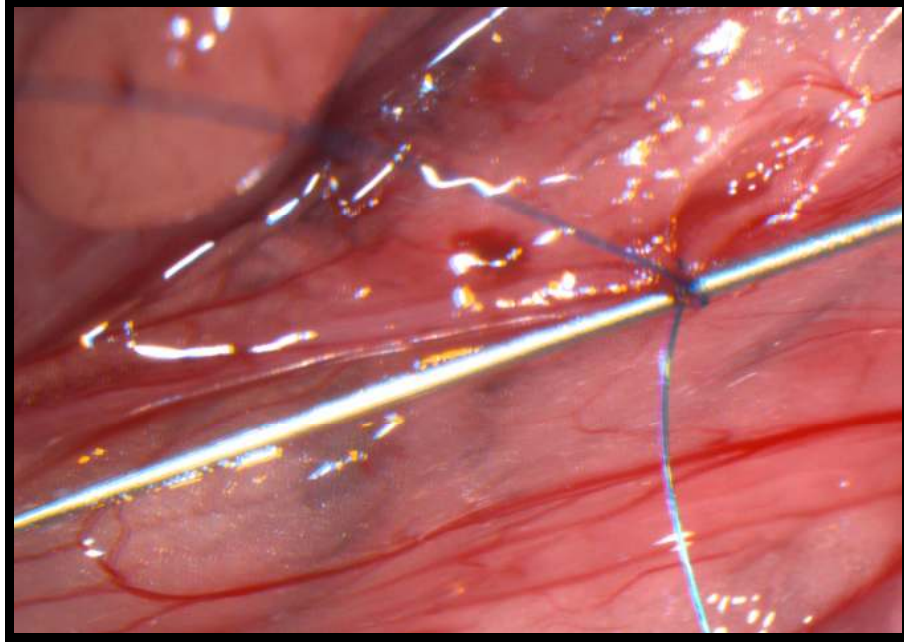
- Kontrol grubu (grup K) : Cerrahi girişim yapılmayan ve ek ilaç verilmeyen grup
- Sham grubu (grup S): Sadece laparotomi yapılan ve ek ilaç verilmeyen grup
- Enalapril grubu (grup E): Cerrahi girişim yapılmadan sadece 2 hafta enalapril tedavisi verilen grup
- UP darlık grubu (grup UP): Tek taraflı orta derecede parsiyel kronik UP darlık oluşturulan grup
- UP darlık ve tedavi grubu (grup UPE): Tek taraflı orta derecede parsiyel kronik UP darlık oluşturulduktan sonra 2 hafta enalapril tedavisi verilen grup

Deneyisel UP Bileşke Darlığı Modelinin Oluşturulması

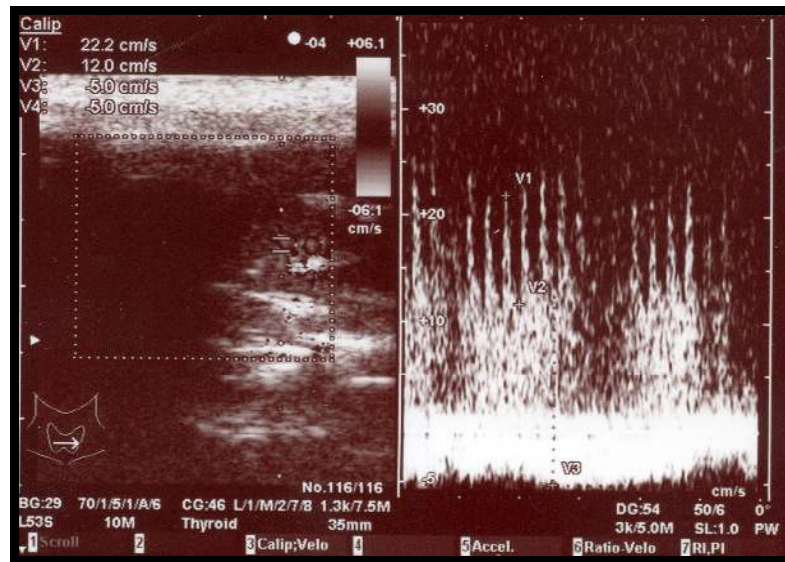
Genel anestezi altında, uygun saha temizliğini takiben karna orta hat insizyonla girildi. Cerrahi işlem uygulanan sıçanların herhangi birinin böbreğinde anormal bir kitle veya pyelonefrit bulgusu izlenmedi. Sol üreter görülerek UP bileşkeye yakın bir bölgede künt diseksiyon ile çevre dokulardan serbestleştirildi ve 3 cm uzunluk, 0.35 mm çapındaki klavuz tel üreterin yanına yerleştirildi (Şekil 6). Klavuz tel ve üreter birlikte serbest 7/0 prolene dikiş kullanılarak bağlandı (Şekil 7). Her düğümde aynı gerginliğin sağlanmasına özen gösterildi. Daha sonra klavuz tel dikişin içinden kibarca çıkartıldı, böylece Barbara ve ark.nın bildirdiği şekilde orta derecede parsiyel UP bileşke darlık modeli oluşturuldu⁷⁷. 4/0 ipek kullanılarak insizyon kapatıldı.



ŞEKİL 6. Sol üreterin UP bileşkeye yakın kesimi



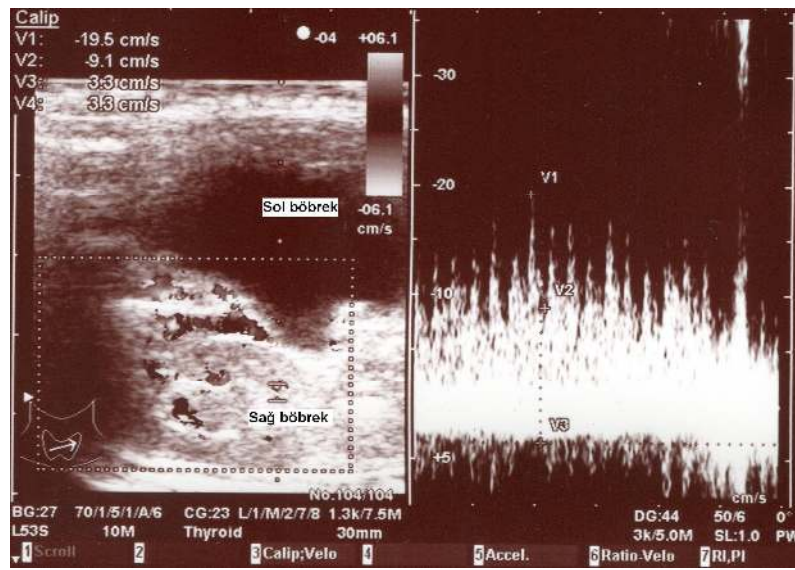
ŞEKİL 7. Sol üreterin UP bileşkeye yakın kesiminden klavuz tel eşliğinde bağlanması



ŞEKİL 8. Cerrahi girişim yapılmayan grup E'deki hayvanlara 2 hafta enalapril tedavisi verildikten sonraki Doppler USG incelemede sol böbrek toplayıcı sisteminde genişleme izlenmemektedir. $ARI = 0.46$ olarak hesaplanmıştır.

Grup UPE’de UP darlığın kronik hale gelmesi için 2 hafta beklendi ve takiben 2 hafta süre ile enalapril (Enapril, İlsan, Türkiye) hayvanların suyuna katıldı ². Sadjadi ve ark.nın belirttiği şekilde intrarenal ACE aktivitesini en fazla inhibe eden 200 mg/kg/gün dozu kullanıldı ⁶⁶.

Grup UP 4 hafta boyunca tedavi verilmeksizin takip edildi.

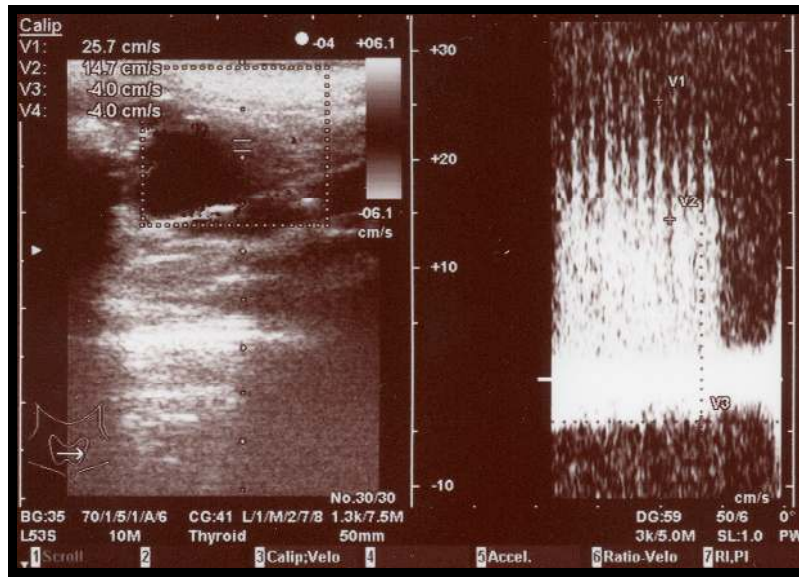


ŞEKİL 9. UP darlık oluşturulan grup UPE’deki hayvanlara enalapril tedavisi öncesi yapılan Doppler USG incelemede dilate sol böbrek toplayıcı sistemi izlenmektedir. Aynı anda görüntüye giren sağ böbrek toplayıcı sistemi normaldir. Sağ böbrek için $ARI = 0.53$ olarak hesaplanmıştır.

USG ile Böbreklerin Değerlendirilmesi

USG incelemesi, 40 mg/kg ketamin hidroklorür intamuskuler olarak uygulandıktan sonra Hitachi EUB 8500 ultrasonografi cihazı ile 7,5 MHz lineer prob kullanılarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirildi. Doppler USG

incelemesinde intrarenal ARİ değerleri ölçüldü. Doppler USG incelemeleri grup E’de tedavi öncesi ve bitiminde, grup UPE’de ise UP darlık oluşturulmadan önce, orta derecede parsiyel kronik UP darlık oluştuktan sonra ve tedavi bitiminde aynı radyolog tarafından gerçekleştirildi (Şekil 8, 9, 10). Her ölçüm 3 kere tekrarlanarak ortalamaları alındı. Bu iki grubun da ilk ölçülen değerleri aynı zamanda kendi içlerinde kontrol gruplarını oluşturduğu için diğer 3 grubun USG ile incelenmesine gerek duyulmadı. Grup UPE’de aynı zamanda cerrahi işlem sonrası renal pelvis ön-arka çapları değerlendirilerek UP bileşkede tıkanıklık yapıldığından emin olundu (Şekil 9, 10).



ŞEKİL 10. UP darlık oluşturulan grup UPE’deki hayvanlara enalapril tedavisi sonrası yapılan Doppler USG incelemede dilate sol böbrek toplayıcı sistemi izlenmektedir. Sol böbrek için ARİ= 0.43 olarak hesaplanmıştır.

İdrar Örneklerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Sıçanlar 24 saat boyunca metabolik kafeslere alınarak idrarları toplandı. Grup K'dan 1 kere, grup S'den 2 kere (laparotomi öncesi ve laparatomiden 2 hafta sonra), grup E'den 2 kere (enalapril tedavisinden önce ve tedavinin 2.haftası bitiminde), grup UP'den 3 kere (UP darlık oluşturulmadan önce, oluşturulduktan 2 ve 4 hafta sonra) ve grup UPE'den ise 3 kere (UP darlık oluşturulmadan önce, oluşturulduktan 2 hafta sonra ve enalapril tedavisinin 2. haftası bitiminde) idrar toplandı. İdrar örneklerinin volümleri ve refraktometre kullanılarak dansiteleri ölçüldü. Otoanalizörde (Abbott/ Architect 16200c) hazır kitler kullanılarak, idrar örnekleri Na, K, Ca, P ve Mg açısından Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda analiz edildi.

Deneyin Sonlandırılması

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

UP bileşke darlığı oluşturulmayan grup K, grup S ve grup E belirlenen 24 saatlik idrarlar toplandıktan sonra intrakardiyak ponksiyon ile kan alınarak kurban edildi ve sol böbrekleri çıkartıldı.

Böbrek Dokusu TGF- β_1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çıkarılan böbrek dokuları Trizol içerisinde dondurularak -80°C 'de saklandı ve hayvanların tamamı kurban edildikten sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda TGF- β_1 düzeyleri açısından değerlendirildi.

1. Çalışmada Kullanılan Malzeme ve Solüsyonlar

1.1. Hücreden RNA İzolasyonu

Trizol (Invitrogen)

Kloroform (Applichem)

İzopropanol (Applichem)

Dietil pirokarbonat (DEPC, Applichem)

Etanol (Riedel)

1.2. cDNA Sentezi

ImProm-II™ tamponu (Promega)	Tris-HCL	250 mM
(5X) (Promega)	KCL	250 mM
	DTT	50 mM
ImProm-II™ RT (Promega)	1 μl / reaksiyon	
MgCl ₂ (Promega)	25 mM	
Oligo(dT) ₁₅ primeri (Promega)	0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$	
dNTP karışımı (Promega)	10 mM	

1.3. Gerçek Zamanlı (Real time) RT-PCR

<i>Jump-start SYBR Green</i> karışımı (Floresan boya)	: 20 mM Tris-HCL, PH: 8.3,
(2X) (Sigma)	100 mM KCl, 0.4 mM dATP,
	0.4 mM dCTP, 0.4 mM dGTP,
	0.4 mM dTTP, Stabilizatör,
	0.05 u/ µl Taq DNA polimeraz,
	<i>Jump Start Taq antibody</i> ,
	<i>SYBR Green I</i> boyası
MgCl ₂ (Sigma)	25 mM

2. Yöntemler

2.1. RNA İzolasyonu

Hücre kültüründen Trizol içerisinde dondurularak -80° C' de saklanan hücreler, oda sıcaklığına getirildikten sonra standart Trizol izolasyon protokolü uygulanarak RNA izolasyonu yapıldı.

1. Homojenize haldeki hücre lizatı 5 dk oda sıcaklığında bekletildi.
2. 200 µl kloroform eklendikten sonra vorteks yapıldı ve 2-3 dk oda sıcaklığında bekletildi.
3. 12000 rpm'de 15dk 4°C'de santrifüj edildi.
4. Santrifüj sonrası oluşan üst fazda bulunan RNA toplandı ve 500 µl izopropanol içeren yeni tüpe alındı.
5. RNA ve izopropanol içeren tüp alt üst edilerek karıştırıldı ve 10 dk oda sıcaklığında bekletildi.
6. 12000 rpm'de 10 dk 4°C'de santrifüj edildi.

7. Santrifüj sonrası süpernatant dikkatli bir şekilde döküldü. Pellet üzerine 1 ml DEPC içeren %70 etanol eklendi ve vorteks yapıldı.
8. RNA'nın degrade olmasını ve kırılmasını önlemek için düşük hızda (7500 rpm) 10 dk 4°C'de santrifüj edildi.
9. Santrifüj sonrası %70 etanol döküldü ve tüplerin kapakları açık bırakılarak RNA pelleti kurutuldu.
10. Pellet miktarına bağlı olarak 15 µl RNaz içermeyen su eklendi ve çözülmesi sağlandı.
11. 60°C'de 10 dk bekletildi ve analize kadar -20°C'de, analiz sonrası -80°C'de saklandı.

2.2. RNA Konsantrasyonu

RNA'nın miktarı ve saflığı spektrofotometrik olarak 230, 260 nm ve 280 nm dalga boyunda optik dansite ölçülerek hesaplandı.

2.3. cDNA Sentezi

cDNA sentezi için, ImProm-II™ reverse transkriptaz enzimi (Promega) ve oligo(dT)₁₅ primeri kullanıldı. Kalıp olarak 1 µg RNA kullanıldı ve 0.5 µg oligo(dT)₁₅ primeri ve RNaz içermeyen su ile 5 µl'ye tamamlanarak 70°C'de 5 dk denatüre edildi. İnkübasyon sonrası hızlı bir şekilde buz üzerine alınarak 10 dk bekletildi. Ayrı bir tüpte 15 µl reverse transkripsiyon karışımı hazırlandı. Reverse transkripsiyon karışımı:

	Son konsantrasyon	Hacim
RNaz içermeyen su		6.6 µl
Improm-II™ tampon (5X) (Promega)	1X	4 µl
MgCl ₂ (25mM)	3 mM	2.4 µl

dNTP karışımı (10mM)	0.5 mM	1 µl
Improm-II™ Reverse Transkriptaz		1 µl
Toplam:		15 µl

Toplam 20 µl olacak şekilde 5 µl RNA + primer karışımı, 15 µl reverse transkripsiyon karışımı ile birleştirilerek reverse transkripsiyon aşağıdaki koşullarda *Applied Biosystems-9700* PCR cihazı kullanılarak gerçekleştirildi:

25°C' de	5 dk
42°C' de	60 dk
70°C' de	15 dk

Yukarıdaki reaksiyon sonucunda 20 µl cDNA sentezlendi. cDNA örnekleri daha verimli kullanılmak amacıyla 80 µl'ye sulandırıldı (20 µl cDNA +60 µl distile su = 80 µl). İfade düzeylerinin analizinde incelenen her zaman noktasında yer alan üçer hayvana ait girişim uygulanan ve kontralateral kontrol soleus kasları bir arada analiz edildi ve analizler her örnek için üçer kez tekrarlandı.

2.4. Gerçek Zamanlı (Real time) RT-PCR

RT-PCR koşulları:

2X SYBR Green karışımı	5 µl
25mM MgCl ₂	1.2 µl
Forward primer (10pmol/ µl)	0.4 µl
Reverse primer (10pmol/ µl)	0.4 µl
cDNA	2 µl
Distile su	1 µl
Toplam:	10 µl

10 µl RT-PCR reaksiyonu *Rotor-gene 6000* cihazında aşağıdaki koşullarda gerçekleştirildi:

94°C’de	2 dk	
94°C’de	2 s	} 45döngü
X°C’de	20 s	

2.5. Primer Dizilerinin Hazırlanması

SYBR Green tekniği, özgül gen ifadesi nicel analizinde sıklıkla kullanılan bir tekniktir. PCR tüpünde polimerize olan çift zincirli PCR ürününe katılan ve interkale edici bir floresan boya olan SYBR Green boyasının ürün miktarı ile orantılı floresans vermesi prensibine dayanmaktadır. Hazırlanan cDNA havuzundan özgül gen fragmanlarının amplifikasyonu için seçilecek ekonomik ancak dikkat gerektiren yönleri de bulunan bir uygulamadır. SYBR Green tekniği ile gen ifadesinin nicel analizi için uygun primer seçimi en önemli noktadır. Bu tekniğin başarıyla uygulanabilmesi için PCR primerlerinin sadece özgül cDNA’ya bağlanması, primer-dimer veya özgül olmayan amplifikasyon ürünü vermemesi gereklidir. Benzer şekilde RNA izolasyonu sırasında sıklıkla gözlenen genomik DNA kontaminasyonu SYBR Green tekniğinin başarısını tehdit eden bir diğer durumdur. cDNA amplifikasyon primerlerinin farklı eksonlardan seçilmesi, ampikon uzunluklarının kısa tutulması (120-250 baz) primerlerin bağlandığı eksonların uzak seçilerek bu eksonlar arasında yer alan intronun cDNA dizisinin çoğaltılması sırasında kontamine olan DNA üzerinden çoğaltılmaması, eğer mümkünse PCR reaksiyonu koşullarının olası bir DNA kontaminasyonunda DNA dizisini çoğaltmaması için optimize edilmesi gereklidir (uzama

süresinin kısıtlı tutulması). Bu prensipler göz önüne alınarak hazırlanan primerler, NCBI Gene veritabanı erişim numaraları ve ampikon uzunlukları Tablo I’de verilmiştir.

TABLO I. Çalışmada kullanılan oligonükleotid primerlerin dizileri, Tm dereceleri ve cDNA üzerinde çoğalttığı dizilerin uzunlukları

Gen	No		Oligonükleotid dizisi	Tm	bp
β -Aktin	NM_031144	F	5' –GTGCTATGTTGCCCTAGACTTCG–3'	59	175
		R	5' –GATGCCACAGGATTCCATACCC–3'	58,3	
TGF-β_1	NM_021578	F	5' – TGAACCAAGGAGACGGAATACAG–3'	57,7	163
		R	5' – GCCATGAGGAGCAGGAAGG–3'	56,8	

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 11.5 programı kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı. Deneysel sonuçlar, ortalama değer $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) olarak ifade edildi. Gruplar arası farklılıkların test edilmesi için Mann Whitney-U testi, grup içi farklılıkların değerlendirilmesi için ise Friedman testi ve Wilcoxon signed ranks testi kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Arteriyel rezistif indeks değerleri

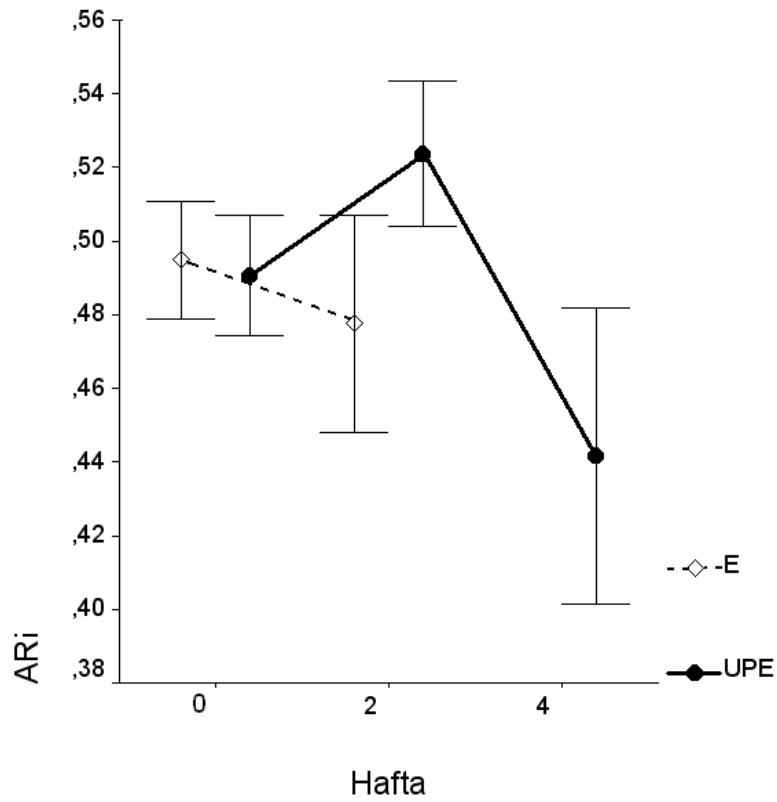
Grup E ARİ değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Grup UPE’de ise UP darlık oluşturulduktan sonra ölçülen ARİ değerlerinde ($ARİ_2$), kontrol ARİ değerlerine ($ARİ_0$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış saptandı ($p= 0.028$). Ayrıca, aynı grupta enalapril tedavisi bittikten sonra ölçülen ARİ değerlerinde ($ARİ_4$), UP bileşke darlığı oluşturulduktan sonra ölçülen ARİ değerlerine ($ARİ_2$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma bulundu ($p=0.046$) (Tablo II, Grafik 1).

İdrar Dansite ve Volümlerinin Değerlendirilmesi

Tüm grupların idrar dansite takipleri Tablo III’de, volüm takipleri ise Tablo IV’de gösterilmiştir. Sham grubu ile UP darlık oluşturulan grup UP ve grup UPE’de cerrahi sonrası idrar dansite ve volümleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Grup E’de enalapril tedavisi başladıktan sonra ölçülen idrar dansiteleri (d_2), kontrol idrar dansitelerine (d_0) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0.027$) (Grafik 2). Grup UPE’de ise enalapril tedavisi bittikten sonra ölçülen idrar dansiteleri (d_4), d_0 ve d_2 ’ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0.016$) (Grafik 2). Grup E’de enalapril tedavisi başladıktan sonra ölçülen idrar volümleri (V_2), kontrol idrar volümlerine (V_0) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.028$) (Grafik 3). Grup UPE’de ise enalapril tedavisi bittikten sonra ölçülen idrar volümleri (V_4), V_0 ve V_2 ’ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.042$) (Grafik 3).

TABLO II. Haftalara göre grup E ve grup UPE'nin arteriyel rezistif indeks değerleri (Ort $\pm$ SS)

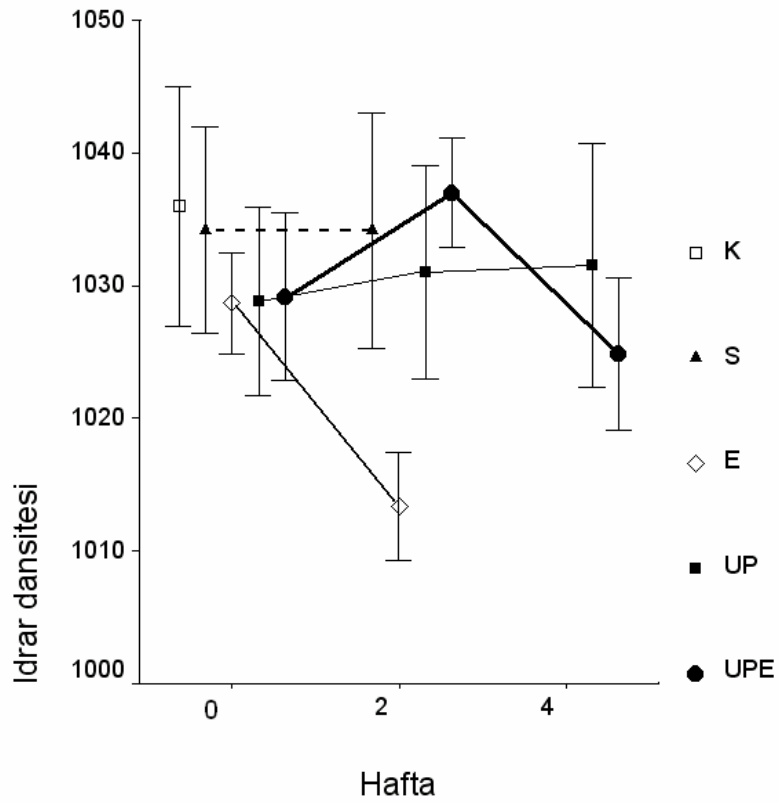
Grup/ARİ _{hafta}	ARİ ₀	ARİ ₂	ARİ ₄
Grup E	0,49 $\pm$ 0,02	0,48 $\pm$ 0,04	
Grup UPE	0,49 $\pm$ 0,02	0,52 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,05



GRAFİK 1. Haftalara göre grup E ve grup UPE'deki arteriyel rezistif indeks değişiklikleri

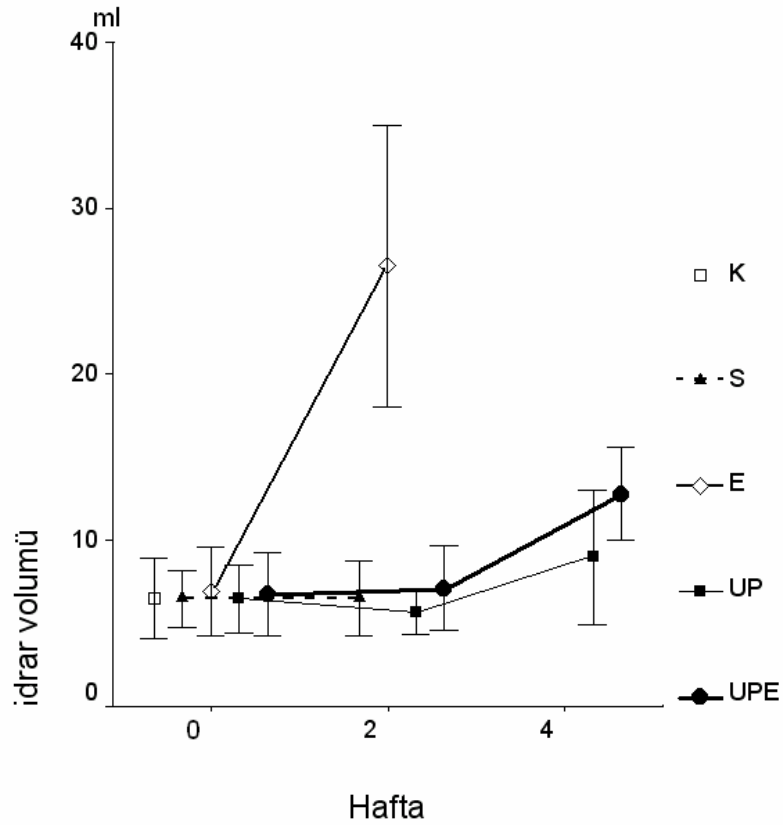
TABLO III. Haftalara göre tüm grupların idrar dansite takipleri (Ort $\pm$ SS)

Grup/ d _{hafta}	d ₀	d ₂	d ₄
Grup K	1036,00 $\pm$ 11,05		
Grup S	1034,17 $\pm$ 9,52	1034,17 $\pm$ 10,89	
Grup E	1028,67 $\pm$ 4,63	1013,33 $\pm$ 4,97	
Grup UP	1028,83 $\pm$ 8,68	1031,00 $\pm$ 9,86	1031,50 $\pm$ 11,24
Grup UPE	1029,17 $\pm$ 7,76	1037,00 $\pm$ 5,10	1024,83 $\pm$ 7,03

**GRAFİK 2.** Haftalara göre tüm gruplardaki idrar dansite değişiklikleri

TABLO IV. Haftalara göre tüm grupların idrar volüm takipleri (Ort $\pm$ SS) (ml)

Grup/V _{hafta}	Volüm ₀	Volüm ₂	Volüm ₄
Grup K	6,48 $\pm$ 2,96		
Grup S	6,50 $\pm$ 2,08	6,51 $\pm$ 2,79	
Grup E	6,92 $\pm$ 3,26	26,51 $\pm$ 10,38	
Grup UP	6,48 $\pm$ 2,51	5,65 $\pm$ 1,55	9,00 $\pm$ 4,96
Grup UPE	6,75 $\pm$ 3,08	7,13 $\pm$ 3,12	12,82 $\pm$ 3,46

**GRAFİK 3.** Haftalara göre tüm gruplardaki idrar volüm değişiklikleri

İdrar elektrolitleri

Grup UP ve grup UPE kendi içlerinde idrar elektrolitlerinin haftalara göre değişimi açısından değerlendirildi. Grup UP'deki idrar elektrolit değerleri Tablo V'de, grup UPE'deki idrar elektrolit değerleri ise Tablo VI'da gösterilmiştir. Her iki grupta da idrar elektrolitleri açısından grup içi anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

TABLO V. Grup UP'de idrar elektrolitlerinin haftalara göre değişimi (Ort $\pm$ SS)

Element / hf	0	2	4
Na (mmol/L)	31,00 $\pm$ 10,12	47,83 $\pm$ 36,29	25,00 $\pm$ 4,14
K (mmol/L)	173,77 $\pm$ 56,79	207,72 $\pm$ 97,42	150,60 $\pm$ 51,28
Ca (mg/dl)	18,33 $\pm$ 7,66	18,78 $\pm$ 6,39	19,30 $\pm$ 7,04
P (mg/dl)	95,55 $\pm$ 45,42	86,75 $\pm$ 25,19	90,98 $\pm$ 46,87
Mg (mEq/L)	10,42 $\pm$ 9,22	7,88 $\pm$ 7,89	15,31 $\pm$ 8,16

TABLO VI. Grup UPE'de idrar elektrolitlerinin haftalara göre değişimi (Ort $\pm$ SS)

Element / hf	0	2	4
Na (mmol/L)	32,33 $\pm$ 14,79	43,00 $\pm$ 12,47	32,83 $\pm$ 17,37
K (mmol/L)	162,97 $\pm$ 76,90	156,00 $\pm$ 67,12	130,20 $\pm$ 29,75
Ca (mg/dl)	17,23 $\pm$ 8,40	20,07 $\pm$ 9,24	17,68 $\pm$ 8,10
P (mg/dl)	100,90 $\pm$ 49,99	99,13 $\pm$ 51,32	65,03 $\pm$ 45,26
Mg (mEq/L)	8,60 $\pm$ 7,70	9,83 $\pm$ 9,83	18,18 $\pm$ 5,43

mRNA TGF- β_1 düzeyleri

Tüm grupların böbrek dokusundaki mRNA TGF- β_1 değerleri Tablo VII’de gösterilmiştir. Gruplar arasında böbrek dokusundaki mRNA TGF- β_1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

TABLO VII. Tüm sıçanların böbrek dokusundaki mRNA TGF- β_1 değerleri (ekspresyon ünite)

TGF- β_1 düzeyi	Grup K	Grup S	Grup E	Grup UP	Grup UPE
1	0,001	0,011	0,598	0,018	29.078
2	5,036	4,113	0,079	1,112	0,31
3	0,002	0,02	0,834	0,068	0,7
4	1,822	0,922	0,261	0,016	0,011
5	0,157	0,121	0,539	0,003	0,421
6	1,807	1,795	0,002	1,225	0,034
Ort $\pm$ SS	1,47 $\pm$ 1,95	1,16 $\pm$ 1,60	0,39 $\pm$ 0,32	0,41 $\pm$ 0,59	5,09 $\pm$ 11,75

TARTIŞMA

Kronik UP bileşke 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 UP bileşke darlığına bağlı hidronefrozların yaklaşık %23'ü pyeloplasti yapılmasını gerektirmektedir ²⁷. Geri kalan hastalar ise antibiyotik profilaksisi altında izlenmektedir. İzlem sırasında UP darlık ilerleyebilmekte, gerileyebilmekte veya intermitan hal alabilmektedir. Hastalığın bu belirsiz seyri nedeni ile böbrek fonksiyonlarının ve kanlanmasının korunması başlıca hedef olmalıdır.

Çocukluk yaş grubunda hidronefrozun en sık sebebi olan UP bileşke tıkanıklığı genellikle parsiyel ve tek taraflıdır ^{5,27,45}. Ayrıca şiddetli tıkanıklıklara genellikle pyeloplasti uygulanırken hafif tıkanıklığı olan olgularda izlem yeterli olmaktadır. Tedavinin seçimi konusunda en fazla zorlayıcı olan ve konservatif izlem tercih edildiğinde olayın kötüleşmesinden endişe edilen orta derece darlık bu çalışmada kullanılmıştır. Klinikte en fazla karşılaşılan ve zorlanan grup hasta popülasyonu ile uyumlu olarak Bae ve ark.nın daha önceden tariflediği şekilde oluşturulan tek taraflı parsiyel darlığın kronik hale gelmesi için 2 hafta süreyle beklendi ve karşı tarafa nefrektomi uygulanmadı.

Sıçanlarda ideal UP darlık oluşturulma zamanı nefrogenezisin devam ettiği ilk 10 gün olarak bildirilmektedir. Fakat bu çalışmada 24 saatlik idrar toplarken metabolik kafeste ayrı ayrı tutulmalarının zor olacağı ve yeterli miktarlarda idrar toplanamayacağı düşünülerek yenidoğan sıçanlar tercih edilmedi. Ayrıca küçük olmaları nedeni ile renal USG ve Doppler inceleme zorluğu ile karşılaşılacağı tahmin edilen sıçan böbreğinde, ARİ ölçümlerinin yenidoğan döneminde değerlendirilmesinin daha da zor olacağı düşünüldü.

USG’de hidronefrozun her ölçümde biraz daha artmış olması ve karşı böbreğin normalden daha hızlı büyümesi (kompansatuar hipertrofi) tıkanıklık lehinde bulgular olarak kabul edilmekle birlikte obstrüktif non-obstrüktif hidronefroz ayırımında USG’nin tanısai doğruluğunu desteklemek için renal ARİ ölçümleri de kullanılmaya başlanmıştır ^{5,10,61,76}. Literatürde tavşan, köpek ve domuzlarda oluşturulan UP darlıkta ARİ ölçümü gerçekleştirilen yayınlara rastlansa da, sıçanlarda daha önce Doppler inceleme yapılmamıştır. Bu çalışma tıbbi literatürde ilk kez normal ve UP darlık oluşturulan sıçanlarda ortalama ARİ değerlerini belirleyerek ileride yapılabilecek çalışmalar için de bir referans oluşturmuştur ($ARİ_0 = 0,49 \pm 0,02$).

Bu çalışmada UP bileşke darlığı tanısında kullanılabilirliği savunulan ARİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0.028$). Her sıçan için 3 kere ARİ ölçümü yapılarak ortalaması alındığı için ölçüm yapılan bölgeler birbirine çok yakın olan küçük sıçan böbreklerinde bile ARİ değerleri, daha önce birçok çalışmada gösterildiği gibi tıkanıklığın obstrüktif olup olmadığının değerlendirilmesinde yararlı bulunmuştur.

Bu çalışmada bir ACE inhibitörü olan enalaprilin tercih edilmesinin nedeni, böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açan tübülointerstisyel fibrozisi ve bu fibrozisin ana mediatörlerinden biri olan TGF- β_1 düzeylerini azalttığı için ileri sürülmüş olmasıdır ^{38,63}. RAS’nin tübüler fonksiyonlara ve BKA’na etkisi de iyi bilinmektedir. Enalaprilin en fazla intrarenal ACE inhibisyonunu 200 mg/kg/gün dozunda yaptığı tanımlanmıştır ⁶⁶. Bu çalışmada amaç RAS’nin içinde bulunduğu mekanizmaları inhibe etmek olduğu için enalaprilin etkisini en fazla gösterdiği doz (200 mg/kg/gün) tercih edilmiştir.

Enalapril tedavisi verildikten sonra grup E’de ölçülen ARİ değerlerinde ($ARİ_2$) kontrol değerlere ($ARİ_0$) göre bir farklılık bulunmadı. Grup UPE’de ise enalapril tedavisi bittikten sonra ölçülen ARİ değerleri ($ARİ_4$), enalapril tedavisi öncesi ölçülen değerlere ($ARİ_2$) ve hatta

kontrol değerlere ($AR\dot{I}_0$) göre daha düşük bulundu; sadece $AR\dot{I}_4$ ile $AR\dot{I}_2$ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0.046$). Bu durum UP bileşke tıkanıklıklarında renal kan akımının azalmasından sorumlu tutulan AII'nin oluşumunun inhibe edilmesine bağlı olarak vazokontrüksiyon etkisinin ortadan kalkması ile açıklanabilir ^{24,86}. Sonuç olarak enalaprilin kronik UP bileşke tıkanıklıklarında azalmış olan BKA'nı yeniden düzenleyerek böbrek fonksiyonlarını koruduğunu söyleyebiliriz.

Postobstrüktif diürez daha çok çift taraflı UP tıkanıklıklarının açılmasından sonra görülen idrar konsantrasyon kapasitesinin azalması, natriürez ve poliüri ile karakterize bir durumdur ^{25,86}. Bunun nedeni çift taraflı UP tıkanıklıklarda, proksimal ve distal tübüller ile toplayıcı kanallarda idrarın konsantre edilmesini sağlayan AQP'lerin, sodyum ve üre taşıyıcı proteinlerin sayılarının düşmesine bağlı olarak su ve tuz reabsorbsiyonun azalmasıdır ^{15,42,48,87}. Aynı durum tek taraflı tıkanıklıklarda da gösterilmiştir ⁴⁹. Jensen ve ark.nın çalışmasında iki taraflı UP bileşke tıkanıklığı oluşturulan sıçanlarda bir AT-1R blokerü olan candesartanın AQP-2 ve sodyum taşıyıcı proteinlerdeki azalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir. Candesartanın bu etkisi idrar miktarında ve sodyum reabsorbsiyonunda artış ile sonuçlanmıştır ³⁹. Topcu ve ark. yenidoğan sıçanlarda oluşturdukları tek taraflı parsiyel üreteral darlıkta candesartanın BKA, GFR, AQP2'ler ve sodyum taşıyıcı proteinlerin sayılarındaki azalmayı engellediğini ortaya koymuşlardır ⁷⁹. RAS UP tıkanıklıklarında AQP ve sodyum taşıyıcı proteinlerin azalmasına ve idrar konsantrasyon yeteneğinin bozulmasına yol açmaktadır. Bu çalışmada Grup UPE'de enalapril tedavisi bittikten sonra ölçülen idrar dansiteleri (d_4), d_0 ve d_2 'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0.016$). Enalapril tedavisi başladıktan sonra ölçülen idrar volümleri (V_4) ise V_0 ve V_2 'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.042$). Bu bulgularla literatür

değerlerini destekler şekilde, enalaprilin RAS'nin AQP ve sodyum taşıyıcı proteinleri azaltıcı etkisini inhibe ederek böbrek fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir.

Bununla birlikte grup E'de de enalapril tedavisi başladıktan sonra ölçülen idrar dansite(d_2) ve volümleri (V_2), kontrol idrar dansite (d_0) ve volümlerine (V_0) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunması nedeni ile, enalaprilin bu etkisi sadece AQP ve sodyum taşıyıcı proteinlerin azalmasını engellemesi ile açıklanamaz (idrar dansiteleri için $p=0.027$, idrar volümleri için $p= 0.028$). Bilindiği gibi normal sağlıklı böbreklerde AII, ya doğrudan ya da aldosteron salgılanmasını sağlayarak sodyum ve su geri emilimini artırmaktadır ³¹. Bu çalışmada enalaprilin verilmesi ile AII oluşumu inhibe edilerek sadece kronik UP tıkanıklığında değil sağlıklı sıçanlarda da sodyum ve su emilim özellikleri bozulmuştur. Bu durum idrar dansitesinin düşmesine, idrar volümünün ise artmasıyla sonuçlanmıştır.

Tübüller azalan filtrasyon yükünü kompanse etme kapasitelerine genellikle sahip oldukları için tübüler hasarın en önemli elektrolit göstergesi, reabsorpsiyonu azalan magnezyumun idrarda atılımının artmasıdır ^{44,45}. Bu çalışmada hem grup UP'de hem de grup UPE'de idrar elektrolitleri (magnezyum dahil) açısından grup içi farklı zamanda alınan değerler açısından anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni sıçanların karşı taraf böbreklerine nefrektomi yapılmaması, toplanan idrar elektrolitlerinin her iki böbrekten gelmesi ve UP darlığın tam tıkanıklık şeklinde oluşturulmamasına bağlanabilir.

TGF- β_1 kronik UP bileşke tıkanıklıklarında tübülointerstisyel fibrozisin ana mediatörlerinden biridir ⁵¹. Bu çalışmada UP darlık oluşturulan her iki grupta da hem ultrasonografik hem de makroskopik olarak böbrekler hidronefrotik izlenmesine rağmen TGF- β_1 düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum TGF- β_1 oluşumuna RAS dışında komplaman C5 gibi başka yollarında katkıda bulunuyor olmasına bağlı olabilir ⁸. Ayrıca

Eskild-Jensen ve ark., tek taraflı parsiyel üreteral darlık oluşturdıkları domuzlarda, AT-1R blokerünün nefroenezis bittikten sonra oluşturulan UP darlıkların interstisyel ve glomerüler hücre apoptozisini azalttığını fakat fibrozise etki etmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları da TGF- β_1 düzeylerinde anlamlı fark olmamasını açıklayabilir²³. Ek olarak, TGF- β_1 ekspresyon düzeylerinin UP darlık oluşturulan grupta yüksek olmamasının nedeni TGF- β_1 düzeyinin 4. günde maksimal seviyeye çıkması ve tam UP darlık oluşturulmamasına bağlı olabilir. Bu çalışmada orta derecede parsiyel UP darlık oluşturulan böbrekler TGF- β_1 düzeyi için 14. günde incelenmiştir. Bu yüzden ekspresyonu düşük çıkmış olabilir. Yapılan açıklamalar ışığında eğer yeni bir çalışma yapıp 4 veya 5. günde böbrek TGF- β_1 düzeyleri değerlendirilecek olursa belki de yüksek değerler gösterilebilecektir.

Bu çalışma ile orta derecede parsiyel kronik UP darlık oluşturulan sıçanlarda enalaprilin ARİ değerlerini azaltarak BKA'nı, idrar konsantrasyon ve dilüsyon özelliklerinin bozulmasını engelleyerek böbrek tübül fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra ARİ ölçümlerinin hidronefrozun obstrüktif karakterini ortaya koymada yararlı olduğunu ve klinik uygulamalarda tanısal parametreler arasında yer bulacağını rahatlıkla söyleyebiliriz.

ÖZET

Üreteropelvik bileşke (UP) tıkanıklığı, çocukluk çağı hidronefrozlarının en sık sebebidir. Bu çalışmada tek taraflı UP darlık oluşturulan sıçanlarda enalapril tedavisi öncesi ve sonrası renal arteriyel rezistif indeks (ARİ) ölçümleri ve idrar elektrolit düzeyleri değerlendirildi. Aynı zamanda; böbrek dokusunun tıkanıklığa mRNA TGF- β_1 cevabı, enalaprilin bu cevaba etkisi ve dolayısıyla tübülointerstisyel fibrozis oluşumunu engelleyip engellemediği araştırıldı.

Bu çalışmada 30 adet Wistar-albino sıçan her grupta 6 hayvan olacak şekilde rasgele 5 gruba ayrıldı; Sham (S) grubuna sadece laparotomi yapıldı. Tedavi (E) grubuna cerrahi girişim yapılmadan sadece 2 hafta oral enalapril tedavisi (200 mg/kg/gün) verildi. UP darlık (UP) grubunda tek taraflı orta derecede parsiyel kronik UP darlık oluşturuldu, fakat enalapril tedavisi verilmedi. UP darlık ve tedavi (UPE) grubunda ise tek taraflı orta derecede parsiyel kronik UP darlık oluşturularak 2 hafta enalapril tedavisi (200 mg/kg/gün) verildi. Tüm gruplardan 24 saatlik idrarlar toplandı. Grup E'ye tedavi öncesi ve bitiminde, grup UPE'ye ise darlık oluşturulmadan önce, orta derece parsiyel kronik UP darlık oluştuktan sonra ve tedavi bitiminde ARİ ölçümleri gerçekleştirildi. İntrakardiyak ponksiyon ile kan alınarak kurban edilen hayvanların sol böbrekleri mRNA TGF- β_1 düzeylerini değerlendirmek için çıkartıldı.

Bu çalışma ile orta derecede parsiyel kronik UP darlık oluşturulan sıçanlarda enalaprilin ARİ değerlerini azaltarak BKA'nı, idrar konsantrasyon ve dilüsyon özelliklerinin bozulmasını engelleyerek böbrek tübül fonksiyonlarını koruduğu gösterildi. Böbrek dokusu mRNA TGF- β_1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bunun yanı sıra ARİ ölçümlerinin hidronefrozun obstrüktif karakterini ortaya koymada yararlı olduğu bulundu.

SUMMARY

Ureteropelvic (UP) junction obstruction is the most common cause of childhood hydronephrosis. The aim of this study is to investigate renal arterial resistive index (ARI) measurements and urine electrolytes before and after enalapril therapy in a rat model of unilateral ureteropelvic obstruction. Also, TGF- β_1 response of the renal tissue in obstructed kidney, main mediator of tubulointerstitial fibrosis, and the effects of enalapril therapy on this response is investigated.

Thirty Wistar-albino rats were randomly allocated into five groups (n=6). Only laparotomy was performed in the sham (S) group. The treatment (E) group was only treated with 200 mg/kg/day dose of enalapril for 2 weeks orally. The UP obstruction (UP) group and UP obstruction and treatment (UPE) group were both subjected to left unilateral moderate partial obstruction. Two weeks after establishing partial UP obstruction, UPE group was treated with the same dose of enalapril for 2 weeks. In all groups 24 hours' urine was collected. Intrarenal ARI measurements were performed before operation and before and after enalapril treatment in group UPE, and before and after enalapril treatment in group E. Rats were sacrificed by intracardiac puncture and left kidneys were harvested in order to evaluate the levels of mRNA TGF- β_1 .

In conclusion, enalapril maintained renal blood flow by decreasing ARI and renal tubular functions by protecting urine concentration and dilution ability in a unilateral ureteropelvic obstructed rat model. There was no difference in renal mRNA TGF- β_1 levels. Also, ARI was a reliable indicator in determining the presence of unilateral partial ureteropelvic obstruction.

KAYNAKLAR

1. Atwell JD: Familial pelviureteric junction hydronephrosis and its association with a duplex pelvicaliceal system and vesicoureteric reflux. A family study. Br J Urol 57:365-369, 1985
2. Bae EH, Kim IJ, Park JW, Ma SK, Choi KC, Lee JU, Kim SW: Altered regulation of renin-angiotensin, endothelin and natriuretic peptide systems in rat kidney with chronic unilateral ureteral obstruction. Urol Int 79:170-176, 2007
3. Baker LA, Gomez RA: Embryonic development of the ureter and bladder: acquisition of smooth muscle. J Urol 160:545-550, 1998
4. Başaklar AC. Böbrek ve üreterin konjenital malformasyonları: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Birinci baskı. Başaklar AC (ed). Palme Yayıncılık, 2006. S: 1199-1257
5. Başaklar AC. Konjenital üreteropelvik tıkanıklık: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Birinci baskı. Başaklar AC (ed). Palme Yayıncılık, 2006. S:1259-1287
6. Bateman GA, Cuganesan R: Renal vein Doppler sonography of obstructive uropathy. AJR Am J Roentgenol 178:921–925, 2002
7. Berne RM, Levy MN. Elements of renal function: Principles of physiology. Üçüncü baskı. Berne RM, Levy MN (eds). Mosby, 2000. S: 408-421
8. Boor P, Konieczny A, Villa L, Schult AL, Bücher E, Rong S, Kunter U, van Roeyen CR, Polakowski T, Hawlisch H, Hillebrandt S, Lammert F, Eitner F, Floege J, Ostendorf T: Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 18:1508-1515, 2007

9. Bozdoğan Ö. Boşaltım sistemi: Fizyoloji. Birinci baskı. Bozdoğan Ö (ed). Palme Yayıncılık, 2000. S: 291-298
10. Brandell RA, Brock JW 3rd, Hamilton BD, Cartwright PC, Snow BW: Unilateral hydronephrosis in infants: are measurements of contralateral renal length useful? J Urol 156:188-189, 1996
11. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL: Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. AJR Am J Roentgenol 148:959-963, 1987
12. Chevalier RL, Gomez RA, Jones CE: Developmental determinants of recovery after relief of partial ureteral obstruction. Kidney Int 33:775-781, 1988
13. Chevalier RL, Kaiser DL: Chronic partial ureteral obstruction in the neonatal guinea pig. I. Influence of uninephrectomy on growth and hemodynamics. Pediatr Res 18:1266-1271, 1984
14. Chevalier RL, Sturgill BC, Jones CE, Kaiser DL: Morphologic correlates of renal growth arrest in neonatal partial ureteral obstruction. Pediatr Res 21:338-346, 1987
15. Cussen LJ: Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. Invest Urol 5(2):164-178, 1967
16. Cussen LJ: The structure of the normal human ureter in infancy and childhood. A quantitative study of the muscular and elastic tissue. Invest Urol 5:179-194, 1967
17. Diamond JR, Ricardo SD, Klahr S: Mechanisms of interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Semin Nephrol 18:594-602, 1998
18. DiSandro MJ, Kogan BA: Neonatal management. Role for early intervention. Urol Clin North Am 25:187-197, 1998
19. Eddy AA: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 7:2495-2508, 1996

20. Elder JS: Antenatal hydronephrosis: fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am* 44:1299-1321, 1997
21. Engelmyer E, van Goor H, Edwards DR, Diamond JR: Differential mRNA expression of renal cortical tissue inhibitor of metalloproteinase-1, -2, and -3 in experimental hydronephrosis. *J Am Soc Nephrol* 5:1675-1683, 1995
22. Ertürk Ş: Böbrek hastalıklarının fizyolojisinde RAAS. *Nefroloji Dergisi* 13:1-7, 2004
23. Eskild-Jensen A, Paulsen LF, Wogensen L, Olesen P, Pedersen L, Frøkiaer J, Nyengaard JR: AT1 receptor blockade prevents interstitial and glomerular apoptosis but not fibrosis in pigs with neonatal induced partial unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 292:1771-1781, 2007
24. Frøkiaer J, Djurhuus JC, Nielsen M, Pedersen EB: Renal hemodynamic response to ureteral obstruction during converting enzyme inhibition. *Urol Res* 24:217-227, 1996
25. Frøkiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S: Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 270:657-668, 1996
26. Fukuda K, Yoshitomi K, Yanagida T, Tokumoto M, Hirakata H: Quantification of TGF-beta1 mRNA along rat nephron in obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F513-521, 2001
27. 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. S: 559-631

28. Gordon I, Dhillon HK, Gatanash H, Peters AM: Antenatal diagnosis of pelvic hydronephrosis: assessment of renal function and drainage as a guide to management. J Nucl Med 32:1649-1654, 1991
29. Greger R: Physiology of renal sodium transport. Am J Med Sci 319:51-62, 2000
30. Gunn TR, Mora JD, Pease P: Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. Am J Obstet Gynecol 172(2 Pt 1):479-486, 1995
31. Guyton AC, Hall JE. Böbrekler ve vücut sıvıları: Tıbbi Fizyoloji. Birinci baskı. Çavuşoğlu H (ed, Türkçe çeviri). Yüce Yayım, 1996. S: 295-421
32. Günşar C, Sencan A, Karaca İ, Ceylan H, Feşekoğlu O, Mir E: Cerrahi tedavi uygulanan üreteropelvik bileşke darlıkları: Bir yaş üstü olgularda on yıllık deneyimimiz. Pediatrik Cerrahi Dergisi 16:41-46, 2002
33. Harrison RG. The Urogenital system: Cunningham's textbook of anatomy. Onikinci baskı. Romanes GJ (ed). Oxford University Pres, 1995. S: 531-542
34. Hemat RAS. Upper urinary tract system: Principles of Modern Urology. Hemat RAS (ed). Urotext, 2003. S: 514-516
35. Hewitson TD, Tait MG, Kelynack KJ, Martic M, Becker GJ: Dipyridamole inhibits in vitro renal fibroblast proliferation and collagen synthesis. J Lab Clin Med 140:199-208, 2002
36. Imajı R, Dewan PA: Calyx to parenchyma ratio in pelvi-ureteric junction obstruction. BJU Int 89:73-77, 2002 :
37. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Klahr S: Delayed treatment with enalapril halts tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy. Kidney Int 49:1110-1119, 1996

38. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klahr S: Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 47:1285-1294, 1995
39. Jensen AM, Li C, Praetorius HA, Nørregaard R, Frische S, Knepper MA, Nielsen S, Frøkiaer J: Angiotensin II mediates downregulation of aquaporin water channels and key renal sodium transporters in response to urinary tract obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 291:1021-1032, 2006
40. Josephson S, Grossmann G: Partial ureteric obstruction in the pubescent rat. II. Long-term effects on the renal morphology. *Urol Int* 47:126-130, 1991
41. Josephson S, Lännergren K, Eklöf AC: Partial ureteric obstruction in weanling rats. II. Long-term effects on renal function and arterial blood pressure. *Urol Int* 48:384-390, 1992
42. Kim SW, Cho SH, Oh BS, Yeum CH, Choi KC, Ahn KY, Lee J: Diminished renal expression of aquaporin water channels in rats with experimental bilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* 12:2019-2028, 2001
43. Kim WS, Han TI, Kim SH, Park M, Kim IO, Yeon KM: Renal Doppler ultrasound examination of ureteral obstruction in rabbits: effects of different sites and degrees of obstruction on renal resistive index. *Invest Radiol* 39:531-536, 2004
44. Kinn AC, Bohman SO: Renal structural and functional changes after unilateral ureteral obstruction in rabbits. *Scand J Urol Nephrol* 17:223-234, 1983
45. Koff SA. Anomalies of the renal collecting system: *Pediatric Urology*. Üçüncü baskı. O'Donnell B, Koff SA (ed). Butterworth-Heinemann, 1997. S:370-379
46. Küpeli S, Küpeli B. Üriner obstrüksiyonlar: Temel Üroloji. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (ed). Güneş Kitabevi, 1998. S:270

47. Kwon TH, Hager H, Nejsum LN, Andersen ML, Frøkiaer J, Nielsen S: Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Semin Nephrol* 21:231-238, 2001
48. Li C, Wang W, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Frøkiaer J: Altered expression of major renal Na transporters in rats with bilateral ureteral obstruction and release of obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 285:889-901, 2003
49. Li C, Wang W, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Frøkiaer J: Altered expression of major renal Na transporters in rats with unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:155-166, 2003
50. Mallek R, Bankier AA, Etele-Hainz A, Kletter K, Mostbeck GH: Distinction between obstructive and nonobstructive hydronephrosis: value of diuresis duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 166:113-117, 1996
51. Misseri R, Rink RC, Meldrum DR, Meldrum KK: Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury. *J Surg Res* 119:149-159, 2004
52. Miyajima A, Chen J, Lawrence C, Ledbetter S, Soslow RA, Stern J, Jha S, Pigato J, Lemer ML, Poppas DP, Vaughan ED, Felsen D: Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 58:2301-2313, 2000
53. Mizuiri S, Amagasaki Y, Hosaka H, Fukasawa K, Nakayama K, Nakamura N, Sakaguchi H: Hypertension in unilateral atrophic kidney secondary to ureteropelvic junction obstruction. *Nephron* 61:217-219, 1992
54. 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* 13:246-251, 1975

55. Morin L, Cendron M, Crombleholme TM, Garmel SH, Klauber GT, D'Alton ME: Minimal hydronephrosis in the fetus: clinical significance and implications for management. *J Urol* 155:2047-2049, 1996
56. Morrissey JJ, Ishidoya S, McCracken R, Klahr S: The effect of ACE inhibitors on the expression of matrix genes and the role of p53 and p21 (WAF1) in experimental renal fibrosis. *Kidney Int Suppl* 54:83-87, 1996
57. Nielsen S, Frøkiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82:205-244, 2002
58. Oktar SÖ, Yücel C, Özdemir H, Karaosmanoglu D. Doppler sonography of renal obstruction: Value of venous impedance index measurements. *J Ultrasound Med* 23:929-936, 2004
59. Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM, Rabelo EA, Pontes AK, Souza MF: Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of foetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 30:535-541, 1998
60. Ots M, Pechter U, Tamm A: Characteristics of progressive renal disease. *Clin Chim Acta.* 297:29-41, 2000
61. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH: Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 153:997-1000, 1989
62. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I: The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 144:584-587, 1990
63. Ricardo SD, Levinson ME, DeJoseph MR, Diamond JR: Expression of adhesion molecules in rat renal cortex during experimental hydronephrosis. *Kidney Int* 50:2002-2010, 1996

64. Rojek A, Füchtbauer EM, Kwon TH, Frøkiaer J, Nielsen S: Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:6037-6042, 2006
65. Ross MH, Kaye G, Pawlina W. Urinary system: Histology. Dördüncü baskı. Ross MH, Kaye G, Pawlina W(eds). Lippincott Williams Wilkins, 2003. S: 603-621
66. Sadjadi J, Kramer GL, Yu CH, Welborn MB 3rd, Modrall JG: Angiotensin II exerts positive feedback on the intrarenal renin-angiotensin system by an angiotensin converting enzyme-dependent mechanism. *J Surg Res* 129:272-277, 2005
67. Sadler TW. Ürogenital sistem: Langman's Medikal Embriyoloji. Yedinci baskı. Başaklar AC (ed, Türkçe çeviri). Palme Yayıncılık, 1996. S: 260-297
68. Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar. Birinci baskı. Metu Pres, 1999. S: 290-297
69. Schrier RW: Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 17:1820-1832, 2006
70. Shokeir AA, Provoost AP, Nijman RJ: Resistive index in obstructive uropathy. *Br J Urol* 80:195-200, 1997
71. Shokeir AA, Provoost AP, el-Azab M, Dawaba M, Nijman RJ: Renal Doppler ultrasound in children with obstructive uropathy: effect of intravenous normal saline fluid load and furosemide. *J Urol* 156:1455-1458, 1996
72. Shokeir AA, Nijman RJ, el-Azab M, Provoost AP: Partial ureteric obstruction: a study of Doppler ultrasonography and diuretic renography in different grades and durations of obstruction. *Br J Urol* 78:829-835, 1996
73. Shokeir AA: The diagnosis of upper urinary tract obstruction. *BJU Int* 83:893-900, 1999

74. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Badalament RA, Parrott TS, Galooway NTM, Mirilas P, Scaljon WM. Böbrek ve üreterler: Skandalakis Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri. Birinci baskı. Başaklar AC (ed, Türkçe çeviri). Palme Yayıncılık, 2008. S: 1289-1345
75. Snyder HM 3rd, Lebowitz RL, Colodny AH, Bauer SB, Retik AB: Ureteropelvic junction obstruction in children. Urol Clin North Am 7:273-290, 1980
76. Soria Gálvez F, Delgado Márquez MI, Rioja Sanz LA, Blas Marín M, Durán Flores ME, Usón Gargallo J: Usefulness of renal resistive index in the diagnosis and evolution of the obstructive uropathy. Experimental study Actas Urol Esp 31:38-42, 2007
77. Thornhill BA, Burt LE, Chen C, Forbes MS, Chevalier RL: Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: a new model of ureteropelvic junction obstruction. Kidney Int 67:42-52, 2005
78. Todd PA, Heel RC: Enalapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. Drugs 31:198-248, 1986
79. Topcu SO, Pedersen M, Nørregaard R, Wang G, Knepper M, Djurhuus JC, Nielsen S, Jørgensen TM, Frøkiaer J: Candesartan prevents long-term impairment of renal function in response to neonatal partial unilateral ureteral obstruction. Am J Physiol Renal Physiol 292:736-748, 2007
80. Tripp BM, Homsy YL: Neonatal hydronephrosis-the controversy and the management. Pediatr Nephrol 9:503-509, 1995
81. Tublin ME, Bude RO, Platt JF: The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? AJR Am J Roentgenol 180:885-892, 2003

82. Vaughan ED Jr, Sorenson EJ, Gillenwater JY: The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion. *Invest Urol* 8:78-90, 1970 -)
83. Volpe M, Savoia C, De Paolis P, Ostrowska B, Tarasi D, Rubattu S: The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13 Suppl 3:173-178, 2002
84. Webb JA: Ultrasonography and Doppler studies in the diagnosis of renal obstruction. *BJU Int* 86 Suppl 1:25-32, 2000
85. Weir MR, Dzau VJ: The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 12:205-213, 1999
86. Yarger WE, Schocken DD, Harris RH: Obstructive nephropathy in the rat: possible roles for the renin-angiotensin system, prostaglandins, and thromboxanes in postobstructive renal function. *J Clin Invest* 65:400-412, 1980
87. Yeum CH, Kim SW, Lee SC, Choi KC, Ahn KY, Lee J: Diminished expression of aquaporin water channels in ureteral-obstructed kidney in rats. *Scand J Urol Nephrol* 37:99-105, 2003
88. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC: Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 187:157-160, 1993
89. Zerlin JM: Hydronephrosis in the neonate and young infant: current concepts. *Semin Ultrasound CT MR* 15:306-316, 1994