



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

**UNİLATERAL PARSİYEL ÜRETERAL OBSTRÜKSİYONUN
SIÇAN BÖBREKLERİNDE YANGISAL ve FİBROGENETİK
SÜREÇLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ÖZDEMİR KENAR

Antalya, 2025



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

**UNİLATERAL PARSİYEL ÜRETERAL
OBSTRÜKSİYONUN SIÇAN BÖBREKLERİNDE
YANGISAL ve FİBROGENETİK SÜREÇLER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ÖZDEMİR KENAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güngör KARAGÜZEL

"Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

Bu araştırma herhangi bir kurum/kuruluştan destek almamıştır.

ANTALYA, 2025

TEŞEKKÜR

Hekimlik sürecimde yetkinlik kazanmama ve tez çalışmamda, bilimsel bakış açısını içselleştirmemi sağlayan tez danışman hocam Prof. Dr. Güngör KARAGÜZEL'e;
Hekim olarak ekip lideri nasıl olmalıyım sorusunu bana tecrübelerle öğreten hocaların hocası Prof. Dr. Mustafa MELİKOĞLU'na;

Tecrübenin her zaman bilgiyle beslenmesi gerektiğini öğreten hocam Prof. Dr. Abdurrahman KARAMAN'a;

Sorularıyla cevap arama sürecimde bana yol gösteren hocam Dr. Öğr. Üyesi Cem BONEVAL'e;

Cerrahi bakışımı genişleten, daha iyi nasıl yapabilirim sorusuna cevap aramayı gösteren Dr. Öğr. Üyesi Kutay BAHADIR'a;

Tezimin histolojik değerlendirme aşamalarında katkıları ve desteği için Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Dr. Esmâ KIRIMLIOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimim esnasında bilgisiyle desteğini her zaman hissettiğim Dr. Selin URAL'a, Dr. Cavid ABDULLAYEV'e;

Bu süreçte yanımda olan, benimle aynı yolda ilerleyen asistan arkadaşlarıma;
Hastanede nefessiz kaldığımız her an, kahveyle bize oksijen desteği sağlayan başhemşiremize;

Her türlü evrak işinde iyi ki sen varsın diye düşündüğümüz anabilim dalı sekreterimize;

Bizleri her zaman destekleyen hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize;

Her zaman daha iyi olmam için beni destekleyen kök aileme;

Uzmanlık eğitimim boyunca, iş yaşam dengesizliğime rağmen yanımda olmaya devam eden eşime;

Hamilelik ve bebeklik döneminde beni zorlamayan sevgili kızım Defne'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İçindekiler

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Böbrek.....	4
2.1.1. Böbreğin Embriyolojisi.....	4
2.1.2. Böbreğin Histolojisi ve Anatomisi	6
2.1.3. Böbreğin Fizyolojisi	11
2.2. Üreter	15
2.2.1. Üreterin Embriyolojisi.....	15
2.2.2. Üreterin Histolojisi ve Anatomisi	16
2.2.3. Üreterin Fizyolojisi	17
2.3. Üreteropelvik Bileşke Bozuklukları	18
2.4. Yangısal Süreçler ve Fibrozis.....	24
2.4.1. IL-6.....	31
2.4.2. STAT3	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Deney Hayvanları.....	38
3.2. Gruplar	38
3.3. Anestezi ve Cerrahi İşlemler	39
3.4. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi.....	40
3.5. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. IL-6.....	42
4.2. STAT 3	43
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR.....	48
7. ÖZET	50
8. ABSTRACT.....	52
9. KAYNAKLAR	54
10. EKLER	70
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADAM	A disintegrin and metalloproteinase
ATF	Activating transcription factor
ATP	Adenozin trifosfat
ATPaz	Adenozin trifosfataz
BiP	İmmunoglobulin binding protein
C/EBP	CCAAT-enhancer-binding protein
CHOP	C/EBP homologous protein
CLC	Cardiotrophin-like cytokine
CNTF	Ciliary neurotropic factor
CT-1	Cardiotropin-1
DNA	Deoxyribonucleic acid
DnaJ	DNA-associated protein J
DR5	Death receptor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
eIF	Eukaryotic initiation factor
ER	Endoplasmic reticulum
ERAD	ER associated degradation
Erdj	Endoplasmic reticulum DnaJ
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
ERO	Endoplasmic reticulum oxidoreductin
ERS	Endoplasmic reticulum stress
ERSE	Endoplasmic reticulum stress element
FasL	Fas ligand
GADD	Growth arrest and DNA damage
GFR	Glomerular filtration rate
GLS	Golgi lokalizasyon sinyali
gp	Glikoprotein
GRP	G protein-coupled receptor

HEDJ	Heat shock protein 40-like (HSP40-like) endoplasmic reticulum Dj1
HERB	Heat shock and exosome-related binding
HSP	Heat shock protein
HSPA5	Heat shock protein family A (Hsp70) member 5
IL	İnterlökin
IL-6R	Interleukin-6 receptor
IRE	İnositol requiring
JAK	Janus kinase
JNK	c-Jun N-terminal kinase
K grubu	Kontrol grubu
KDR	Kinase insert domain receptor
LIF	Leukemia inhibitory factor
MAPkinaz	Mitogen-activated protein kinase
MET	Mesenchymal-epithelial transition
NF	Nuclear factor
ORP	Oxygen-regulated protein
OSM	Oncostatin M
p21	Protein 21
p58IPK	Protein 58 inhibitor of protein kinase
p90ATF6	p90 activating transcription factor 6
TRB3	TRB3 (Tribbles homolog 3
PERK	PKR-like endoplasmic reticulum kinase
PIAS	Protein inhibitor of activated STAT
PKR	Protein kinase R
PÜO	Parsiyel üreteral obstrüksiyon
pY-759	Phosphotyrosine 759
RAS	Renin anjiotensin sistemi
RNAaz	Ribonuclease
ROS	Reactive oxygen stress
RTK	Receptor tyrosine kinase
S grubu	Sham grubu

S1P	Sphingosine-1-phosphate
SEC63	Secretory
SHP2	Src homology 2 domain-containing phosphatase 2
sIL-6R	Soluble IL-6R
SOC3	Sitokin sinyallemedesinin baskılayıcısı-3
STAT	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
SUMO	Small ubiquitin-like modifier
TGFβ	Transforming growth factor β
TRAF2	TNF receptor-associated factor 2
TYK2	Tyrosine kinase 2
UPR	Unfolded protein response
USG	Ultrasonografi
VUR	Vezikoüreteral reflü
X-box	X-binding protein
XBP-1	X-box binding protein 1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Gelişimin değişik dönemlerinde embriyoda nefrik tübül oluşumu. (a. 21. gün, b. 25.gün)	3
2.2. Beş (5) haftalık embriyoda pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemler. a) İntermediate mezodermin pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerinin ilişkisini gösteren çizim, b) Pronefrik ve mezonefrik sistemlerin boşaltım tübüllerinin şematik çizimi	3
2.3. Beş (5) haftalık bir embriyoda, ürogenital sırttan alınmış transvers kesit	3
2.4. Embriyoda pronefroz (dördüncü hafta), mezonefroz (dördüncü ila sekizinci haftalar) ve metanefroz (beşinci haftadan itibaren) yerleşimleri.	4
2.5. Renal corpusculum	5
2.6. Renal doku, carmin boyama	5
2.7. Medulla kesiti	6
2.8. Böbreğin yapısal organizasyonu	7
2.9. Sol böbrek koronal kesit ve vasküler yapı diagramı	8
2.10. Sekresyon ve reabsorbsiyon diagramı	10
2.11. Üreterin kesit diyagramı	12
2.12. Hidronefroz evreleri	14
2.13. Önen skorlaması	16
2.14. Retrograd Piyelografide UPJ darlık	17
2.15. Akut böbrek hasarına (ABH) veya kronik böbrek hastalığına (KBH) yol açan tek taraflı üreter obstrüksiyonunun (ÜUO) fonksiyonel, hücrel ve moleküler sonuçlarının şematik özeti	18
2.16. Katlanmamış/Yanlış katlanmış protein yanıtı	20
2.17. IL-6 klasik ve trans sinyalleme yolağı	24
2.18. JAK/STAT yolağı	26
2.19. SOC ve etki mekanizması	27

4.1. IL-6 antikor uygulaması sonrası	31
4.2. STAT3 antikor uygulaması sonrası	31



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. SFU fetal hidronefroz derecelendirme sistemi	14
2.2. Hidronefroz şiddet skorlaması	15
2.3. Pinter'ın histopatolojik değerlendirmesi	17



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antenatal takiplerde saptanan tüm fetal anomalilerin %20-30'u üriner sistem kaynaklıdır (1,2). Antenatal hidronefroz en sık görülen üriner patoloji olup, üreteropelvik bileşke darlığı en sık sebeptir ve tahmini insidansı 1.000-1500:1'dir (3-5). İntrensek (darlık, valf, polip) veya ekstresek (aberran damar, insersiyon anomalileri, fibroz bantlar, retroperitoneal yapışıklıklar, böbrek mobilitesi) nedenlerle olabilir. En sık intrensek patolojiler görülür. Darlığa bağlı tıkanıklık, üreter düz kaslarının dağılımının düzensizliğine sekonder adinamik segment kaynaklı olabilir (4,6). Ayrıca üreteropelvik bileşkenin yavaş matürasyonu, üreteropelvik bileşke darlığının sebebi olabilir ve tüm antenatal hidronefrozlu hastaların %70-80'inde görülen spontan regresyonda etkili olduğu düşünülmektedir. Üreteropelvik bileşke darlığında idrar akımının sağlanamamasına bağlı renal pelviste genişleme olur. Bu genişleme böbrek dışına doğru olduğunda renal parankim korunabilir. Ancak ekstrarenal dilatasyon oluşmadığında; parankim, kapsül ile genişlemiş toplayıcı sistem arasında sıkışır ve parankim zedelenir (7). Adinamik segment, aberran damar basısı, intrensek lümeni daraltıcı patolojiler; darlığın gelişmesinde rol oynamaktadır (8). Tedavinin başarılı olmadığı durumlarda obstrüktif üropati nedeniyle böbrek yetmezliği gelişebilir (9). Günümüzde böbrek yetmezliğinin küresel hastalık yükünün arttığı saptanmıştır (10). Bu durum konudaki çalışmaların önemini belirtmektedir.

Fibrozis, doku hasarının onarımı sürecinin bir parçasıdır. Hasarlı doku bölgesinde fibroblastların aktivasyonu ile inflamatuvar medyatörler salgılanır ve ekstrasellüler matris sentezi artar. Yara iyileşmesini başlatan basamak; hasar kronikleştiğinde ya da inflamatuvar süreç kronikleştiğinde, anormal doku onarım yanıtı fibrozis ile sonuçlanır. Kollajen ve ekstrasellüler matris birikimi fibroziste önemli bir rol oynar (11). Renal fibrozis, kronik ve ilerleyici nefropatilerde ortak sonuçtur. Renal fibrozisin etiyolojisinin ve patofizyolojisinin araştırılmasında tek taraflı üreteral obstrüksiyon deney modeli önemli bir yer tutmaktadır (12). Obstrüksiyon oluşturulmayan böbreğin, obstrüksiyon oluşturulan böbreğin fonksiyon kaybını tolere etmesi nedeniyle böbrek fonksiyonundaki değişikliklerin saptanamaması, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesini amaçlayan çalışmalar için sınırlılık

oluşturmaktadır. Tübüller iyileşmenin olmaması ise tübül hasarı ve onarımı konusuna ilişkin çalışmalardaki kullanımını sınırlandırmaktadır. Ancak unilateral parsiyel üreteral obstrüksiyon (PÜO) modelinin kolay ve kısa sürede sonuç verebilmesi, antifibrotik tedavilerin terapötik potansiyelinin değerlendirilmesinde avantaj sağlamaktadır (9). Üreteropelvik bileşke darlığının, parankim üzerine etkisinin etiyopatogenezi ve tedavi yöntemleri birçok hayvan modeli çalışmalarında araştırılmıştır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır. Sitokrom C ve caspase 3'ün böbrek fonksiyonlarını göstermede etkili olduğu bulunmuştur (13). Üreteropelvik bileşke darlığında endotelin-1 ve adrenomedullin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada prestenotik ve stenotik bölgede endotelin 1 düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır (14). Öncelikle araştırılan konular arasında; kronik böbrek hastalıklarında renal fibrozis üzerinde etkili tedavi yöntemleri (13–21), yapısal değişikliklerin radyolojik değerlendirilmesi (22) bulunmaktadır. Bu çalışmalarda çeşitli hayvanlar kullanılmaktadır (23,24). Domuzların böbreklerinin insan anatomisine yakın olması bir avantaj sağlamaktadır (25,26). Diğer taraftan sıçanların tercih edilmesinin sebepleri; üretiminin domuza göre daha kolay olması, kısa sürede çok sayıda deney hayvanı elde edilebilmesi, böbrek gelişiminin doğumdan sonra 1 hafta daha devam etmesi ve bu gelişimin insanda son trimesterdaki gelişime eşdeğer olmasıdır. Bu çalışmalarda genel olarak erkek denekler tercih edilir (15,27).

Unilateral üreteral obstrüksiyon deney modelleriyle ilgili birçok araştırma yapılmıştır. ERS (Endoplazmik Retikulum Stresi), oksidatif stres üzerine etkisinin incelendiği çalışmalar günümüzde hala önemli bir yer tutmaktadır (28–32). ER (Endoplazmik Retikulum) lipid sentezi, protein katlanması ve protein matürasyonunda görev alır. Katlanmamış proteinlerin ER kapasitesini aşması, homeostazı bozarak ERS'ni tetikler. Buna yanıt olarak Katlanmamış Protein Yanıtı; PERK (PKR-like endoplasmic reticulum kinase), ATF6 (activating transcription factor) ve IRE1 (İnositol requiring) sensörleri aracılığıyla aktive olur. Eğer homeostaz sağlanamazsa, apoptozis başlatılır. Kaspaz 8 ve 9, apoptozu başlatan enzimler olup, Kaspaz 3 ise süreci tamamlayan temel "cellat" kaspazdır (33–37). Bunun yanı sıra ERS'nin sadece homeostaz sağlanması ya da apoptozis

başlatılmasında etkili olmadığı, birçok sitokin aracılığıyla çeşitli süreçlerde de önemli bir rol oynadığı saptanmıştır.

Mekanik stres ve inflamasyon durumunda IL-6 (interlökin) seviyesinin araştırıldığı çalışmalarda IL-6 seviyesinin arttığı, IL-6'nın ekspresyonunun ya da IL-6R'nün (Interleukin-6 receptor) baskılandığı deney modellerinde fibrozisin azaldığı saptanmıştır (38–42). Unilateral PÜO, böbrekte obstrüksiyon ve inflamasyona neden olan bir durumdur, ancak IL-6'nın renal fibrozis patogenezisindeki yeri hala tartışmalıdır. ERS ve IL-6/STAT3 (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü) yolağı arasındaki ilişki, unilateral PÜO patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. ERS ile proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 dahil) salınımı, inflamatuvar yanıtın güçlenmesi ve doku hasarının artışı arasında ilişki kurulabilir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, IL-6 düzeyinin obstrüksiyonun olduğu böbrekte arttığı fakat renal fibrozisin patogenezisinde rol oynamadığı saptanmıştır (43). Trans sinyalizasyon ile klasik sinyalizasyonun farklı etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (44,45). IL-6'nın renal fibrozis üzerine etkisinin sinyalizasyona göre değiştiğini belirten çalışmada; trans sinyalizasyonunun profibrojenik etkisinin, STAT3 ile ilişkili olduğunu saptanmıştır. Bu süreç, böbrek dokusunda fibrozis ve yeniden şekillenmeye (remodeling) yol açabilir (45). Hayvan deneyi modellerinde STAT3 ekspresyonunun böbrek hasarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (46).

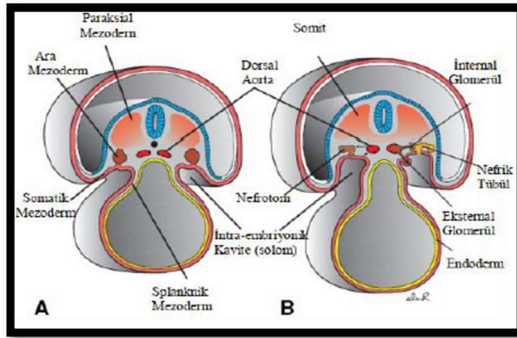
Son yıllarda yapılan çalışmalarda ERS'nin, hastalıkların etiyopatogenezisindeki rolü incelenmesine rağmen, hala birçok hastalıktaki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyopatogenezin anlaşılması, hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Üreteropelvik bileşke darlığının görülme sıklığının fazla olması ve böbrek yetmezliğine yol açabilmesi, bu konuda yapılan çalışmaların önemini artırmaktadır. Etiyopatogeneizde birçok mekanizmanın yer alması prognozun değişkenliğine neden olmaktadır. “Tek Taraflı Parsiyel ve Komplet Üreteral Obstrüksiyon Oluşturulan Sıçanlarda İpsilateral ve Kontralateral Böbreklerde Endoplazmik Retikulum Stresinin Araştırılması” amacıyla yapılan çalışmanın devamı olarak çalışmamızda, IL-6 ve STAT3'ün bu süreçteki etkisinin incelenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

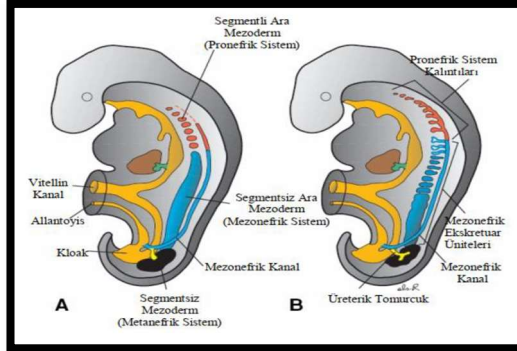
2.1. Böbrek

2.1.1. Böbreğin Embriyolojisi

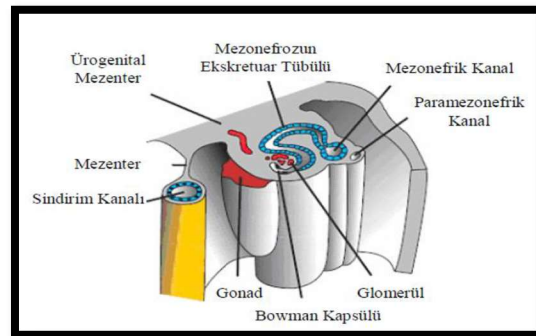
Ürogenital sistem, intermediate mezoderminden gelişen iki farklı sistemin bir araya gelmesiyle oluşur. Böbrek intrauterin dönemde üç aşamada gelişir. Sadece en son aşamada fonksiyoneldir. Gebeliğin 4-6.haftalarında fetüsün kaudal ucu kıvrılıp arka bağırsağı U şeklinde pronefroz dönemi intrauterin 4.haftada nefrojenik kordonda 7-10 tane nefrotom olarak ortaya çıkar, sonrasında ise pronefroz tübüller embriyonun



Şekil 2.1. Gelişimin değişik dönemlerinde embriyoda nefrik tübül oluşumu (48)
a. 21. gün, b. 25.gün



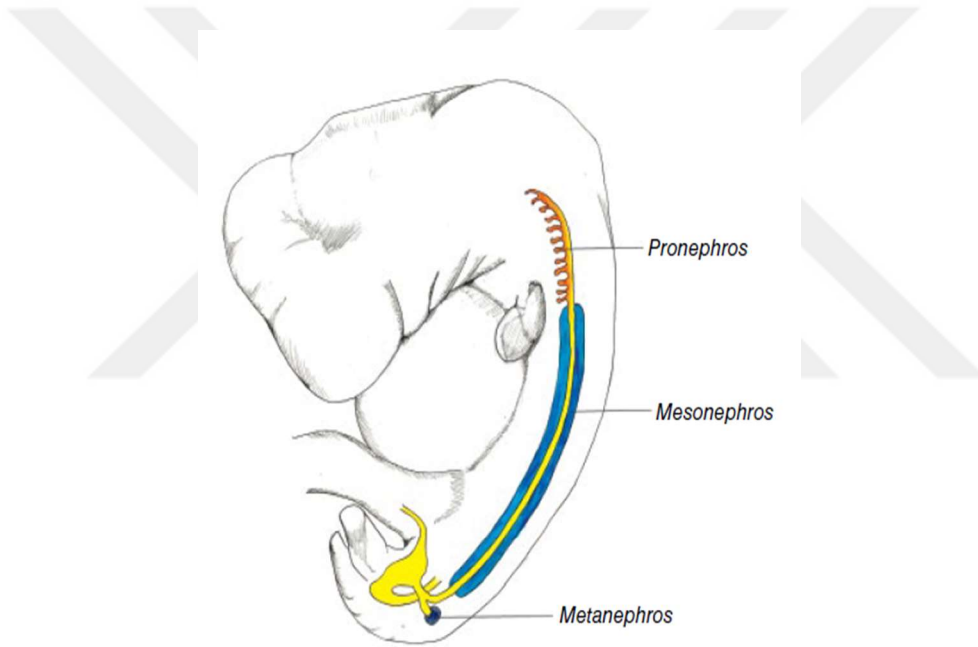
Şekil 2.2. Beş (5) haftalık embriyoda pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemler (48)
a) İntermediate mezodermi pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerinin ilişkisini gösteren çizim
b) Pronefrik ve mezonefrik sistemlerin boşaltım tübüllerinin şematik çizimi



Şekil 2.3. Beş (5) haftalık bir embriyoda, ürogenital sırttan alınmış transvers kesit (48)

iki yanında uzanan pronefroz kanalları oluşturur. Bu kanallar kloakaya açılır ve böbrek bu dönemde nonfonksiyoneldir. 4.haftanın sonunda pronefroz dönemi tamamlanır.

Pronefroz dönemi sonlanırken pronefroz tübüllerin kaudalinden S şeklinde boşaltım tübüllerini uzamaya başlar. Bu tübüllerin medial uzantılarından Bowman Kapsülü oluşur, lateral uzantıları ise Wolffian kanalına (Toplayıcı Kanal-Mezonefrik Kanal) açılır. Mezonefrik sistem dışı sekizinci hafta civarında tamamen yok olur. Erkeklerde ise mezonefrik kanallar varlığını sürdürerek testislerin efferent duktüllerini, epididimi, vasayı, seminal vezikülleri ve appendix testisi oluşturur (47).



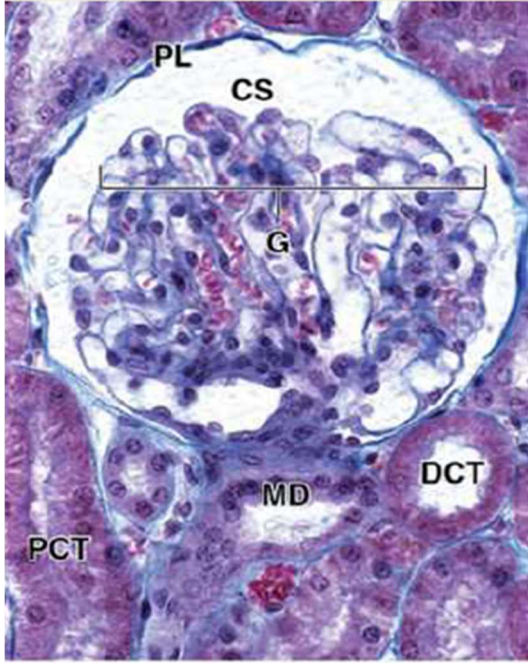
Şekil 2.4 Embriyoda pronefroz (dördüncü hafta), mezonefroz (dördüncü ila sekizinci haftalar) ve metanefroz (beşinci haftadan itibaren) yerleşimleri (49)

Metanefrotik böbrek 5.haftanın başında metanefrik mezodermden gelişmeye başlar. Mezoderm kökenli metanefrik divertikülünden üreter, pelvis renalis, kaliksiyel yapılar ve kollektör duktusları gelişir. Bu gelişim aynı zamanda glomerül gelişiminde etkilidir. Yaklaşık olarak 32.haftaya kadar devam eden bu gelişim döneminde toplayıcı tübüller genişleyerek bölünür ve 1-3 milyon toplayıcı tübül oluşur. İntermedial mezoderm kökenli metanefrik blastemden Bowman Kapsülü, proksimal kıvrıntılı tübül, Henle kulpu ve distal kıvrıntılı tübül; metanefrik

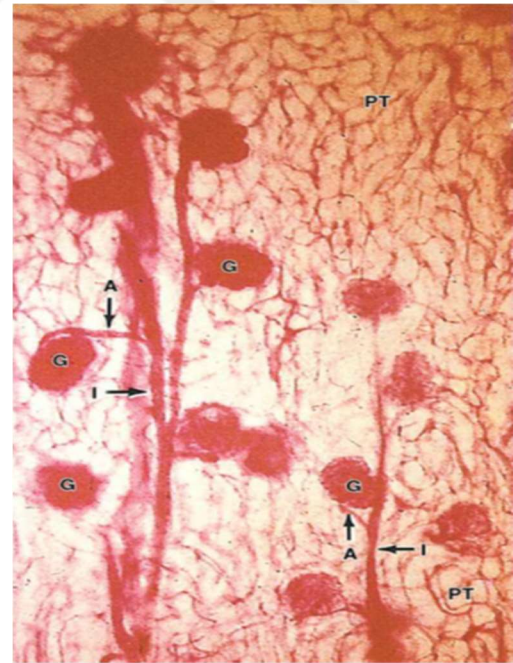
divertikülün nefrogenezi uyarmasıyla oluşur. İntrauterin 10.haftada nefronlar matür hale gelerek idrar oluşturmaya başlar ve 18.haftadan itibaren amniyon sıvısını oluşturur. Metanefrotik böbrek, embriyonun sakral ve lomber bölgelerinin uzaması ve embriyonun eğriliğini kaybolmasıyla 6-10.haftalarda anatomik olarak yükselirler. Bu yükselme sırasında aorttan arter dalları sırasıyla gelişir, bazı arterler kaybolmayarak, aksesuar arter olarak devam edebilir. Postnatal döneminde nefron sayısı 1 milyon civarında olup daha sonrasında sayıca artma olmaz, sadece intersitisyel doku artışı ve proksimal kıvrıntılı tübüllerin uzamasıyla hacimsel olarak artar (48,49).

2.1.2. Böbreğin Histolojisi ve Anatomisi

Böbreğin fonksiyonel en küçük birimine *nefron* denir. Glomerül, bowman kapsülü, proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı tübüllerden oluşur. Glomerüller, proksimal ve distal tübüller *kortekste*, diğer yapılar *medullada* yer alır. Glomerül, Bowman kapsülüne doğru kıvrılmış arterioller ve çevre dokudan oluşur.



Şekil 2.5. Renal corpusculum (74)
CS: Kapsüler boşluk
DCT: Distal tübül
G: Glomerül
MD: Macula densa
PCT: Proksimal tübül
PL: Parietal lamina (skuomoz hüç)

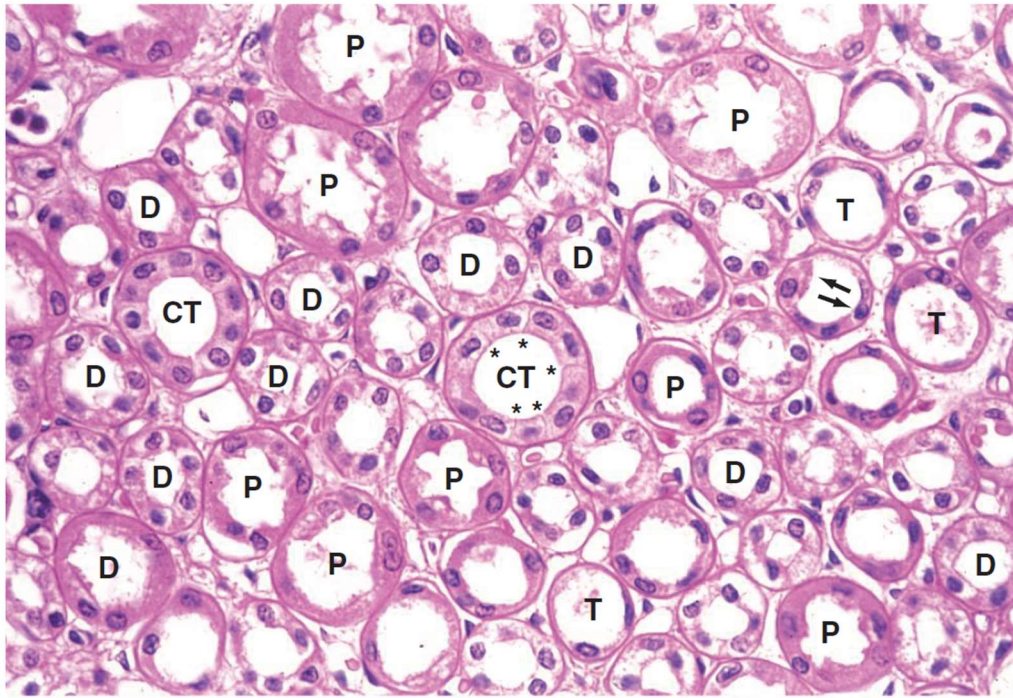


Şekil 2.6. Renal doku, carmin boyama (74)
A: Afferent arter
G: Glomerül
I: Küçük interlobüler arter
PT: Peritübüler kapiller (x125)

Kan kapillerini oluşturan endotel hücreleri, bağ dokuyu oluşturan mezenşimal hücreler ve kan kapillerini sararak filtrasyonu kontrol eden podositler olarak üç farklı hücre tipi içerir (50). Bowman kapsülü ve glomerülden oluşan yapıya *Corpusculum renalis* adı verilir. Glomerül arteriolünün endoteli ile Bowman kapsülünü kaplayan epitel bazal membran ile ayrılır. Bu membran üzerinde podositler bulunur. Podositler seçici geçirgen yüzey oluşturur. Proksimal tübül, mikrovillus içeren kübik epitelden oluşur. Mikrovilluslar emilim yüzeyini artırır. Glomerüler filtrat, proksimal tübülden Henle kulbuna geçer. Henle kulbunun bazıları kısa, bazıları uzundur ve papillaya kadar uzanır. Daha sonra distal tübül ile devam eder. Distal tübül epitel hücrelerinde mikrovillusları bulunmaz. Distal tübüller, proksimal tübüllere paralel olarak kortekse doğru ilerler. İdrar içeriğinin ayarlanmasında bu dönüş önemli bir rol oynar. Toplayıcı tübüllere ilerleyen idrar, toplayıcı tübüllerin birleşmesiyle oluşan toplayıcı kanallar aracılığıyla renal pelvise geçer. Afferent arteriollerin çevresinde Juxtaglomeruler hücreler tarafından *Macula Densa* adı verilen özelleşmiş bir bölge bulunur. Bu bölgedeki hücreler Henle kulbunun kalın çıkan kolundaki sodyum konsantrasyonuna duyarlıdır. Afferent arteriol çapını ayarlayarak GFR'yi (Glomerular filtration rate) düzenler ve gerekli durumda Renin salgılayarak renin anjiotensin sistemini aktive eder. Korteks, medulla piramitlerini sarmakta olup; medulla piramitlerinin arasından renal pelvise kadar uzanan kısmına *Columna Renalis*, dıştaki kortekse *Arcus Corticalis* denir. Korteks, renal cisimcikleri ve proksimal-distal tübülleri içerir. Medulla ise *Malpighi Piramitleri*'nden oluşur. Bu piramitler üreter tomurcuğundan köken alan, tabanı renal kortekse bakan, 8-14 adet olan koni biçiminde yapılardır; apeksleri (*Renal Papilla*) 2'li 3'lü gruplar halinde *minör kalikslere* açılır. Minör kaliksler bir araya gelerek *major kaliksleri* oluşturur. *Renal pelvis*, major kalikslerin bir araya gelmesiyle oluşur. Huni şeklindeki renal pelvis, üreteropelvik bileşke ile üretere bağlanır (51,52). Normal piramit yapısında papilla kalikse doğru çıkıntı yapar, toplayıcı kanallar papillanın yan yüzünde oblik açıklıklardan idrarı renal pelvise taşır. Bu yapılanma, renal pelvisteki hidrostatik basınç arttığında, idrarın renal parankime geri akışını önleyecek şekildedir. Ancak üst ve alt kutuptaki papillalarda konjenital olarak birleşik yapı görülebilir. Bu anomalilerde idrarın geri akışını

önleyecek valf mekanizması olmaz. Reflü nefropatisinin şiddetinde bu anomali önemli bir rol oynamaktadır (47).

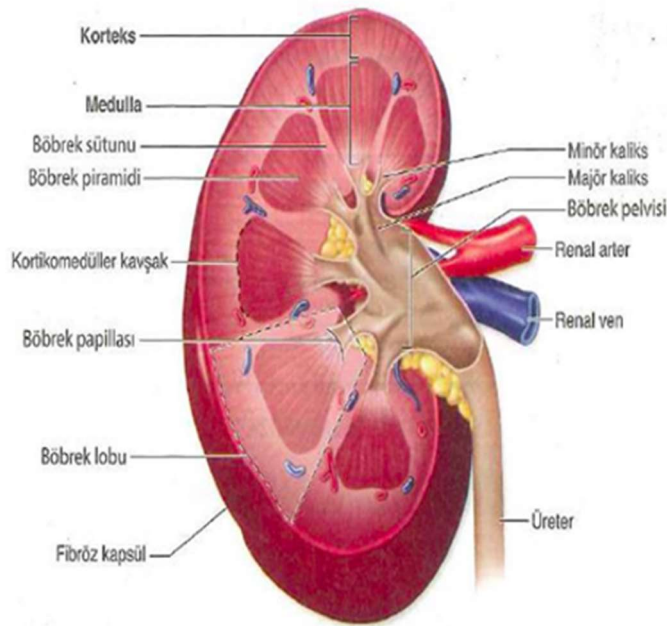
Böbrekler retroperitoneal bir organ olup T11-L3 seviyesinde yer almaktadır. Sağ böbrek, karaciğerin yerleşimi nedeniyle daha aşağıda yer almaktadır. Erişkin böbrekler ortalama 11x6x3 cm olup 135-150 gr civarındadır. Bir böbreğin boyu yaklaşık olarak 2,5 vertebra yüksekliği kadardır (47). Yenidoğan döneminde böbrek yaklaşık 12,5 gr'dır (53).



Şekil 2.7. Medulla kesiti (58)

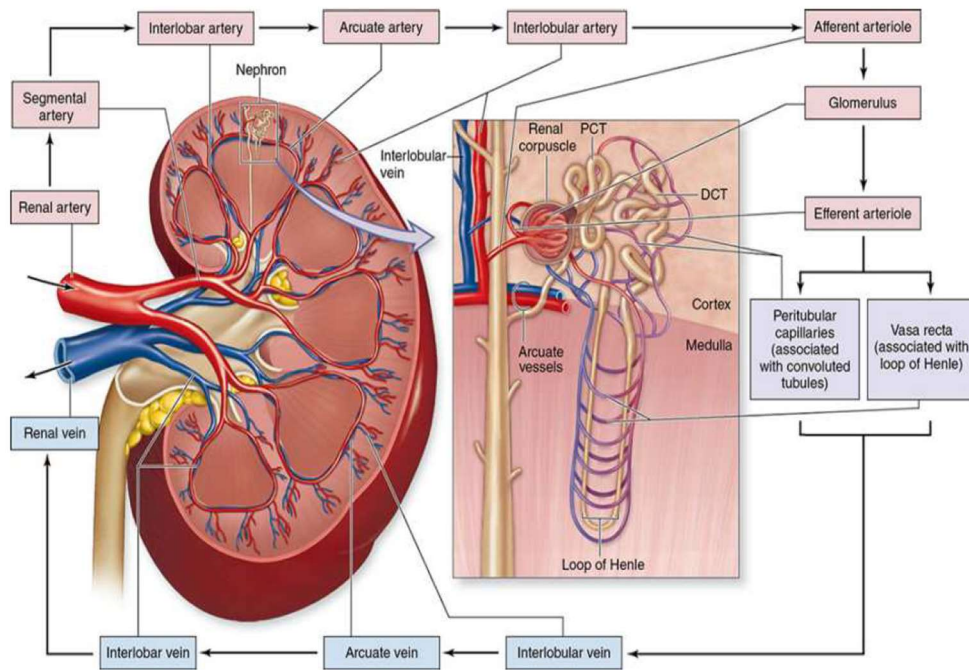
Proksimal düz tübüller (P) tipik yıldız biçimli lümenler ve fırça kenarlığı (veya fırça kenarlığının kısmen kırıldığı parçalanmış apikal hücre yüzeyi) gösterir. Bu tübüllerin dış çapları genellikle distal düz tübüllerin (D) dış çaplarından daha büyüktür. Distal düz tübüller, proksimal düz tübül hücrelerinin karşılaştırılabilir segmentlerinden daha fazla sayıda çekirdek gösterir. Ayrıca, distal tübülün lümeninin daha yuvarlak ve hücrelerin apikal yüzeyinin daha keskindir. Toplayıcı tübüllerin (CT) dış çapları proksimal tübüllerinkine hemen hemen aynı ve distal tübüllerinkinden daha büyüktür. Toplayıcı tübüllerini oluşturan hücreler kübiktir ve proksimal tübüllerinkinden daha küçüktür; bu nedenle, proksimal tübül hücrelerinin karşılaştırılabilir segmentlerinden nispeten daha fazla sayıda çekirdek gösterirler. Toplayıcı tübüllerini oluşturan hücreler arasındaki sınırlar genellikle belirgindir (yıldız işaretleri). Toplayıcı tübüllerin tanımlanması için en güvenilir özelliklerden biridir. İnce segmentler (T), medullada görülen tüm böbrek tübüllerinin en ince duvarlarına sahiptir. Kübik veya basit skuamöz epitelyumdan oluşurlar ve lümenler nispeten büyüktür. Kalın segmentten ince segmente geçiş bölgesi görülebilir (lümende iki ok bulunan tübül). Bir tarafta, tübül hücresi (sola bakan ok) proksimal segmentin karakteristiğidir; belirgin bir fırça kenarına sahiptir. Tübülün diğer tarafı (sağa bakan ok), ince segmentleri oluşturan hücrelere benzeyen düşük kübik hücrelerden oluşur.

Böbreğin sınırları *margo medialis*, *margo lateralis*, *margo anterior*, *margo posterior*, *extremitas superior* ve *extremitas inferior* olarak adlandırılır. Doğumda lobüle, fasulye şeklinde görünen böbrek, zaman içerisinde lobüle görünümünü kaybeder. Sağ böbrek önden suprarenal bez, karaciğerin sağ lobu, asenden kolon, duodenumun ikinci kısmı ve jejunum ile komşudur. Sol böbrek önden suprarenal bez, dalak, mide, ince bağırsak ile komşudur. Böbreklerin üst iç komşuluğunda suprarenal bez; arka komşuluğunda diyaframa, psoas kası, subkostal damar ve sinirler, iliohipogastrik sinir ve ilioinguinal sinir bulunmaktadır. Böbreği en dıştan ince ve sıkı yapılı *Gerota Fasyası* sarar. Bu fasya M. psoas majör ve M. quadratus lumborum'un fasyalarıyla posteriomedialde birleşir. Anterolateralde ise iki katmanlı bir tabaka olarak uzanır. Böbreğin önünden geçerek ön perirenal fasya ve arka perirenal fasyaya ayrılır. Arka fasya, lateral konal fasya olarak devam eder ve parietal periton ile birleşir. Gerota fasyası cerrahi olarak en önemli katmandır (47). Gerota Fasyası'nın altında *Adipöz Kapsül* bulunur, hilum renale seviyesinde hilus renalis içine doğru girerek destek doku görevini üstlenir. En alttaki *fibröz kapsül* ise hilus renalisten iki yaprağa ayrılır. Dış yaprak hilus renalisteki yapıların adventisyasına katılırken, içteki yaprak sinüs renalisin iç yüzünü örterek kalikslerin duvarına katılır.



Şekil 2.8. Böbreğin yapısal organizasyonu (74)

Böbrekler L2 seviyesinde abdominal aortadan ayrılan *A. renalis* tarafından kanlanır. Aorttan, *A. mesenterica superior*'un 3-4 cm altından ayrılır. *A. renalis* dextera, sola göre daha uzundur. Böbrek hilusuna girmeden önce anterior ve posterior olmak üzere iki dala ayrılır, bu dallar da hilusta beş segmental dala ayrılır. Renal piramidler seviyesinde, her bir piramide gidecek şekilde lobar arteri oluştururlar, bu arterler renal piramidlerin yanından kortekse uzanan interlobar arterlere ayrılır. Kortikomedüller seviyede arkuat arterler meydana gelir ve piramit tabanında anastomoz oluşturmada ark oluşturur. Bu ark yapılarından interlobuler arterler oluşur ve Bowman kapsülüne girerek Afferent glomerüler arteriollerini oluştururlar. Afferent glomerüler arterioller, efferent glomerüler arterioller olarak kapsülden çıkarlar. Proksimal ve distal tübüller, efferent glomerüler arteriollerin dallanmasıyla oluşan peritübüler kapiller ağ (*Plexus capillaris peritubularis*) tarafından beslenir. Arkuat arterler ve efferent glomerüler arteriollerden gelişen *Vasa recta*; medullayı besler. Venler, arterlere göre; interlobuler ven, arkuat ven, interlobar ven ve renal ven olarak adlandırılır. Renal ven, vena cava inferiora dökülür. Renal arter ve vende varyasyonlar görülebilir. (%25-40). En sık ana artere paralel ilerleyen aksesuar arter görülür. Ektopik böbreklerde çölyak pleksus, superior



Şekil 2.9. Sol böbrek koronal kesit ve vasküler yapı diagramı (74)

mezenterik arter ya da iliak arterden köken alan aksesuar dallar görülebilir. Özellikle alt pole giden aksesuar arterler, üreteropelvik bileşke seviyesinde bası yaparak obstrüksiyon oluşturabilir.

Renal tübül etrafında ve fibröz kapsülün altında olmak üzere iki lenfatik pleksus böbreğin içinde yer alır ve v.renalis'i takip ederek 4 ya da 5 trunkus oluşturdudan sonra *nodi aortici lateralis*'e açılırken, bir tanesi de adipöz kapsüldedir ve nodi aortici lateralis'e doğrudan açılır (54–56).

2.1.3. Böbreğin Fizyolojisi

Böbrek homeostazisin korunmasında yer alan önemli bir organdır. En küçük yapı birimi olan nefron aracılığıyla su ve elektrolitlerin düzeyini ayarlar. Asit-baz dengesinin sağlanması, kan basıncının kontrolü, atık maddelerin vücuttan uzaklaştırılması, hormon salgılanması başlıca görevleri arasında yer almaktadır. Tüm bu işlevleri özelleşmiş hücreler ve reseptörlerle gerçekleştirir (57).

Glomerül, böbreğin fonksiyonel birimidir. Normal fizyolojik bir durumda, kardiyak debinin %20'si böbreklere aittir (58). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), birim zamanda böbreklerden süzülen sıvının hızını ifade etmektedir. GFR çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Altın standart inülin klerensidir, ancak ölçümü için intravenöz infüzyon gerekmesi nedeniyle günlük kullanımda kreatinin klirensi, plazma üre düzeyi tercih edilmektedir. Kreatinin klirensi, birim zamanda kreatinininden temizlenen kan plazma hacmidir. Glomerül ile Bowman kapsülü arasından basınç farkı, böbrek plazma akış hızı ve glomerüler geçirgenlik ile kontrol edilir. Glomerüler arteriol kan basıncı yaklaşık 60 mmHg'ye, plazma onkotik basıncı yaklaşık 25 mmHg'dir. Filtrasyon 35 mmHg'lik basınç farkı sayesinde olur. Glomerül bazal membranının geçirgenliği molekül ağırlığına ve elektrik yüküne göre olmaktadır. Bu sayede plazma proteinleri glomerüler fitrata geçemez (47).

Renal tübüllerin, sekresyon ve reabsorpsiyon olmak üzere iki ana işlevi vardır. Proksimal Tübül, kortekste yer alır ve genel olarak emilim işlevi baskındır. Glomerüler filtratın %60'ı reabsorbe olur. Sodyum, klor ve su emiliminin büyük bir kısmı bu tübüllerde gerçekleşir. Tübülün sodyum emilimi, pasif ve aktif olarak; Sodyum-Glikoz Kotransporter başta olmak üzere aminoasit ve diğer elektrolitler ile

gerçekleşir (59). Sodyum-Glikoz Kotransporter'da üç sodyum iyonu reabsorbe olurken iki potasyum iyonu sekrete edilir. Sodyumun reabsorpsiyonunun %15'i proksimal tübüllerde gerçekleşir. Glikoz ve aminoasitlerin tümü, su, fosfat ve kalsiyumun bir kısmı sodyum aracılığıyla pasif olarak reabsorbe olur. Bikarbonatın çoğu da proksimal tübülden reabsorbe olur. Aynı zamanda glomerülden filtre olamayacak büyüklükteki ilaçların ve toksinlerin sekresyon ile emiliminasyonu yapılır. Kreatinin ve amonyum sekrete edilir. Proksimal tübülün sonunda ultrafiltrat izoosmolardır (47).

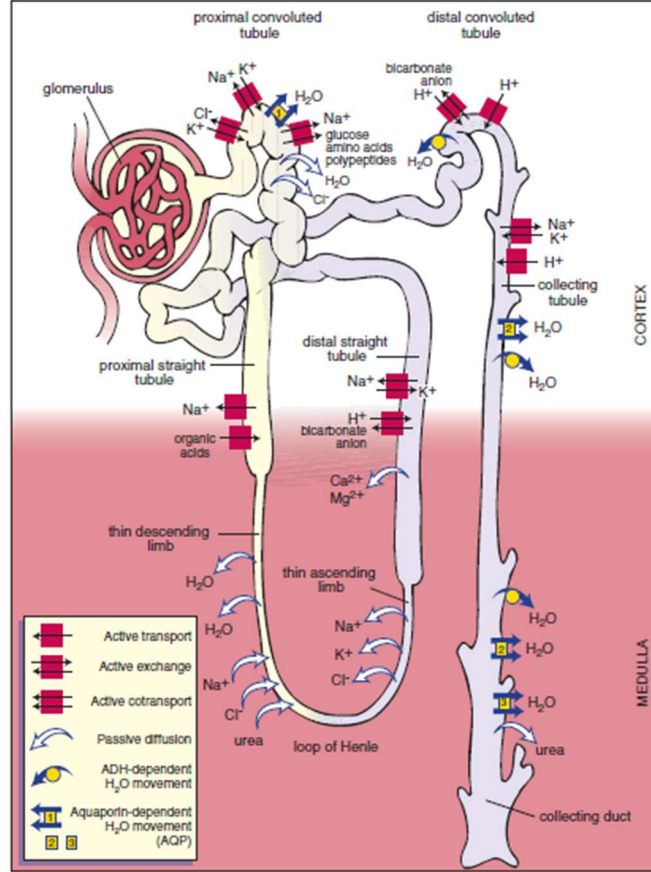
Henle Kulbu, medullada yer alır; inen ince, çıkan ince ve çıkan kalın kol olarak üç bölümden oluşur. Her bölümün su geçirgenliği farklıdır, temel işlevi toplayıcı kanallarda idrar konsantrasyonunun ayarlanması için hiperosmolar medulla interstisyumu oluşturmaktır. İnce inen kol su geçirgenliği, sodyum geçirgenliğinde fazladır. İnce çıkan kolda su ve sodyum emilimi olmaz. Kalın çıkan kolun ise su geçirgenliği yoktur ve diğer maddelerin emilimi aktif süreçle olur (60). Sodyum/Potasyum/2Klor taşıyıcısı ve Na/K ATPaz (Adenozin trifosfataz) aracılığıyla sodyum reabsorbe olur. Henle kulbundaki bu emilim sürecinde *vasa recta* adı verilen peritübüler kılcal damarlar önemli bir rol oynar. Bu damarlarda kan akım yönü, tübül filtrat akımının tam tersi yöndedir (61).

Distal Tübül, Henle kulbunun kalın çıkan kolu ile benzer özellikte olup, su geçirgenliği Antidiüretik hormon ile düzenlenir. Diğer tübüllerden farklı olarak kalsiyumun reabsorpsiyonu paratiroid hormonun etkisi altında, apikal membrandaki kalsiyum kanalları aracılığıyla gerçekleşir. Aynı zamanda Makula Densa'yı oluşturur. Makula Densa, efferent arteriol ve jukstaglomerüler hücrelerden oluşan Jukstaglomerüler aparat; sodyum iyon konsantrasyonuna duyarlıdır ve Renin Anjiotensin Sistemi'nde önemli bir yer tutar. Tiyazid grubu diüretikler distal tübülde etkilidir (62).

Toplayıcı kanallar iki ana hücre grubundan oluşur. Esas hücreler, Antidiüretik hormon ve Aldosteron kontrolünde sodyum ve su reabsorpsiyonu, potasyum sekresyonu yaparlar. Antidiüretik hormon; hipotalamustan arka hipofiz bezini uyarmak için, plazma ozmolaritesindeki artışa yanıt olarak salgılanır. Medullada bulunan toplayıcı kanalların su geçirgenliğini artırır ve idrar konsantrasyonu artar.

Ara hücreler ise Hidrojen-Potasyum ATPaz ile hidrojen ve bikarbonat sekrete ederek asit baz dengesinin sağlanmasında rol oynar.

Kollektör kanalların, bulundukları seviyeye göre üre geçirgenliği ve Hidrojen metabolizması değişkendir. Asit baz dengesinde rol oynar (47).



Şekil 2.10. Sekresyon ve reabsorbsiyon diagramı (58)

Özellikle su ve sodyum dengesinde Aquaporinler önemli bir yer tutar. Şimdiye kadar 13 tip Aquaporin saptanmış olup antidiüretik hormon, Aquaporin 1 ve 2 üzerinden su emilimini düzenler (63,64).

Böbreklerdeki özelleşmiş hücreler, Renin Anjiotensin Sisteminde yer alır. Renin-Anjiotensin sistemi kan basıncının ayarlanmasında ve sodyum homeostazında görev alır. Bazı çalışmalarda inflamasyon ve immün cevapta da etkili olduğu belirtilmektedir. Kan basıncındaki düşüşe cevap olarak Jukstaglomerüler hücrelerde salgılanan renin, renin anjiotensin sistemini aktive eder ve antiotensinojen önce anjiotensin 1'e dönüşür. Daha sonra Anjiotensin Dönüştürücü Enzim tarafından anjiotensin 1, anjiotensin 2'ye dönüşür. Kalp debisinde artışa ve

periferik arteriollerde vazokonstriksiyona neden olurken böbreklerden de aldosteron salınımını uyarır. Aldosteron su ve sodyum emilimini düzenler. Anjiotensin 2 ile Renin arasında negatif feedback ilişkisi bulunmaktadır (65). Atrial natriüretik peptid, atriumdan salgılanan ve diürez ile sodyum kaybına neden olan bir polipeptittir (47).

Eritrosit yapımını uyarın ve D vitamini metabolizmasında görevli eritropoetin de böbrek korteksindeki peritübüler kılcal damarların endotel hücreleri tarafından sentezlenir ve kemik iliğindeki eritrosit progenitör hücrelerinin yüzeyinde ifade edilen spesifik reseptörler üzerinde etki eder (58). Anemi ve hipoksi, böbreklerde Eritropoetin üretimini indükler (66). Böbrekler D vitamini metabolizmasında hayati bir rol oynar. Dermiste kolekalsiferolden sentezlenen D₃ vitamini inaktiftir ve aktif hale gelmek için iki hidroksilasyona ihtiyaç duyar. İlk hidroksil grubu eklendiğinde karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol) oluşur. Renal tübül hücrelerde gerçekleşen hidroksilasyon sonucu 1,25 dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) oluşur. Kalsitriol, D vitamininin aktif formudur (47).

Wistar Sıçanları üzerinde yapılan bir çalışmada; İskemi-Reperfüzyon Hasarı'nın, ERS oluşturarak inflamatuvar süreci başlattığı ve böbrekte aktif forma dönüşen D vitaminin bu süreç üzerinde hücre koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (67).

Homeostazisin sağlanmasında asit baz dengesi önemli bir rol oynar. Asit-baz dengesi, hidrojen iyonu konsantrasyonu dengesidir. Hidrojen iyonunun yüksek bağlanma yeteneği vardır. Su ve hidronium iyonu şeklinde dolaşır. Hidrojen iyonunun konsantrasyonu, diğer elektrolitlere göre çok az olmasına rağmen reaktivitesi yüksek olduğu için az miktardaki konsantrasyon değişimleri metabolizmayı anlamlı derecede etkiler. Power of hidrojen (pH), şeklindeki ifade edilir. Arter kanında pH'ın 7,35-7,45 arasında olması, homeostazis için gereklidir. Hücre içi pH ise 7,10-7,30 arasındadır (68). Ekstrasellüler hidrojen iyonu serbest halde bulunmaz. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında oluşan karbondioksit, hidrojen ve bikarbonata dönüşür. Akciğerlerden karbondioksit olarak atılamayan metabolitler böbrekler tarafından idrar ile atılır (69).

Renal tübülleriindeki reabsorbsiyon ve sekresyon fonksiyonlarındaki bozukluklar birçok hastalığın kaynağını oluşturur. Sistinüri, otozomal resesif bir hastalık olup arginin, ornitin, lizin ve sistin taşıyıcı proteininde eksiklik nedeniyle

reabsorbsiyon bozulur. Arginin, lizin ve ornitininin fitrat içindeki çözünürlüğünün yüksek olması sayesinde reabsorbe olurken sistin reabsorbe edilemediği için taş oluşumuna neden olur (70). Hartnup hastalığında renal tübül ve bağırsaklarda triptofan Emilimi bozulur. Nikotinamid eksikliğine bağlı serebellar ataksi ve pellagra gelişir (71). Renal Fanconi Sendromu, proksimal tübülün glikoz, amino asit ve fosfatın reabsorbsiyon fonksiyonu bozulmuştur. Genellikle proteinüri ve asidoz görülür (47).

Renal tübüler asidozun ise 4 tipi bulunmaktadır. Distal renal tübüler asidoz (tip 1), hidrojen iyonlarını salgılayamama ile karakterizedir. Alkali idrara yol açarak kalsiyum fosfat taşı oluşumuna, metabolik asidoza, hipositratriye ve hipokalemiye yatkınlık oluşur. Proksimal renal tübüler asidoz (tip 2), bikarbonat emiliminin bozulmasıyla karakterizedir. İdrarda sitrat atılımı artar ancak taş oluşumu olmaz. Varyant renal tübüler asidoz (tip 3), proksimal ve distal renal tübüler asidozun bir arada bulunduğu bir tiptir. Hiperkalemik renal tübüler asidozun (tip 4) etiolojisinde hipoaldosteronizm/pseudohipoaldosteronizm bulunur (72).

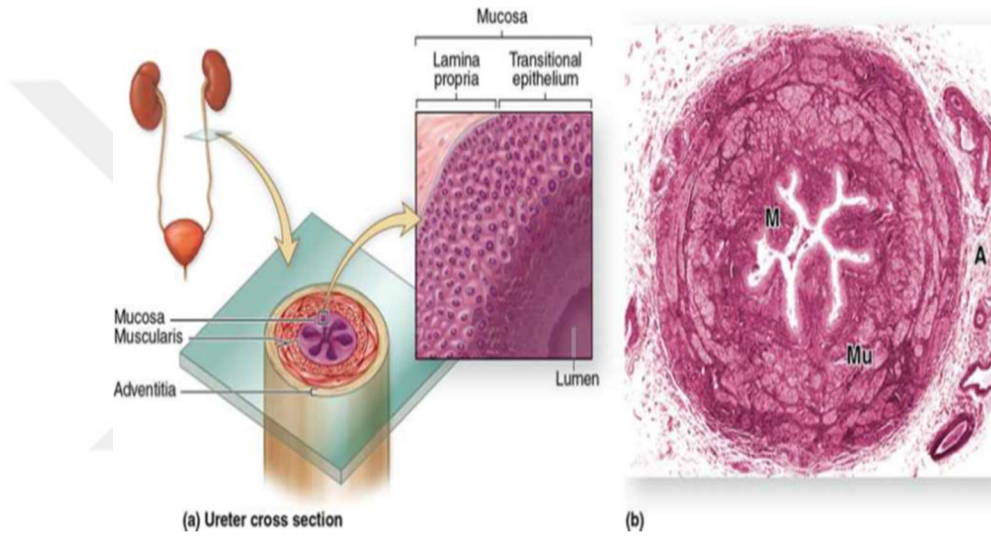
2.2. Üreter

2.2.1. Üreterin Embriyolojisi

Üreterler, idrarın böbrekten mesaneye taşınmasından sorumlu tübüler yapılardır. Üreter tomurcuğu, antenatal 5.haftada mezonefrik kanaldan divertikül şeklinde gelişir. Üreter tomurcuğu, kloakanın önünde metanefrik blastem ile etkileşerek her iki dokuda farklılaşmayı başlatır. Kollektör kanallar, minör ve majör kaliksler, renal pelvis ve üreter gelişir (73).

2.2.2. Üreterin Histolojisi ve Anatomisi

Üreter uzunluğu hasta boyuna göre değişmekle birlikte 22-30 cm arasındadır ve çok sayıda katmandan oluşur. Yaklaşık 3-4 mm çapında olup retroperitoneal yerleşimlidir. Üreter duvarı tunika adventisya, tunika muskularis ve tunika mukozadan oluşur. Tunika mukoza; fibroelastik lamina propia ve transizyonel epitelden oluşur. Tunika muskularis üreter peristaltizmini sağlayacak şekilde longitudinal ve sirküler kaslardan oluşur. Üreterin üst 2/3'ünde iç kısımda



Şekil 2.11. Üreterin kesit diyagramı (74)

Kalın bir muskularis ile çevrili uzunlamasına katlanmış mukozanın karakteristik bir desenini gösterir ve bu muskularis, düzenli peristalsis dalgalarıyla idrarı hareket ettirir. Lamina propria, hipertonic idrarla temasın potansiyel olarak zararlı etkilerine dirençli, geçiş epiteli veya ürotelyum adı verilen benzersiz bir tabakalı epitel ile kaplıdır. Histolojik olarak muskularis (Mu), mukozadan (M) ve adventitiadan (A) çok daha kalındır. ($\times 18$; H&E)

longitudinal, dış kısmında sirküler kas tabakası varken; alt 1/3 kısımda içte longitudinal, ortada sirküler ve dışta longitudinal düz kas lifleri yer alır. İntramural üreterde sirküler kas lifleri bulunmaz (73,74). Tunika adventisya, üreteri, vasküler yapıları sarar.

Renal pelvis, üreter olarak psoas kası üzerinde seyreder. Üç bölüme ayrılır. Proksimal üreter, renal pelvisten sakrumun üst sınırına kadar, distal üreter sakrumun alt sınırından mesaneye kadar olan kısımdır. Orta kısım, proksimal ile distal üreter arasındaki kısma denir. İliak damarları çaprazladıktan sonra pelvisin lateral duvarından mesaneye girer. Retroperitoneal olan üreter, pars abdominalis ve pars

pelvica olarak da ikiye ayrılır. Abdominal bölümünün arka komşuluğunda genitofemoral sinir, ön komşuluğunda gonadal arter bulunmaktadır. Pelvik üreteri ise kadınlarda uterin arter, erkeklerde duktus deferens çaprazlar. Üreteropelvik bileşke, iliak arterlerin çaprazlandığı alan ve üreterovezikal bileşke fonksiyonel darlık alanlarıdır (51). Üriner taşlar bu darlık alanlarında takılabilir ve obstrüksiyon oluşturabilir. Üreter daha sonra mesaneye posteriolateralden girer. Üreterin mesaneye oblik girişi ve intramural segmentin varlığı, vezikoüreteral reflüyü engelleyici valf etkisi oluşturur. Sağ üreter, ön tarafta duodenumun ikinci kısmı, çekum, apandisit, çıkan kolon ve kolon mezenterii ile komşuyken; sol üreter Treitz'in duodenojejunal fleksürü, inen ve sigmoid kolon ile komşudur. Üreter; mesaneye yakın bölgede erkeklerde vaz deferensin altından, kadınlarda Mackenrodt ligamentinin altından geçer (47).

Üretere ait vasküler yapı bulunmamaktadır. Çevre vasküler yapılardan çok sayıda dal alır. Proksimal üreter, renal arter, gonadal arter ve common iliak arterden; distal üreter, internal iliak arter, vezikal arter ve uterin arterden beslenir (47). Venler, arterlerle aynı şekilde adlandırılır. Arter ve venleri, tunica adventisyada longitudinal olarak seyrederek. Bu seyir adventisyaya zarar verilmediği sürece çevre dokulardan diseksiyonun üreter kanlanması bozulmamasını sağlar. Üretere traksiyon verilen cerrahi uygulamalarda kanlanma bozulabilir (47). Lenfatik drenaj üreterin seviyesine göre değişmektedir. Abdominal üreterin lenfatik drenajı paraaortik, parakaval ve interaortakaval lenf nodlarına doğruyken, pelvik üreterin lenfatik drenajı iliak lenf nodlarına doğrudur (75).

Parasempatik innervasyonu nervus vagus ve medulla spinalisin S2-4 seviyesinde sağlanır. Sempatik innervasyonu ise T10-12/L1 seviyesinden renal plexus, aortik plexus ve hipogastrik plexuslar aracılığıyla sağlanır (75).

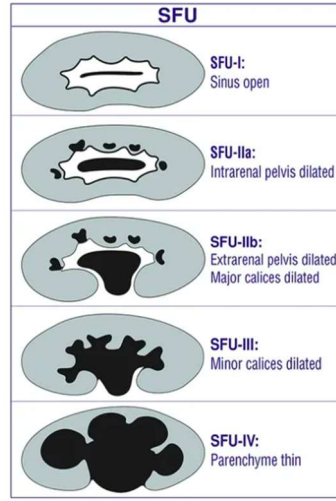
2.2.3. Üreterin Fizyolojisi

Üreter, böbrekten mesaneye idrarın taşınmasında görev alır. Üreteropelvik bileşkedeki kaslar kasılarak pelvise idrarın geri akışı engellenir (47). Üreter kasılmasını Cajal hücrelerinden çıkan uyarılar sağlar. İstirahat halinde üreter lümeninin basıncı 0-6 cm H₂O iken kontraksiyon esnasında 30-85 H₂O düzeyine

çıkar. Yaklaşık olarak dakikada 2-8 kez kontraksiyon olur. Mesane içi basıncı aşıldığında, idrar üreterden mesaneye geçer. Dolum fazında mesane gevşeyerek basıncını düşürür. Mesane içi basınç artışıyla öncelikle üreter kasılma frekansını artırır (47). Transplantasyon ya da denervasyon sonrası peristaltizm devam eder ancak otonom innervasyon peristalsizmin frekansını ve bolus hacmini düzenler. Parasempatik uyararak peristaltizm sıklığını artırır (76).

2.3. Üreteropelvik Bileşke Bozuklukları

Hidronefroz, renal pelvisin ve intrarenal kalikslerin fonksiyonel, intrensek ya da ekstrensek bir engel nedeniyle veya VUR (vezikoüreteral reflü) nedeniyle anormal genişlemesidir. USG (Ultrasonografi) ile antenatal dönemde dahi hidronefroz tanısı konabilmekte; antenatal hidronefroz %1-5 civarında görülmektedir. İzole hidronefrozun uzun vadeli takibinde parankim hasarı oluşma olasılığı düşüktür. USG ile takip edilmesi yeterlidir (77). Antenatal hidronefrozda %10-30 oranında sebep üreteropelvik bileşke darlığıdır (78,79). İdrar akımının yeterli düzeyde sağlanamaması, intrapelvik basınç artışına yol açarak glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya neden olmaktadır. Böbreklerde homeostatik dengeyi korumak amacıyla, preglomerüler vazodilatasyon ve postglomerüler vazokonstrüksiyon gelişerek GFR'nin fizyolojik sınırlar içerisinde kalması sağlanmaya çalışılır. Ancak obstrüksiyonun devam etmesiyle birlikte, inflamatuvar süreç baskın hale gelir ve bu durum preglomerüler vazokonstrüksiyona neden olur. Sonuç olarak papiller bölgede iskemik atrofi gelişebilir. Pelvik alanda biriken idrarın oluşturduğu hidrostatik basınç nedeniyle kaliksiyel yapılar küntleşir. Böbrek parankimi; böbrek kapsülü ile idrarla dolu kaliksler arasında sıkışarak zamanla atrofiye uğrar (7,9). Günümüz çalışmalar, üreteropelvik bileşke darlığına bağlı gelişen hidronefroz olgularının bazı durumlarda cerrahi müdahale gerekmeksizin izlenebileceğini göstermektedir (78). Bununla birlikte, böbrek parankim dokusunun idrar yolu enfeksiyonlarına bağlı hasar görmesini önlemek amacıyla profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir (77).



Şekil 2.12. Hidronefroz evreleri (83)

Çizelge 2.1 SFU evrelemesi (80)

EVRE 0	Normal
EVRE 1	Sadece renal pelviste izlenen hafif dilatasyon
EVRE 2	Renal pelviste orta derecede dilatasyon ve birkaç kalikte genişleme
EVRE 3	Tüm kalikslerle beraber renal pelviste dilatasyon ve normal böbrek parankimi
EVRE 4	Evre3'teki ile benzer dilatasyon görünümü ve böbrek parankiminde incelme

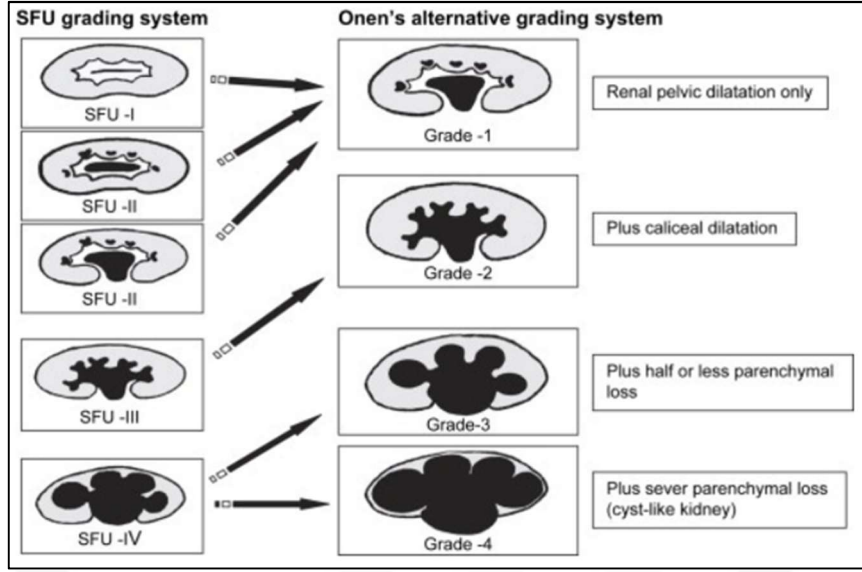
Hidronefrozun derecelendirilmesinde çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmakta olup, en yaygın olarak başvurulanan yöntem Society of Fetal Urology (SFU) tarafından önerilen sınıflamadır. Bu sınıflamada, renal pelvisteki dilatasyonun kaliksiyel yapılara ve renal parankime olan etkileri temel alınmaktadır (80). SFU sınıflamasına ek olarak, Hidronefroz Şiddet Skorlaması ve Önen sınıflaması da klinik uygulamalarda kullanılan diğer değerlendirme yöntemlerindendir. Hidronefroz Şiddet Skorlaması'nda, ultrasonografi ve renografi bulguları birlikte değerlendirilmekte olup, bu yöntemle elde edilen en yüksek skor 12'dir. Yapılan çalışmalarda, 9–12 puan aralığında değerlendirilen tüm olgularda cerrahi müdahale gerekliliği olduğu gösterilmiştir (78,81). Önen sınıflaması ise, özellikle SFU sınıflamasının 4. evresindeki olgularda obstrüksiyonun ciddiyetinin yeterince değerlendirilemediği ve renal pelvisin anteroposterior çap ölçümünün, pelvisin intra-renal veya ekstra-renal yerleşimine bağlı olarak standardize edilemediği gözlemlerine dayalı olarak geliştirilmiştir. Bu sınıflamada, kaliksiyel dilatasyonun

derecesi ve parankimal kayıp başlıca değerlendirme kriterleri arasında yer almaktadır (82–84).

Çizelge 2.2. Hidronefroz şiddet skorlaması (81)

A. Diüretik renogramda farklı böbrek fonksiyonu	
0 $\geq\%45$	3 $\%30-34$
1 $\%40-44$	4 $\leq\%30$
2 $\%35-39$	
B. Diüretik renogramda drenaj eğrisi deseni	
0 İyi drenaj, frusemidden önce bile başlar	
1 İyi drenaj ancak frusemidden sonra başlar	
2 Frusemidden sonra gecikmiş drenaj (kararsız)	
3 Frusemide zayıf yanıt (plato) + 2 saatlik gecikmeli görüntüde kısmi temizlenme	
4 Frusemide yanıt yok (yükselen eğri) + 2 saatlik gecikmeli görüntüde durağanlık	
C. Ultrasonografide (veya karşılık gelen APD'de) SFU derecelendirmesi	
0 Normal (APD ≤ 5 mm)	
1 Pelvisin hafif genişlemesi (APD 6–9 mm)	
2 Orta pelvis genişlemesi; kaliks genişlemesi yok (APD 10–19 mm)	
3 Pelvis ve kaliksler genişlemiş + normal korteks (APD 20–29 mm)	
4 Şiddetli pelvikalisiyel genişleme + kortikal incelleme (APD ≥ 30 mm)	
HSS=A+B+C En düşük toplam puan 0 En yüksek toplam puan 12	HSS'nin Yorumlanması Hafif 0–4 Orta 5–8 Şiddetli 9–12
HSS'de ameliyat sonrası azalma	
≥ 6 mükemmel iyileşme	2–3 hafif iyileşme
4–5 iyi iyileşme	0–1 iyileşme yok
	< 0 bozulma

Üreteropelvik bileşkede anatomik veya fonksiyonel nedenlere bağlı olarak renal pelvisten idrar akımının azalması, hidronefroz gelişimine yol açmaktadır. Bu durum, yaklaşık olarak her 1500–1750 doğumda bir görülmektedir (85,86). Hidronefroz, erkek cinsiyette kızlara oranla daha sık izlenmekte olup, genellikle sol tarafta lokalize olmaktadır. (75). Fonksiyonel obstrüksiyon gelişiminde, düz kas yapısındaki bozulmalar, kollajen birikiminde artış ve nöral dokuda azalma gibi histopatolojik değişiklikler önemli rol oynamaktadır (87). Üreteropelvik bileşke darlığı, bu histopatolojik özelliklere göre de sınıflandırılabilir (88). Geçmişte yalnızca semptomatik olgularda tanı konulmakta ve cerrahi müdahale uygulanmaktaydı. Ancak ultrasonografinin (USG) yaygınlaşması ile birlikte, asemptomatik üreteropelvik



Şekil 2.13. Önen skorlaması (84)

bileşke darlığı olguları da tanınabilir hale gelmiştir. Fetal ve neonatal dönem böbreklerinde renal pelvis, basınç ve hacim değişikliklerine yanıt olarak ekstrarenal şekilde dilate olabilmekte; bu durum, böbrek parankiminin artmış intrapelvik basınca maruz kalmasını önleyerek koruyucu bir mekanizma oluşturmaktadır (84).

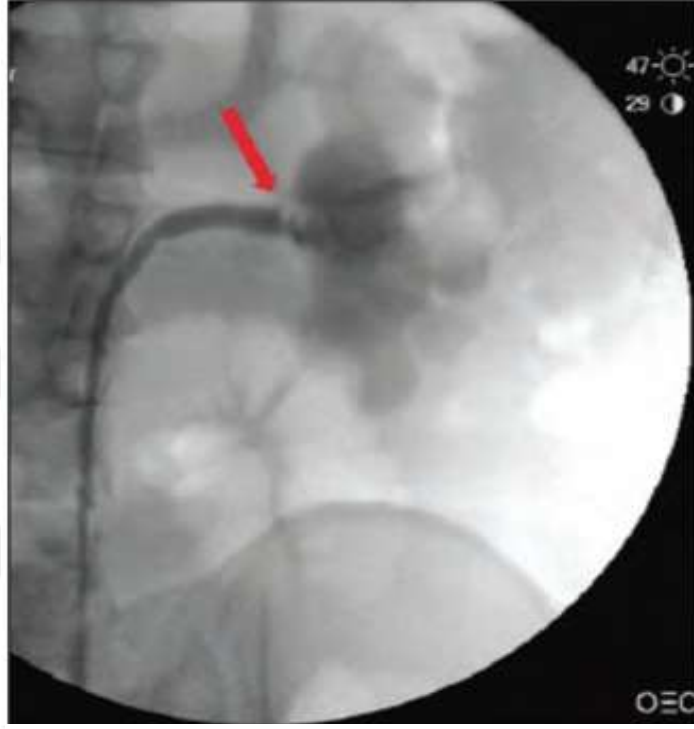
Çizelge 2.3. Pinter'in histopatolojik değerlendirmesi (87)

Grup 1	Normal üreteropelvik bileşke
Grup 2	Lümen bir miktar komprese olmuş ve <u>longitudinal</u> ve <u>sirküler</u> kas lifleri görülebiliyor, <u>proksimalde hafif hipertrofi</u> ve kısmi <u>kollajen birikimi</u> mevcut
Grup 3	Lümen daralmış ve iyice komprese olmuş, <u>longitudinal</u> ve <u>sirküler</u> kas lifleri halen fark edilebiliyor. <u>Submukozal kollajen birikimi</u> ve <u>proksimalde ve renal pelviste belirgin musküler hipertrofi</u> mevcut.
Grup 4	Lümen iyice daralmış. <u>Kollajen birikiminin belirgin olduğu düz kas atrofisi</u> , <u>renal pelvis duvarında düz kas hipertrofisi</u> mevcut.
Grup 5	Lümeni olmayan ve duvarı ileri derecede kalınlaşmış bir <u>üreteropelvik bölge</u> . <u>UPB duvarını belirgin derecede infiltre eden kollajen birikimi</u> arasında komprese olmuş düz kaslar mevcut.

Antenatal tanı almamış olgularda ise en sık başvuru nedenleri; karın ağrısı, palpabl abdominal kitle ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Bu bulgular eşliğinde yapılan tetkikler sonucu tanı konulmaktadır (89). Günümüzde, izlem süreci üreteropelvik bileşke darlığının yönetiminde merkezi bir öneme sahiptir. İdrar yolu

enfeksiyonlarının etkin bir şekilde önlenmesi durumunda, bu hastaların yaklaşık yarısında konjenital renal malformasyonların eşlik ettiği bildirilmektedir (90,91). Her ne kadar üreteropelvik bileşke darlıklarının büyük bir kısmında cerrahi müdahale gerekliliği doğmasa da kronik obstrüksiyona bağlı gelişen renal parankim hasarının geri dönüşsüz olabilmesi ve bu durumun renal yetmezlik gelişme riskini yaklaşık dört kat artırması, cerrahi tedaviyi hâlen önemli bir seçenek olarak gündemde tutmaktadır. (6,92,93). Hidronefrozun böbrek üzerindeki etkileri, üreteropelvik bileşkenin anatomik özellikleri, glomerüler ve tübüler fonksiyonların durumu, renal pelvisin kompliyansı ve üretilen idrar miktarı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (94). Antenatal hidronefrozun tanısı, rutin antenatal ultrasonografi (USG) taramaları sırasında konulmakta olup, etiyolojinin belirlenmesinde üreter yapısının değerlendirilmesi önemli bir yer tutmaktadır. Hidronefrozun üreter dilatasyonu ile birlikte olmaması, üreteropelvik bileşke darlığı lehine tipik bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bazı olgularda vezikoüreteral reflü (VUR) gibi ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla voiding sistoüretrografi (VSUG) gerekebilir. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kan biyokimyası testlerinin yanı sıra, renal fonksiyon sintigrafileri de sıkça kullanılmaktadır (31). Üreterin anatomik yapısının ayrıntılı olarak görüntülenebilmesi için gerek duyulan durumlarda retrograd piyelografi uygulanabilir; bu yöntem, özellikle ekstremsel nedenlere bağlı gelişen obstrüksiyonların tanısında önemli bir yer tutmaktadır (95). Ultrasonografi; noninvaziv oluşu, düşük maliyeti, hızlı uygulanabilirliği ve iyonizan radyasyon içermemesi gibi avantajları sayesinde, üreteropelvik bileşke darlığı şüphesinde ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmektedir. Antenatal dönemde fetal böbrekler, gebeliğin 16–18. haftalarından itibaren ultrasonografi (USG) ile değerlendirilebilirken, üreterlerin ayrıntılı olarak incelenmesi genellikle 28. gebelik haftasından sonra mümkün olmaktadır. Antenatal taramalarda renal pelvisin anteroposterior (AP) çapının 10 mm'nin üzerinde ölçülmesi, hidronefroz açısından klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Doğum sonrası dönemde ise, hidronefrozun etiyolojisinin belirlenebilmesi için postnatal ikinci günden itibaren ultrasonografik değerlendirme yapılması önerilmektedir. (96).

“Cerrahi müdahale hangi hastalara uygulanmalıdır?” sorusu, üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlığının yönetiminde kritik öneme sahiptir. Tedavi planlamasında, böbrek fonksiyonlarındaki değişim temel bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Böbrek matürasyonunun büyük ölçüde tamamlandığı postnatal 6. haftadan itibaren dinamik böbrek sintigrafisi kullanılarak fonksiyonel değerlendirme yapılabilmektedir (96).



Şekil 2.14. Retrograd piyelografide UPJ darlık (96)

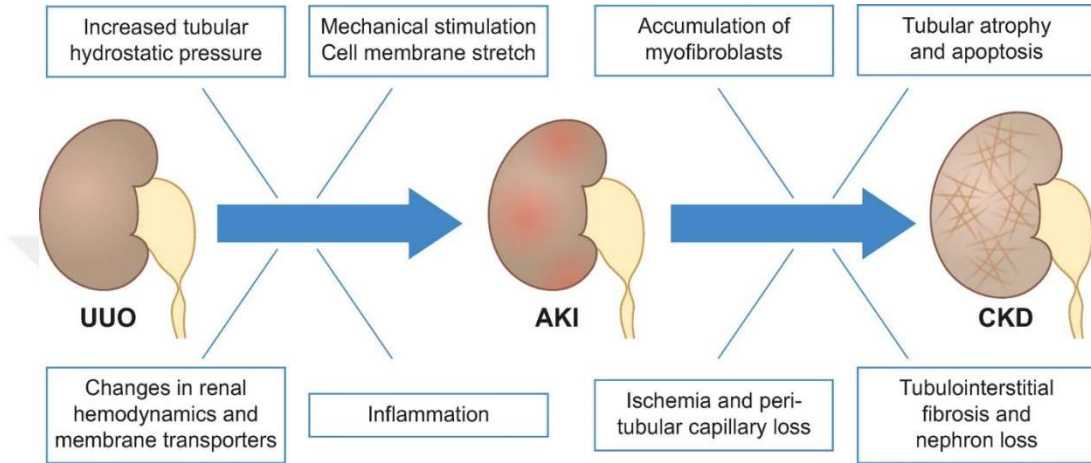
Obstrüktif kliniğin prognozunun öngörülebilmesi için nefropatinin doğru biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda çok sayıda deneysel çalışma gerçekleştirilmiştir. Tek taraflı obstrüksiyon modelleri, obstrüktif nefropatilerin patofizyolojisini incelemede önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır (97). Deneysel çalışmalarda, parsiyel veya komplet geçici unilateral üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu oluşturularak glomerüler filtrasyon hızı (GFR), sistemik kan basıncı, renal boyutlar, nefron morfolojisi ve DNA fraksiyonlarının yapısal değişimleri değerlendirilmiştir (98–101). Güncel çalışmalar, insan ÜPB darlığının sıklıkla parsiyel karakterde olması nedeniyle parsiyel obstrüksiyon modelleri üzerine odaklanmaktadır. Bu çalışmalarda, obstrüksiyonun derecesi belirleyici bir faktör olarak öne çıkmaktadır (102,103). Deneysel olarak parsiyel obstrüksiyon; örneğin

psoas kasına üreterin gömülmesi yöntemiyle oluşturulabilmektedir (85). Parsiyel obstrüksiyon sonrası gelişen renal pelvis dilatasyonu nedeniyle, obstrüksiyonun ilk günlerinde papilla düzleşmesi ve sınırlı proksimal tübüler atrofi gözlenmektedir. Yedinci günde, atrofinin toplayıcı kanallara kadar ilerlediği ve apoptotik değişikliklerin başladığı saptanmıştır. Üçüncü haftada ise medulla ve kortekste atrofiye bağlı olarak kalınlıkta belirgin azalma meydana gelirken, glomerül ve tübül yapılarında fibrotik değişiklikler belirgin hale gelmektedir (100). Üreteropelvik bileşke darlığının nefronlar üzerindeki etkilerini daha doğru ve hassas bir şekilde değerlendirebilmek amacıyla çeşitli biyobelirteçlerin kullanımı önerilmektedir (104,105). Öte yandan, ÜPB darlığına bağlı gelişen obstrüksiyonun renal pelvisteki hidrostatik basıncı artırması, renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) aktivasyonuna ve bunun sonucunda reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine yol açmaktadır. Oksidatif stres düzeyinin artması ve inflamatuvar yanıtın başlaması, zamanla nekroz ve fibrozis gelişimine neden olmaktadır (106). Özellikle kollajen lifleri başta olmak üzere aşırı ekstrasellüler matriks birikimi, tübülointerstisyel fibrozisin gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır (107,108). Bu nedenle, fibrozis oluşumunu engellemeye yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için çok sayıda deneysel çalışma yürütülmektedir (108).

2.4. Yangısal Süreçler ve Fibrozis

Endoplazmik retikulum (ER), sitoplazmada yer alan ve protein sentezi ile katlanmasında görev alan ağ yapılı bir organeldir. Ribozom varlığına göre granüllü ve granülsüz olarak ikiye ayrılır (33). ER’de üretilen proteinler, katlanmaları kontrol edilerek fonksiyonel hale getirilir; katlanamayanlar ise işaretlenerek ya tekrar katlanmaları sağlanır ya da yıkıma gönderilir. Bu kapasitenin aşılması durumunda, oksidatif stres ve inflamasyona bağlı olarak ER stresi (ERS) gelişir (109). Oluşan stres; protein sentezinin azalmasını, ER şaperonlarının artırılarak protein katlanmasının artmasını ve yanlış katlanan proteinlerinin uzaklaştırılmasını sağlayan yolların aktivasyonunu uyarır. ERS, 2 yol ile hücre metabolizmasını etkiler: CHOP (C/EBP homologous protein) ve ERK (Extracellular signal-regulated kinase)/IL-6/p21 (Protein 21) (110,111).

HSP70 (Heat Shock Protein 70) sınıfı şaperonlar, katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinleri tanıyarak hücresel protein homeostazının korunmasında kritik bir rol oynar. ER stresi durumunda ilk olarak BiP/GRP78 (İmmunoglobulin Binding Protein/Glucose-Regulated Protein 78) ve GRP94 gibi şaperonların ekspresyonu artar. Bununla birlikte, peptidil-prolil izomeraz ve protein disülfid izomeraz gibi



Şekil 2.15. Akut böbrek hasarına (AKD) veya kronik böbrek hastalığına (CKD) yol açan tek taraflı üreter obstrüksiyonunun (UUO) fonksiyonel, hücresel ve moleküler sonuçlarının şematik özeti (9)

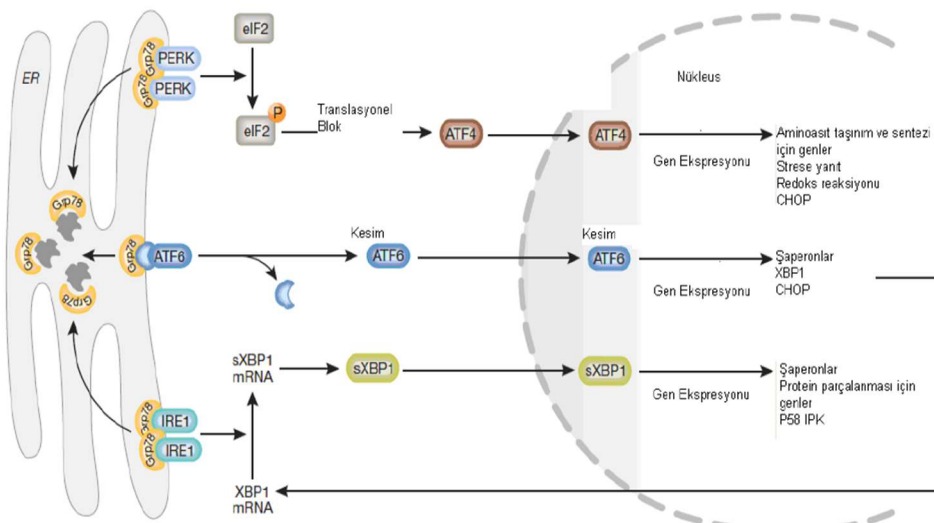
protein katlanmasını kolaylaştıran enzimlerin düzeyleri de artış gösterir. Bu moleküller, UPR (Unfolded Protein Response–Katlanmamış Protein Yanıtı) yolunu aktive ederek proteinlerin doğru şekilde katlanmasını destekler.

HSP70 şaperonları, ATPaz aktivitesi aracılığıyla katlanma sürecini düzenlerken, hatalı protein birikimini önlemek amacıyla genel protein sentezini azaltır. Son aşamada ise, katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin hidrofobik bölgelerinde konformasyonel değişiklikler oluşturarak, bu proteinlerin hedeflenip yok edilmesini sağlarlar. Böylece hücre, proteotoksik stresin etkilerini sınırlayarak hayatta kalma şansını artırır.

Katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin ER'de birikmesi, hücrede Unfolded Protein Response (UPR) mekanizmasını tetikler. Bu süreçte sinyal iletiminden sorumlu üç temel transmembran protein görev alır: IRE1 (Inositol-Requiring Enzyme 1), PERK (PKR-like ER Kinase) ve ATF6 (Activating Transcription Factor 6). UPR yolları içinde ATF6 ve XBP1, transkripsiyon faktörleri olarak görev yapar. Yapılan çalışmalar, bu iki molekülün UPR hedef genlerinin ekspresyonunu

düzenlediğini göstermektedir (112). ATF6, ER lümenine bakan bir domain ve sitozolik transkripsiyonel aktiviteye sahip bir bölge içeren tip II transmembran proteinidir. Normal koşullarda GRP78 (BiP) ile etkileşim halindedir (p90ATF6 formu). Ancak ER stresi geliştiğinde GRP78 bu proteinden ayrılır ve ATF6, proteoliz yoluyla aktifleşmek üzere Golgi'ye taşınır (113). Golgi'de S1P (Site-1 Protease) ve S2P (Site-2 Protease) tarafından iki ardışık kesime uğrayarak sitoplazmaya serbest bırakılır. Aktif form (p50ATF6), çekirdeğe geçerek ERSE (Endoplasmic Reticulum Stress Element) bölgelerine bağlanır ve UPR hedef genlerinin (örneğin GRP78, GRP94, CHOP, XBP1, protein disülfid izomeraz, kalretikulin, Herp) transkripsiyonunu başlatır.

Diğer yandan, XBP1 mRNA'sı, ER stresi altında IRE1 tarafından kesilerek splice edilir. Bu olay sonucunda oluşan XBP1s (spliced XBP1), güçlü bir transkripsiyon faktörüne dönüşerek UPR hedef genlerinin ekspresyonunu artırır. Bu mekanizmalar sayesinde hücre, protein yükünü azaltmak ve homeostazı yeniden sağlamak üzere etkili bir adaptif yanıt geliştirir. ORP150 (Oxygen-Regulated Protein 150) veya diğer adıyla GPR170, HSP110 ailesine ait bir şaperon proteindir. GRP78'e benzer bir mekanizma ile endoplazmik retikulumda (ER) protein katlanmasını düzenleyerek hücrel stres yanıtına katkı sağlar. Bununla birlikte, HSP40 ailesine dahil olan çeşitli şaperonlar da ER'deki protein homeostazının korunmasında önemli rol oynar. Bu proteinler arasında; ERdj3/HEDJ (human ER-associated



Şekil 2.16. Katlanmamış/Yanlış katlanmış protein yanıtı (34)

DnaJ), ERdj4, ERdj5, ER DnaJ, SEC63 (Secretory protein 63) ve p58IPK (Protein kinase inhibitor) bulunmaktadır. Bu şaperonlar genellikle DnaJ domaini aracılığıyla HSP70 ailesi ile etkileşime girerek onların substrat tanıma ve ATPaz aktivitesini düzenleme süreçlerine yardımcı olurlar. Öte yandan, GRP94, HSP90 ailesinin ER'de lokalize üyesidir ve protein katlanmasına ATP hidrolizi üzerinden etki eder. GRP94, özellikle immün sistemdeki bazı proteinlerin ve zarda yerleşik glikoproteinlerin doğru katlanmasında görev alır. Ayrıca, kalneksin ve kalretikülin, ER'deki glikoproteinlerin katlanmasında görev alan spesifik şaperonlardır. Bu iki protein, lektin benzeri bağlanma bölgeleri aracılığıyla kısmen glikozillenmiş proteinleri tanıyarak, katlanma sürecini denetler ve uygun olmayan yapıları yeniden katlanma veya yok edilme yoluna yönlendirir. (109,114).

BiP (Binding immunoglobulin protein, aynı zamanda GRP78 olarak da bilinir), endoplazmik retikulum (ER) stresinin ana duyargalarından olan IRE1 ve PERK'in inaktif durumlarında bu proteinlere bağlı olarak bulunur ve onların luminal domainleriyle etkileşim halindedir. ER stresi (ERS) arttığında BiP, bu sensör proteinlerden ayrılarak onların aktifleşmesini sağlar. Ayrıca BiP, ATF6'nın aktivasyonunda da dolaylı bir rol oynar. Normal koşullarda ATF6, BiP'e bağlı olarak ER'deki Golgi lokalizasyon sinyali (GLS) üzerinden endoplazmik retikulumda tutulur. ER stresinin artmasıyla BiP, ATF6'dan ayrılır ve bu sayede ATF6 Golgi'ye taşınarak proteolitik olarak aktif hâle gelir(112).

IRE1 aracılı yolak hem ER şaperonları hem de ERAD (Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation) mekanizması ile yakından ilişkilidir. IRE1'in luminal kısmında gerçekleşen dimerizasyon, sitoplazmik kısmında yer alan kinaz ve endoribonükleaz aktiviteleri ile bütünleşerek aktivasyonu sağlar. BiP'in IRE1'den ayrılması sonrası IRE1, oligomerize olur ve oto-fosforilasyon geçirir. Bu olay, onun endoribonükleaz aktivitesini başlatarak XBP1 mRNA'sının kesilmesine (splicing) yol açar. Böylece oluşan XBP1s (spliced X-box binding protein 1), çekirdeğe taşınarak ERAD ve protein katlanmasında görevli çeşitli genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. XBP1s'in aktivitesi ile birlikte şaperon üretimi, özellikle HSP70 ailesinden HSPA5 (aynı zamanda GRP78/BiP olarak bilinir) gibi proteinlerin düzeyinde artışa yol açar. Ayrıca IRE1, XBP1 dışındaki bazı mRNA ve mikroRNA'ları da parçalayarak genel protein

sentezini azaltır. Bununla birlikte, JNK (c-Jun N-terminal kinaz) sinyal yolunu aktive ederek apoptoz sürecini başlatabilir. Bu çift yönlü mekanizmalar, hücrenin stres karşısında adaptasyon veya apoptoz kararı vermesini belirler. (114).

Kaspazlar, ER ile ilişkili hücrel stres yanıtlarında görev alan sistein proteaz ailesine ait enzimlerdir ve apoptozun gerçekleşebilmesi için aktifleşmeleri gereklidir. ER stresine bağlı apoptozda özellikle Kaspaz-12 önemli bir rol oynar. Sitoplazmada kalsiyum aracılı aktivite gösteren kalpainler tarafından Kaspaz-12'nin proteolitik olarak aktif hâle getirilmesi, bu sürecin ilk adımlarından biridir. Ayrıca, Kaspaz-12, IRE1 ile etkileşen TRAF2 (TNF receptor-associated factor 2) üzerinden de otoaktivasyona uğrayabilir.

Kaspaz-12, mitokondri bağımsız yolla, Kaspaz-9 ve ardından Kaspaz-3'ü aktive ederek apoptozun hücrel düzeyde gerçekleştirilmesine katkıda bulunur. Özellikle cleaved caspase-3, apoptozun final aşamasında hücrel yapıların parçalanmasında anahtar rol oynar, böylece hücrenin ölümü tamamlanır. Buna ek olarak, Kaspaz-7 de Kaspaz-12'nin aktivasyonuna katkıda bulunabilir. Kaspaz-7'nin bu işlevi, apoptoz sinyalinin güçlendirilmesine ve apoptoz yollarının daha etkili bir şekilde işlev görmesine aracılık eder (115,116).

PERK, ER stresi arttığında oligomerize olarak otofosforile olur. Bu otofosforilasyonla aktive olan PERK, eIF2 α 'yı (Eukaryotic initiation factor) fosforile ederek inaktive eder. Bu durum, genel olarak mRNA translasyonunun inhibe olmasına neden olur. Protein sentezinin azalması, ER stresinin azaltılmasına yardımcı olur. Ancak, eIF2 α 'nın inaktivasyonu, ATF4 ve bazı mRNA'ların translasyonunun artmasına yol açar. ATF4 hem proapoptotik hem de koruyucu özellikleri olan bir transkripsiyon faktörüdür. ER şaperonlarını kodlayan UPR hedef genlerinin transkripsiyonunu aktifleştirir. ER stresinin kronikleşmesi durumunda ise, proapoptotik transkripsiyon faktörü olan CHOP (C/EBP homologous protein) devreye girer. CHOP'un aktivasyonu, ER stresini daha da artırarak apoptoz sürecine katkı sağlar. Aynı zamanda, ATF6'nın parçalanmasıyla ortaya çıkan aktif formu, ATF6f, protein katlanması, ERAD ve XBP1'in mRNA seviyelerinin modülasyonunda rol oynayan UPR hedef genlerinin ekspresyonunu indükler. Bu süreç, hücrenin adaptasyon veya ölüm kararı vermesini sağlayan karmaşık bir dengeyi oluşturur. (110).

C/ERB protein ailesindeki CHOP/GADD153 (Growth arrest and DNA damage) fizyolojik koşullarda eksprese edilmeyen veya az eksprese edilen bir negatif inhibitördür (103,117). CHOP'un ekspresyonu, ER stresinin (ERS) etkisiyle uyarılır ve bu durum hem IRE1 sinyal yolağını hem de ATF6 sinyal yolağını tetikler. ER stresinin kronikleşmesi, CHOP'un ekspresyonunun artmasına neden olarak, hücresel adaptasyon süreçlerini ve apoptoz kararını etkiler. Aynı zamanda, PERK sinyal yolundaki transkripsiyon faktörü ATF4'ün ekspresyonunu da artırır. Bu durum, PERK sinyal yolaklarının aktifleşmesini sağlar ve hücredeki stres yanıtını düzenler. ATF4, proapoptotik ve koruyucu etkiler göstererek, hücrenin karşılaştığı stresle başa çıkma yeteneğini şekillendirir. (118). Ayrıca, p38 MAP kinaz (Mitogen-activated protein kinase) tarafından CHOP'un serin 78. ve 81. pozisyonlarında fosforilasyon gerçekteştirilir, bu da CHOP'un transkripsiyonunun artmasına yol açar. CHOP'un ekspresyonunun artması, proapoptotik etkiler gösteren birkaç genin indüklenmesini sağlar. Bu genler arasında GADD34, ERO1 (Endoplazmik retikulum oksidoredüktaz), DR5 (Death receptor), TRB3 (Tribbles homolog 3) ve karbonik anhidraz 6 gibi proteinler bulunur. Bu proteinlerin üretiminin artması, hücredeki stres yanıtının ve apoptoz sürecinin güçlenmesine katkı sağlar. (119).

Fibrozis, inflamasyonun kontrolsüz bir şekilde ilerlemesiyle ortaya çıkan bir doku onarım sürecidir. Ancak, bu onarım süreci çoğu zaman işlevsiz dokuların oluşmasına ve sonuç olarak organ yetmezliğine yol açar.(11,120). Fibrojenik sinyallemenin nasıl başladığı ve neden devam ettiği, çoğunlukla belirli hastalık durumlarında aktive olan bağışıklık yollarıyla ilişkilidir (121). Miyofibroblast dönüşümü ve interstisyel fibroblastların çoğalması, ekstraselüler matrisin aşırı birikmesine yol açar ve bu da özellikle renal fibrozisin gelişimine neden olur (122). Fibrozis sürecinin temel düzenleyicisi TGFβ (Transforming Growth Factor Beta) proteindir (123). Ekstraselüler matrisin düzenlenmesinde ise IL-6 ve JAK/STAT yolağının önemli bir rolü vardır (124,125). Hepatosellüler karsinom modelinde yapılan çalışmalarda, hepatik inflamasyon ve fibrozisin ilerlemesi ile birlikte STAT3 düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (126). Bir başka çalışmada ise, STAT3'ün baskılanmasının inflamasyonu azalttığı bulunmuştur (127).

Renal fibrozisle ilgili yapılan çalışmalarda, aktive olmuş makrofaj infiltrasyonunun, renal mezenjiyal hücrelerin aktivasyonunun, fibroblastların

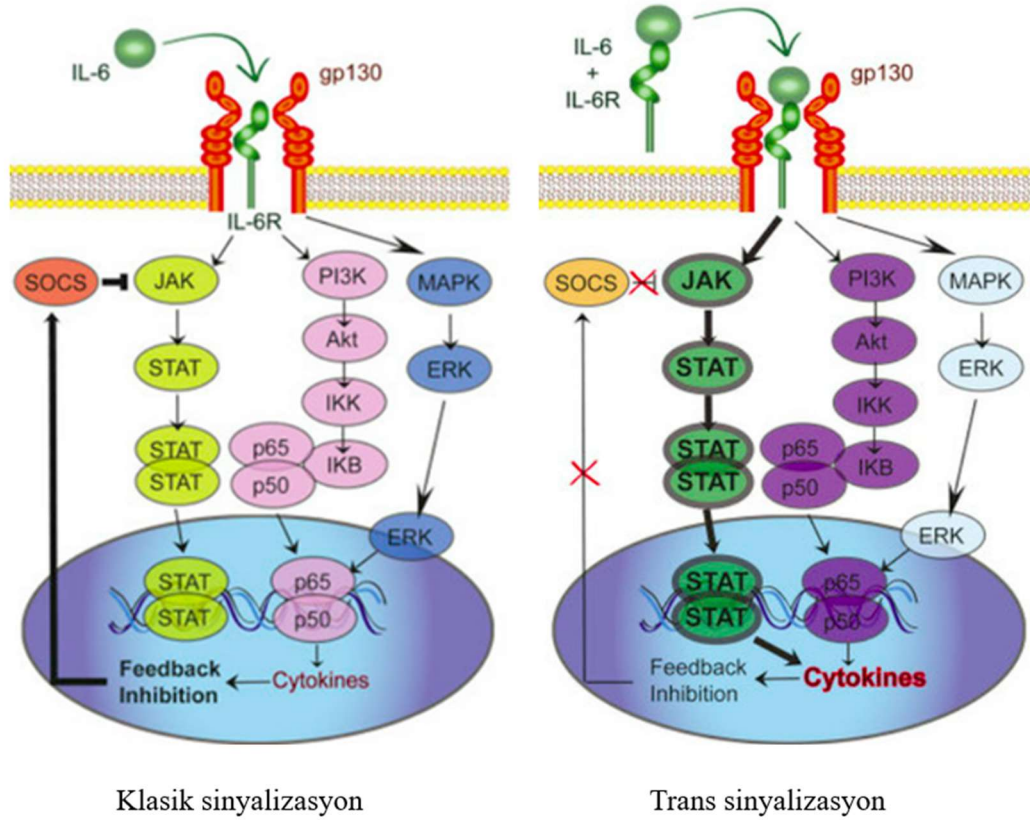
proliferasyonunun ve ekstraselüler matrisin aktivasyonunun önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Bu süreçlerde, birden fazla büyüme faktörü ve sitokin, fibrotik sürecin ilerlemesinde etkili olurlar. Bu faktörler, böbreklerdeki doku hasarına yanıt olarak hücreler ve moleküler düzeyde değişiklikleri tetikler ve renal fibrozisin gelişmesine katkıda bulunur (120,128). Yapılan bir çalışmada, bazofillerin fibrozis sürecinde etkili olduğu ve bu etkinin özellikle IL-6 (Interlökin-6) üzerinden geliştiği gösterilmiştir. IL-6, inflamatuvar yanıtları modüle eden önemli bir sitokin olup, bazofillerin fibrotik süreçlere dahil olmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu durum, inflamasyon ve fibrozisin etkileşimiyle ilgili yeni bir mekanizmanın ortaya konmasına yardımcı olmaktadır (129). Sıçanlarda tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulan deneysel çalışmalarda, STAT3'ün (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) aktive olduğu ve STAT3 inhibitörleri ile profibrotik sürecin baskılanabildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, STAT3'ün renal fibrozisteki rolünü vurgulamaktadır. STAT3'ün aktivasyonu, inflamasyon ve fibrozis süreçlerinin ilerlemesinde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, STAT3 inhibitörlerinin kullanımı, bu profibrotik süreci engelleyerek tedaviye yönelik potansiyel bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (130,131). İskemi reperfüzyon hasarının oluşturulduğu deneylerde, JAK2, STAT1 ve STAT3'ün fosforilasyonunda artış gözlemlenmiştir. Bu bulgular, JAK/STAT yolaklarının iskemi/reperfüzyon patogeneziindeki önemli rolünü ortaya koymaktadır. Erken dönemde, bu fosforilasyon artışı ile birlikte JAK/STAT inhibitörlerinin, hasar sürecinin başlarında etkili olduğu, ancak ilerleyen dönemlerde etkinliğinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, JAK/STAT yolaklarının iskemi/reperfüzyon hasarının erken aşamalarında daha belirgin bir şekilde etkili olduğunu ve bu yolakların hastalığın başlangıcındaki patolojik süreçleri modüle ettiğini göstermektedir (132). Histolojik boyama teknikleriyle yapılan çalışmalarda, hücrelerde yapısal hasarların geliştiği gözlemlenmiştir. Bu hasarların yanı sıra, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tübüler atrofi de tespit edilmiştir. Ayrıca, tübülointerstisyel fibrozis de bu çalışmalarla gösterilebilir. Bu bulgular, doku hasarının ve inflamasyonun ilerleyen dönemlerde fibrozis gelişimine yol açabileceğini ve bu süreçlerin renal fonksiyon kaybına neden olabileceğini işaret etmektedir (133,134).

PAS (periyodik asit) boyama, glomerüloskleroz ve glomerüler yapıdaki histolojik değişiklikleri incelemek için yaygın olarak kullanılan etkili bir yöntemdir. Bu boyama, özellikle glomerüler bazal membran, mesenjiyal hücreler ve ekstrasellüler matristeki polisakkaritleri belirginleştirir. Bu sayede, glomerüler yapıda meydana gelen hasarların, sklerotik değişikliklerin ve glomerüler yapıdaki patolojik değişikliklerin net bir şekilde gözlemlenmesi sağlanır. Bu histolojik değişiklikler, özellikle böbrek hastalıkları ve fibrozis ile ilgili yapılan çalışmalarda önemli bilgiler sunar (135,136). Masson boyama, özellikle interstisyel alandaki kollajen fibrillerinin boyanmasında kullanılan etkili bir histolojik tekniktir. Bu yöntemle, kollajenin belirgin bir şekilde mor renk alması sağlanır ve bu sayede fibrozis derecesi değerlendirilir. Fibrozis, dokularda aşırı kollajen birikimiyle karakterize olduğu için, Masson boyama, bu birikimin ölçülmesi ve fibrotik değişikliklerin görsel olarak değerlendirilmesi için oldukça yararlıdır. Bu boyama yöntemi, böbrek, karaciğer, akciğer gibi organlarda fibrozisin şiddetini ve ilerlemesini izlemek amacıyla sıklıkla kullanılır.(137)

2.4.1. IL-6

1986'da bulunan IL-6'nın bir çok metabolik olayda rol oynadığı saptanmıştır (138). ERS dışında yara iyileşmesi de yangısal süreç ile gerçekleşir (138). IL-6, inflamasyon, immün yanıt, hematopoez gibi birçok süreçte görev alan; HSP 130 grubunda yer alan molekül ağırlığı 20 kilodalton olan dörtlü α -heliks yapıda proinflamatuvar bir sitokindir (139). IL-11, LIF (Leukemia inhibitory factor), OSM (Onkostatin M), CNTF (Ciliary neurotropic factor), CT-1 (Cardiotropin-1), CLC (Cardiotrophin-like cytokine), IL-27, IL-31 ve nöropoietin ile beraber IL-6 sitokin ailesini oluşturur (140). IL-6, homodimer yapıda fonksiyoneldir. JAK1 ve STAT 3 sinyal yolunu kullanır (141). IL-6R; IL-6- α ve gp130'dan (Glikoprotein) oluşur (142). IL-6 ailesinin tümü gp130'u sinyal dönüştürücü olarak kullanır (143). Gp130'un farklı işlevlerdeki etkisinin ek reseptör bileşenlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (143–145). IL-6R, membrana bağlı ya da çözünür olabilir (125).

Yapılan çalışmalar IL-6'nın 2 tip sinyalizasyon yolağına sahip olduğunu göstermiştir (146) Proinflamatuvar aktivitelerinin trans sinyalizasyonu, antiinflamatuvar ve rejeneratif aktivitelerinin membran bağılı IL-6R klasik sinyalizasyonu ile düzenlendiği saptanmıştır (147). Gp130, Januse Kinase (JAK), tirozin kinazlar üzerinden sinyal iletimini uyarır. Birçok inflamatuvar hastalığın tedavi planında IL-6 blokajı bulunmaktadır ve ilaç çalışmaları devam etmektedir (148). Aynı zamanda doku rejenerasyonunda ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı saptanmıştır (149). Normal şartlarda plazmadaki IL-6 düzeyi 1 pg/ml seviyesindedir (150). IL-6R (IL-6 reseptörü) için birçok ligand saptanmıştır. Bu ligandların varlığına IL-6R plastisitesi denmektedir (151).



2.17. IL-6 klasik ve trans sinyalleme yolağı (145)

İnflamasyon esnasında sIL-6R (Soluble IL-6R) ve gp130 seviyelerinde anlamlı değişme olmaz ama IL-6 seviyeleri anlamlı olarak artar (152). Hematopoez ve rejenerasyonda da etkilidir (153). Bazofiller üzerinde yapılan çalışmada IL-6'nın

T_H17'nin farklılaşmasında rol oynadığı saptanmıştır. Bu etkileşim immün sistem aracılıklı fibrozisi uyarır (129).

ERS, ERK fosforilasyonu artırır. Aktive olan ERK, IL-6 ekspresyonunu artırır ve hücre döngüsünü inhibe eden p21 aktive olur (111).

Aynı zamanda doku hasarı durumunda da IL-6 ekspresyonu artar. Erken inflamatuvar fazda, inflamatuvar sitokinler salınır. Sitokinlerin uyarısıyla fibroblastlar aktive olur. Fibroblastların, miyofibroblastlara dönüşmesiyle proliferatif faz başlar. IL-6'nın etkisiyle makrofajların M1 formundan M2 formuna geçişi de proliferatif fazda etkilidir (125). Yara kontraksiyona uğrar ve ekstrasellüler matris birikir. Tip 3 Kolajen yıkılarak Tip 1 Kolajen sentezi artar. Böylece remodeling süreci başlamış olur. Hasar oluşumunun ilk saatlerinde IL-6 seviyesi artar ve 12. saat civarında en yüksek seviyeye ulaşır. Yaklaşık olarak 24. saatte bazal seviyeye ulaşır. Üçüncü günde yine düzeyi artar ve remodeling fazında normal seviyesine geriler. IL-6 düzeyinin normal seviyesine gerilememesi kronik inflamasyonda gözlemlenir (125). IL-6, reseptörünün α zincirine bağlandığında IL-6 yolağı aktive olur. IL-6R (İnterlökin-6 reseptör kompleksi), β reseptörü aktive ederek sinyal iletimini sağlar. Bunlar arasında en önemlisi Gp 130 ile ilişkili JAK'ın aktivasyonu ile STAT fosforile edilerek aktifleşir. Aktifleşen STAT, gen transkripsiyonunu uyarmak için çekirdeğe taşınır (125). Gp130 aktivasyonu aynı zamanda SOC3'ü (Sitokin sinyalleme baskılayıcısı-3) de aktive eder. SOC3, JAK-STAT3 yolunu aktive eden sitokinler için negatif feedback düzenleyicisidir. IL-6 ile ilişkili durumda SOC3, gp130 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır (154). SOC3, insan Gp130'unun sitoplazmasındaki pY-759 (Phosphotyrosine 759) bölgesi ile etkileşimlidir ve JAK'lara bağlanır. Bu durum hem gp130'un hem de Jak kinazların parçalanmasına neden olur. STAT fosforillenmesi bu aşamada inhibe olur (155–157). IL-6'nın diğer negatif feedback mekanizmaları fosfataz SHP2 (Src homology 2 domain-containing phosphatase 2) ve aktive edilmiş STAT'ın E3 SUMO-PIAS'dır (Small ubiquitin-like modifier /Protein inhibitor of activated STAT) (158). Trans sinyalizasyonda ADAM17 (A disintegrin and metalloproteinase) düzenleyici olarak görev almaktadır (149). ADAM10 ve ADAM17 bağlanan bu kompleks JAK/STAT aktivasyonunu sağlar (159,160). Özellikle STAT3, transkripsiyon

faktörü olarak bu süreçte önemlidir (161–163). Klasik sinyalleme daha inflamatuvar hastalıklara karşı koruyucu etkidedir.

IL-6'nın indüklenmesinde CHOP yolağı da etkilidir (164). Aynı zamanda XBP1 tarafından da düzenlenir. Yapılan çalışmalarda XBP1 inhibisyonu olduğunda IL-6 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (165).

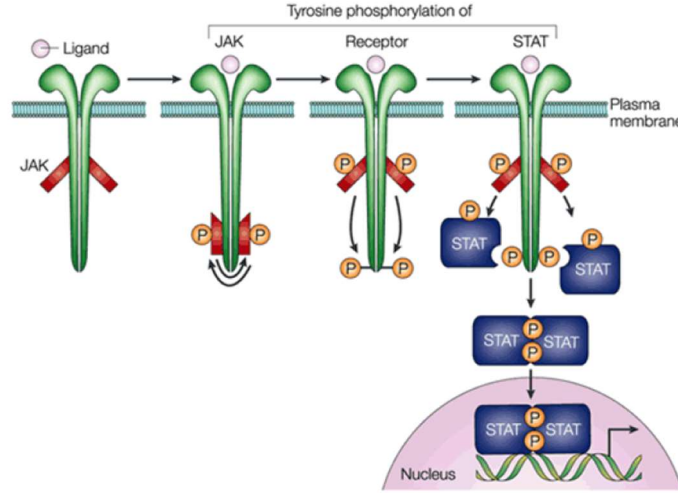
IL-6 eksikliği olan transgenik sıçanlarda yapılan hayvan deneylerinde yara iyileşmesinin ve fibrozisin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (166,167). Fibrozisin neden olduğu hastalıklarda IL-6 mekanizmasını kontrol etmek tedavi için önemini korumaktadır.

IL-6 fibrojenetik süreç dışında birçok metabolik süreç ve hastalıkta da rol oynamaktadır. Obezite ile ilgili çalışmalarda IL-6 düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur, bazı çalışmalarda IL-6 düzeyinin yüksekliğinin adipoz dokunun artışıyla ilgili olduğu belirtilirken bazı çalışmalarda IL-6 düzey artışının adipoz dokuyu arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (168–171). Malignitelerde IL-6'nın epitel-mezenkimal geçişte rol oynadığını gösteren bir çok çalışma yapılmıştır (172,173). Epitel-mezenkimal geçiş, periton diyalizi yapılan hastalarda periton fibrozisinde de önemli bir süreçtir ve IL-6 ile indüklendiğine dair bulgular mevcuttur (174). Apoptozis sürecinde de survinin, Bcl-xL ve Mcl-1 gibi antiapoptotik proteinlerin sentezini indükleyerek apoptozis direncinde rol oynamaktadır (175). Diğer taraftan STAT3 aracılığıyla FasL (Fas ligand) kaynaklı apoptozu artırdığı da saptanmıştır (176).

2.4.2. STAT3

JAK/STAT'lar hücrel sinyal iletiminde görev alır. Membrana bağlı reseptörlerden gelen sinyallerin çekirdeğe iletimini kolaylaştırarak çoğalma, farklılaşma ve apoptozis gibi süreçlerin yönetiminde etkili olur (177). JAK ailesinin dört üyesi vardır. JAK3'ün daha seçici olduğu, sadece ortak gama zincirini kullanan sitokinler tarafından uyarıldığı saptanmıştır (178). Memelilerde 7 STAT üyesi vardır. Tirozin fosforilasyonu aktivasyonları için gereklidir. STAT2 ve STAT6 dışındaki STAT üyelerinin tirozin dışında Serin'e ait fosforilasyon bölgesi bulunur (179). STAT yolağının birçok sitokin, hormon ve faktörler tarafından uyarıldığı bilinmektedir

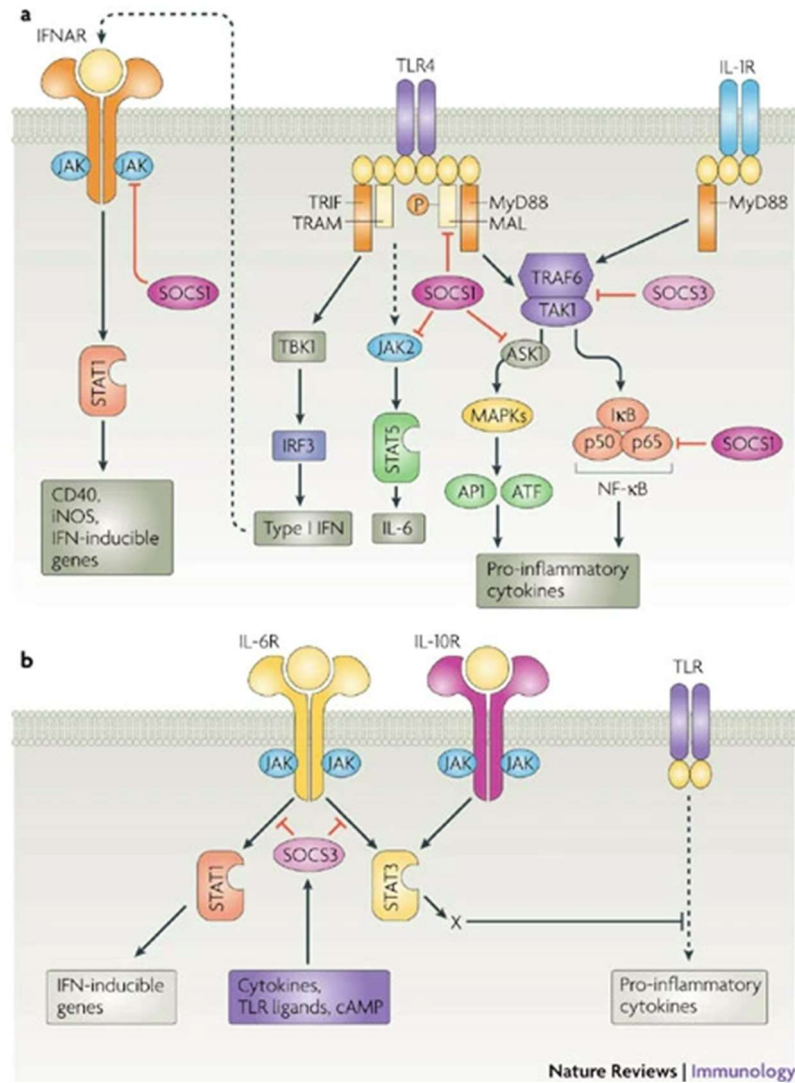
(180–182). JAK/STAT ile IL-6 arasındaki ilişkinin onkolojik hastalıklarda, inflamatuvar hastalıklarda etkili olduğu çalışmalarla saptanmıştır (183–186).



Şekil 2.18. JAK/STAT yolağı (161)

STAT3 sinyal yolu da homeostazisin sağlanmasında, sağlanamadığı durumda apoptoziste etkili olan hücre yüzeyindeki polipeptid reseptörleriyle etkileşerek sitokinler ve büyüme faktörleri benzeri ekstraselüler sinyalleri ileten latent bir transkripsiyon faktörüdür (162,187). STAT1 gibi STAT3'ün de iki izoformu bulunur (179). STAT3B'da S727 yoktur, sadece Y705 ile fosforile olduğunda aktive olur ve daha iyi özgül DNA bağlama aktivitesi vardır. Bu durum transkripsiyon aktivitesinin daha iyi olmasını sağlar. Bağışıklık sisteminin negatif feedback uyarısında, hücre büyümesinde farklılaşmasında, apoptozda, tümör oluşumunda ve metastazda rol oynar (179). Hücre çoğalmasını düzenleyicileri (siklin D1, siklin B1 ve c-myc), sağ kalım faktörleri (survivin, BCL-2 ve BCL-xL), anjiyojenik faktörleri (VEGF ve HIF1 α) ve sitokinleri (IL-10, IL-11 ve IL-17) kodlayan genlerin transkripsiyonu düzenler (125). IL-6 ailesi, IL-10 ailesi ve interferonlar tarafından aktive edilir. Aktifleşmiş JAK'lar tarafından fosforile edilir (188). Tirozin 705'in fosforilasyonu ile dimerleştikten sonra hücre çekirdeğinde transkripsiyon aktivitesini düzenler (189). Hücre çekirdeğindeki nükleer lokalizasyonu birkaç saat sürer (190). Son çalışmalarda transkripsiyondan bağımsız mitokondrial STAT3 havuzu (mitoSTAT3) olduğu ve transkripsiyondan bağımsız işlemleri yürüttüğünü göstermiştir (191). STAT3'ün tirozin fosforilasyonu, EGFR

(Epidermal growth factor receptor), KDR (Kinase insert domain receptor) ve MET (Mesenchymal-epithelial transition) gibi RTK'ler (Receptor tyrosine kinase) veya JAK'lar gibi reseptör olmayan tirozin kinazlar tarafından doğrudan katalize edilebilir (180). Sitokinlerin transmembran reseptörlerine bağlanmasıyla JAK/STAT sinyal yolu aktive olur (124). IL-12 ve IL-23 hariç tüm gp130 ailesi, JAK1, JAK2 ve TYK2 (Tyrosine kinase 2) aracılığıyla STAT1, STAT3 ve STAT5'i uyarırken, IL-12 ve IL-23, JAK2 ve TYK2 aracılığıyla STAT3 ve STAT4'ü uyarır.(192,193) STAT promotörü kendi dimerleri için bağlanma yerine sahiptir. Bu durum uyarıldığında kendi kendini aktifleştirerek hızla artmasını sağlar.



Şekil 2.19. SOC ve etki mekanizması (154)

İlk tanımlandığı dönemde IL-6 tarafından aktive edilen akut faz genlerinin transkripsiyonunu desteklediği düşünülmüştür (194). NF-κB (Nuclear factor) tarafından ifade edilen genler özellikle tümör hücrelerinde proinflamatuvar IL-6'nın indüklenmesiyle, inflamatuvar mikro çevre sağlanır ve hücre ölümüne engel olunur (194). IL-6, NF-κB tarafından indüksiyonu için STAT 3'e ihtiyaç duyar. JAK-STAT yolağında; JAK tirozin kinazlar sitokin reseptörlerinde aktive edilir ve STAT'lar fosforile olur. Fosforilasyon sonrası dimer yapısı oluşturan STAT'lar çekirdeğe gider ve çekirdekteki çeşitli transkripsiyon genlerini aktive eder. Bunlardan biri de IL-6'yı ifade eden genlerdir. STAT'lar arasında STAT3 tümör hücrelerinde sıklıkla aktive edilir (164).

Homeostazisin sağlanmasında feedback mekanizması önemli bir rol oynar. Sekiz farklı SOC grubu vardır. SOC proteinleri, sitokin reseptörlerine bağlanarak, STAT'larla rekabet eder. Aynı zamanda sitokinlerin ubiquitinasyonunu ve bozunmasını indükleyerek sitokin sinyal sistemini inhibe eder. SOC1 ve SOC3, JAK'larla doğrudan etkileşime giren kinaz inhibitör bölgesi adı verilen kısa bir motif içerir. SOC1'in kinaz inhibitör bölgesi hem ATP hem de substratın erişimini engelleyerek JAK2'yi inhibe eder. SOC1'in; interferonlara, IL-12, IL-4/13 ve bIL-2'ye afinitesi bulunmaktadır. SOC3, IL-6 inhibisyonunda etkilidir. SOC3 ise gp130 ile ilişkili JAK2 ile etkileşime girerek negatif feedback oluşturur (178).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın materyali; Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 14.10.2020 tarih ve 153 sayılı onayı ile 27.04.2021-11.05.2021 tarihleri arasında BAP projesi dahilinde yapılan hayvan deneyinden temin edilmiştir. Aşağıda açıklanan deney hayvanları, gruplar, anestezi ve cerrahi işlemler bu hayvan deneyindeki işlemleri içermektedir. Bu doğrultuda planlanan çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (tarih: 15.01.2025, sayı: 3) ve ışık mikroskopik, immunohistokimyasal değerlendirmeleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmalarda deney hayvanı olarak, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen ağırlıkları 30-50 g (ortalama 35 g) arasında değişen süten yeni kesilmiş 21 günlük 18 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Deney süresince sıçanlar sabit oda sıcaklığı ve nem ortamında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olan standart laboratuvar koşullarında ve her bir kafeste üçerli gruplar halinde muhafaza edilip su ve standart yem ile beslendiler. Cerrahi girişimin öncesinde ise 2 saat aç bırakıldılar.

3.2. Gruplar

Bu çalışmada, toplam 18 sıçan; her grupta 6'şar adet sıçan (üçer dişi ve erkek) olacak şekilde toplam 3 gruba ayrıldı. Gruplardaki hayvan sayısı çalışmamızın içeriği dikkate alınarak üniversitemiz İstatistik Danışmanlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin önerisine göre belirlendi.

- I. Kontrol grubu (K grubu, n=6)
- II. Sham grubu (S grubu, n=6)
- III. Parsiyel üreteral obstrüksiyon grubu (PÜO grubu, n=6)

3.3. Anestezi ve Cerrahi İşlemler

Kontrol (K) grubu dışındaki tüm gruplarda cerrahi işlemler ketamin hidroklorür (50 mg/kg, intraperitoneal) ve xylazine hidroklorür (10 mg/kg, intraperitoneal) anestezisi altında gerçekleştirildi. Ameliyat edilecek tüm sıçanlarda, karın derisi tıraş edilip antiseptik solüsyon (%10'luk povidon iyot) ile saha temizliği yapıldıktan sonra laparotomi (sol üst transvers insizyon) yapıp böbrek lojuna ulaşıldı ve aşağıda belirtilen işlemler gerçekleştirildi.

Kontrol (K) grubu: Bu gruba herhangi bir anestezi ya da cerrahi işlem uygulanmadı.

Sham (S) grubu: Laparotomi sonrası proksimal üreter psoas kasından yalnızca diseke edilip herhangi bir obstrüksiyon işlemi uygulanmadı.

Parsiyel üreteral obstrüksiyon (PÜO) grubu: Ulm ve Miller'ın tanımladığı tekniğe uygun olarak gerçekleştirildi (195). Özetle, laparotomi yapılarak proksimal üreter diseke edilip serbestleştirildi ve psoas kasına iki noktadan 6/0 polipropilen sütür konularak gömüldü.

Tüm cerrahi işlemlerden sonra periton ve karın kasları/fasyaları tek tabaka olarak 5/0 sütür poliglikolik asit, deri insizyonu ise 5/0 polipropilen sütür kullanılarak kapatıldı.

Postoperatif 14. günde sıçanlar yüksek dozda (normal dozun 5 katı) ketamin/xylazine intraperitoneal uygulanıp kurban edildikten sonra ipsilateral ve kontralateral nefroüretrektomi yapıldı. PÜO grubunda proksimal üreterin ve pelvisin belirgin dilate olduğu görüldü. Deneysel PÜO'un oluştuğu kabul edildi. Normal koşullarda PÜO bölgesinden aşağıya doğru idrar akışı proksimal üreter dilate olmasına rağmen izlenmezken, böbreğin sıkılması ile idrar akışı izlendi. Her bir böbrek dokusu iki parçaya bölünüp biri histopatolojik (%4'lük paraformaldehit solüsyonunda), diğeri moleküler biyolojik (sıvı nitrojende -80°C'de dondurularak) incelemeler için uygun koşullarda laboratuvara gönderildi.

3.4. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi

Böbrek bloklarından alınan 5 mikrometrelik kesitlerde ERS proteinleri STAT3 ve IL-6 lokalizasyonlarının değerlendirilmesi için aşağıdaki protokol uygulandı; Superfrost plus lamlara alınan 5 mikrometre kalınlığındaki parafin kesitler 4 saat boyunca 56°C’de etüvde tutuldu. Deparafinizasyon için parafin kesitler iki defa 10’ar dakika ksilolden geçirildi. Daha sonra derecesi giderek azalan alkol serilerinin (%100, %90, %80, %70) her birinde 5’er dakika bekletildi. Ardından distile su ile 5 dakika muamele edildi. Dokudaki antijenik maskelenmenin ortadan kaldırılması için kesitler, 200 ml sitrat tamponu (pH:6.0; 1000 ml distile suda 3,57 g sodyum sitrat (10mM)) içine alındı ve mikrodalga fırında (750 watt) 3 defa 5’er dakika tutuldu. Bu işlemten sonra sodyum sitrat solüsyonu içerisinde 20 dakika boyunca oda ısısında bekletildi. Dokuların çevresi hidrofobik kalemle çizildikten sonra 3 defa 5’er dakika PBS’den geçirildi. Bir sonraki basamakta dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini doyumak için kesitler 20 dakika boyunca %3 hidrojen peroksit solüsyonu ile muamele edildi. Kesitler 3 defa 5’er dakika PBS’de yıkandıktan sonra dokulardaki özgül olmayan antikor bağlanmasını önlemek amacıyla oda sıcaklığında sekonder antikorun elde edildiği hayvan türünün serumundan oluşan bloklama solüsyonu ile 7 dakika muamele edildi. Hemen sonrasında serum, kesitler üzerinden uzaklaştırıldı ve dokular anti-STAT3 primer antikorları ile +4°C’de gece boyu inkübe edildi. Kontrol kesitlerine uygun serum ya da izotip IgG uygulandı. Kesitler primer antikorlar ile inkübasyondan sonra, 3 defa 5’er dakika PBS ile yıkandı. Daha sonra kesitler, biyotinle işaretlenmiş sekonder antikor (IL-6) ile 30 dakika ve streptavidin ile 30 dakika inkübe edildi. Her iki uygulama sonrasında da PBS ile 3 defa 5’er dakika yıkama yapıldı. Sekonder antikor ile birleştirilmiş peroksidaz enzimi için substrat olan DAB kromojeni ile dokular 1-3 dakika muamele edildi. Enzim substrat etkileşimi sonucunda oluşan ürün renk olarak mikroskopta gözlendi ve hematoksilin ile 5-6 saniye zıt boyama yapılarak akar musluk suyunda yıkandı. Daha sonra kesitler distile suya alınıp derecesi giderek artan alkol serilerinin her birinde 5’er dakika (%70, %80, %90, %100) bekletildi ve daha sonra 2 defa 10’ar dakika ksilolden geçirildi ve slaytlar entellan ile kapatıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

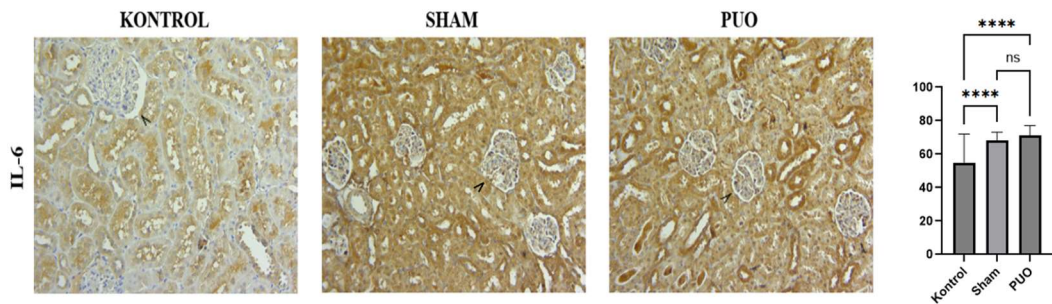
Antikor uygulanan preparatlar mikroskop ile fotoğraflanarak Image J Fiji (Versiyon 2.9.0) analizi ile değerlendirildi. IL-6 için kontrol grubundaki preparatlardan 36 görüntü, sham grubundaki preparatlardan 36, PÜO grubundaki preparatlardan 28 görüntü alındı. STAT3 için kontrol grubundaki preparatlardan 29 görüntü, sham grubundaki preparatlardan 39, PÜO grubundaki preparatlardan 36 görüntü alındı. Görüntü sayısı her bir preparattan en az 3 tane olacak şekilde rastgele belirlendi. Her bir görüntü için antikor tutulum derecesini belirten Image J skoru hesaplandı. Image J skoru sonuçları, GraphPad (Prisms 8) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için one way ANOVA testi, eğer anlamlı farklılık bulunmuşsa da post-hoc Tukey testi uygulandı. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık düzeyi için eşik değer 0,05 ($p < 0,05$) olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan sıçanların üreter ve renal pelvisleri makroskopik olarak incelendiğinde sham grubunda herhangi bir değişiklik olmadığı ancak PÜO grubunda proksimal üreterin ve renal pelvisin belirgin dilate olduğu görüldü. Çalışmamızda sıçanların ipsilateral böbreklerinde immunohistokimyasal olarak incelenen STAT3 ve IL-6 yolakları ile ilgili bulgular aşağıda açıklandı.

4.1. IL-6

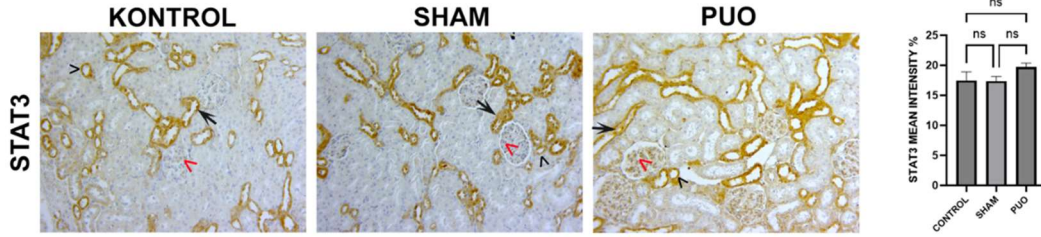
IL-6 antikoruyla yapılan immunohistokimyasal değerlendirmede boyanmanın homojen olduğu izlendi. Kontrol grubunun IL-6 tutulumu ortalama 44,518 iken sham grubunun 68,198; PÜO grubununki 73,380 saptandı. Preparatların tümünün tek tek incelemesiyle oluşturulan veriler, One way ANOVA testi ile değerlendirildi. p değeri <0,0001 olarak tespit edildi. Çoklu değerlendirmede (Tukey analizi) kontrol grubu ile sham ($p<0,0001$) ve PÜO ($p<0,0001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sham ile parsiyel üreteral obstrüksiyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,3177$) Mikroskopik ön değerlendirmede sham ve PÜO gruplarında, podositlerdeki IL-6 ekspresyonunun arttığı izlendi.



Şekil 4.1. IL-6 ile immunohistokimyasal boyama bulgularına göre K grubu ile S ve PÜO grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p>0,001$), S grubu ile PÜO grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$; kırmızı ok ile gösterilen yerde glomerülde IL-6 antikor tutulumu mevcut; siyah ok ile gösterilen yerde tübüllerde STAT3 antikor tutulumu mevcut; ns: istatistiksel olarak anlamlı fark yok, ****:İstatistiksel olarak anlamlı fark var.)

4.2. STAT 3

STAT3 antikoruyla yapılan immunohistokimyasal değerlendirmede boyanmanın homojen olduğu izlendi. Kontrol grubunun STAT3 tutulumu ortalama 44,604 iken sham grubunun 44,281; PÜO grubunun 58,071 saptandı. STAT3'ün Preparatların tümünün tek tek incelemesiyle oluşturulan veriler One way ANOVA testi ile değerlendirildi. p değeri 0,2773 olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çoklu değerlendirmede (Tukey analizi) kontrol ile sham grubu arasındaki ilişkide p değeri 0,9951, kontrol grubu ile PÜO grubu arasındaki ilişkide p değeri 0,9051, sham grubu ile PÜO grubu arasındaki ilişkide p değeri 0,8142 olarak tespit edildi.



şekil 4.2. STAT3 ile immunohistokimyasal boyama bulgularına göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$; kırmızı ok ile gösterilen yerde glomerülde STAT3 antikor tutulumu mevcut; siyah ok ile gösterilen yerde tübüllerde STAT3 antikor tutulumu mevcut; ns: istatistiksel olarak anlamlı fark yok.)

5. TARTIŞMA

Günümüzde antenatal hidronefroz tanısı, etiyolojisi USG kullanımının artmasıyla birlikte artış göstermektedir. Obstrüksiyona sekonder gelişen hidronefrozun en sık sebebi üreteropelvik bileşke darlığıdır (3). Yetişkin dönemdeki hidronefrozların aksine yenidoğan döneminde hidronefrozun üreterin matürasyonu ile spontan gerilemesi mümkündür. Obstrüksiyon nedeniyle idrar akışının sağlanamaması renal pelviste idrar birikimine yol açar ve pelvisteki hidrostatik basınç artmasıyla parankim hasar görür. Ancak yenidoğanlarda renal pelvisin hidrostatik basınca karşı olan kompliyansının yetişkinlere göre daha fazla olması parankim hasarından korunmada önemli bir rol oynar. Bununla birlikte obstrüktif üropatiye sekonder morbidite ve mortalitenin azaltılması için antenatal hidronefrozun etiyolojisinin aydınlatılması ve cerrahi müdahale gerektiren patolojilerin doğru saptanması önemlidir. Bu konuya yönelik araştırmaların yapılması günümüzde önem kazanmıştır (92,196).

Üreteral obstrüksiyon nedeniyle gelişen böbrek parankim hasarının etiyopatogenezi henüz tam olarak ortaya konamamıştır (197). Deneysel çalışmalarda komplet ve parsiyel üreteral obstrüksiyon hayvan modelleri kullanılmaktadır. İnsan üreteral obstrüksiyonlarına daha çok benzediği için son dönemde parsiyel obstrüksiyon modelleri daha çok tercih edilmektedir (102,103). Parsiyel obstrüksiyon oluşturmak için psoas kasının içine gömme ve kontrollü ligasyon en sık tercih edilen tekniktir (195). Bu çalışmada, üreter serbestleştirildikten sonra psoas kasına iki noktadan 6/0 polipropilen sütür konularak gömülmüştür.

Üreteral obstrüksiyonun patogenezinin araştırılması için birçok değişken üzerinde çalışma yapılmıştır. Böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi için yeni belirteçler aranmaktadır. Bu doğrultuda sitokrom C ve caspase 3 örnek verilebilir (13). Bunların yanı sıra idrar, belirteçlerin çalışılmasında iyi bir materyaldir(198). Üreter obstrüksiyonunda renal tübüler hasarın alfa-aktinin-1 ve moesin düzeylerinin artışıyla uyumlu olduğu görülmüştür. İnterstisyel fibrozis için vimentin, annexin A1 ve clusterin'in artış düzeylerinin anlamlı olduğu saptanmıştır (199). Üreteropelvik bileşke darlığında endotelin-1 ve adrenomedullin düzeylerinin araştırıldığı çalışmada prestenotik ve stenotik bölgede endotelin 1 düzeyinde anlamlı artış

saptanmıştır (14). Bir başka çalışmada ise obstrüksiyona sekonder gelişen fibrozisin MR bulguları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (200).

IL-6 ve STAT3 ile ilgili çalışmalarda birçok hastalık modeli kullanılmıştır. Sistemik skleroziste fibrozis gelişimi, hipertansiyon hastalarında fibrozis aracılıklı miyokart hipertrofisinin gelişimi, idiopatik pulmoner fibrozis hastalığında fibrozis gelişimi ile IL-6'nın ilişkisine dair yapılan çalışmalar gelecek vadetmektedir (201,202). Ayrıca üriner sistem patolojileriyle ilgili çalışmalarda IL-6'nın patogeneizde rol oynadığı saptanmıştır (203–206).

Ancak üreteral obstrüksiyonlarda yangısal ve fibrojenetik süreçler konusunda literatürde sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada unilateral parsiyel obstrüksiyon oluşturulan Wistar albino sıçanlarının böbreklerindeki fibrojenetik yangısal süreçlerinde IL-6 ve STAT3 proteinlerinin immünohistokimyasal olarak ifadesi değerlendirilmiş ve bu moleküllerin inflamasyon ve fibrozis süreçlerindeki rolleri analiz edilmiştir. Bulgular literatürdeki mevcut bilgilerle karşılaştırıldığında hem örtüşen hem de yeni yorumlara zemin hazırlayan sonuçlar elde edilmiştir.

JAK/STAT yolağında, STAT grubu 7 proteininden biri olan STAT3'ün fibrozisi uyardığı bilinmektedir. IL-6, çok yönlü bir sitokin olup, akut faz yanıtının başlatılmasında, devamında bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde kritik rol oynar. Bu sebeple IL-6 düzeyi değerlendirilmiştir. Yapılan analizde, sham grubundaki IL-6 artışı dikkat çekicidir. Nitekim kontrol grubuna kıyasla hem sham hem de PÜO grubunda IL-6 ekspresyonunun yüksek bulunması, inflamatuvar cevabın yalnızca obstrüksiyonla değil, cerrahi müdahaleye bağlı olarak da aktive olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, cerrahi modelle çalışılan deneysel sistemlerde sham grubunun yalnızca 'negatif kontrol' olarak değil, aynı zamanda işlemin fizyolojik etkilerini değerlendirme açısından önemli bir referans grup olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, PÜO grubundaki IL-6 düzeyinin sham grubuna göre daha yüksek olması, parsiyel obstrüksiyonun inflamasyonu şiddetlendirdiğini desteklemektedir. Bu sonuç, IL-6'nın inflamasyonun sürekliliğini sağladığı, fibrojenik süreçleri tetikleyerek fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Podositler, rejenerasyonda rol oynamaktadır. Sham ve PÜO gruplarında, podositlerdeki IL-6 ekspresyonunun artışı IL-6'nın rejenerasyon yolağını da aktive ettiğini işaret ediyor olabilir. PÜO grubunda IL-6 düzeyinin

artışında anlamlı farkın oluşmamasında; IL-6 düzeyinin herhangi bir nedenle oluşan hasar durumunda ilk 3 günde aralıklı artış göstermesi ve remodeling fazında normal seviyesine gelmesi sebep olabilir. Kronik inflamasyonda IL-6 düzeyinde düşme olmaması beklenmektedir. Ancak hayvan deneyi modelimizde parsiyel obstrüksiyon oluşturulduktan sonra 14. günde sıçanlar sakrifiye edildiği için kronik inflamasyon henüz gelişmemiştir. Kronik inflamasyonun çeşitli organlardaki etkisinin incelendiği sıçan hayvan deneyi modellerinde 7, 21, 27, 35. günlerde ve hatta ileriki haftalarda değerlendirilmiştir (207–210). Bu durum göz önüne alınarak sıçanlarla oluşturulacak grupların daha uzun süreli deney modelleri oluşturulması IL-6'nın değerlendirilmesinde daha iyi bilgi sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmanın bir diğer önemli sonucu, IL-6'nın immünohistokimyasal değerlendirmesinde elde edilen boyanma deseninin homojen oluşudur. Bu durum, IL-6 ekspresyonunun tüm renal dokuda yaygın olduğunu ve lokalize inflamasyondan çok yaygın bir immün yanıtı temsil ettiğini göstermektedir. Böylece IL-6'nın, böbrek dokusundaki genel hasarı yansıtan bir biyobelirteç olabileceği öne sürülebilir. Ayrıca hayvan deneyi modelimizde kontralateral böbrekler değerlendirilmemiştir. Bu durum da çalışmamız için kısıt oluşturmaktadır. IL-6 antikorunun kontralateral böbrekteki tutulumunun saptanması, IL-6'nın etkisinin sistematik veyahut lokal olduğuna dair bilgi verecektir.

STAT3 antikoruyla yapılan değerlendirmede; istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır, ancak çalışmamızda PÜO grubunun ortalama Image J skoru değeri, diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. Literatürde STAT3'ün böbrek hasarında özellikle fibrozis gelişimiyle ilişkili olarak önemli bir role sahip olduğu bildirilmektedir. STAT3, fibroblast proliferasyonunu destekleyerek ekstraselüler matris (ECM) komponentlerinin birikimini teşvik eder. Ayrıca anti-apoptotik genlerin transkripsiyonunu uyararak hücre hayatta kalımını artırır ve fibrotik yanıtın kronikleşmesine neden olabilir. Çalışmamızda STAT3 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmaması, bu süreçlerin henüz başlamamış olabileceği ya da modelde kullanılan zamanlamanın STAT3 aktivitesini gözlemlemek için yetersiz olduğu anlamına gelebilir. STAT3'ün etkisinin daha geç evrelerde belirgin hale geldiği bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. Ayrıca bu sonuçlar, STAT3 sinyal

yolunun bu çalışmada incelenen koşullarda IL-6'ya kıyasla daha az etkili işaret ediyor olabilir. STAT3, genellikle hücrel yanıtın modülasyonunda ve fibrozis süreçlerinde rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür, ancak burada gözlemlenen sonuçlar, STAT3'ün hastalığın erken evrelerinde veya inflamasyonun başlangıcında kritik bir rol oynamadığını gösterebilir. Bu durum, daha ileri aşamalarda başka mekanizmaların devreye girdiğini düşündürmektedir. Ayrıca deney hayvanı sayısının az olması istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmamasının sebebi olabilir (211,212). STAT3'ün daha fazla deney hayvanının bulunduğu, daha uzun süre takip edilen ya da STAT3'ün zamanla değişiminin değerlendirilebildiği parsiyel üreteral obstrüksiyon hayvan deneyi modelinde tekrarlanması fibrojenetik sürecin aydınlatılması için ek bilgi verebilir. Ayrıca IL-6 çalışmasında da bahsettiğimiz gibi kontralateral böbreğin değerlendirilmesi fibrojenetik sürecin STAT-3 için aydınlatılmasında önemli bir rol oynayabilir.

6. SONUÇLAR

Deneyssel unilateral PÜO oluşturulan sıçanlarda ipsilateral böbreklerde yangısal ve fibrojenetik süreçlerin, IL-6 ve STAT3 ile değerlendirildiği çalışmamızda elde edilen bulgular literatürdeki bilgilerle kıyaslandığında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Gruplar IL-6 ekspresyonu açısından incelendiğinde, ekspresyonların sham ve PÜO gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak Image J skoru değeri PÜO grubunda sham grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
2. IL-6 eksplorasyonu ile ilgili bu durum, öncelikle PÜO sonrası on beşinci günde ortaya çıkan IL-6 ile ilişkili bir proinflamatuvar sürecin söz konusu olabileceğini, ancak daha hafif de olsa bu sürecin PÜO olmaksızın üreterin eksplorasyonu ile de tetiklenebileceğini düşündürmüştür. Ancak bu proinflamatuvar süreç ile ilgili on beşinci günden sonrasına ait IL-6 ve STAT3 verileri elimizde olmadığından sürecin geç dönemdeki durumu spekülasyona açıktır.
3. Gruplar STAT3 ekspresyonu açısından incelendiğinde, Image J skoru değeri PÜO grubunda K ve S gruplarına kıyasla daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. STAT3 ekspresyonu K ve S gruplarında birbirine benzer düzeyde kalmıştır.
4. STAT3 eksplorasyonu ile ilgili bu durum, öncelikle PÜO sonrası on beşinci günde ortaya çıkan STAT3 ile ilişkili bir profibrojenetik sürecin söz konusu olabileceğini, ancak bu sürecin üreterin eksplorasyonu ile tetiklenmediğini desteklemektedir. Bu profibrojenetik süreç ile ilgili de on beşinci günden sonrasına ait STAT3 verileri elimizde olmadığından sürecin geç dönemdeki durumu bilinmemektedir.
5. Bu sonuçlar PÜO sonrası erken dönemde böbrekte görülen yangısal/fibrojenetik değişikliklerde diğer yollar yanı sıra IL-6/JAK/STAT yolunun da potansiyel bir role sahip olabileceğini ve podositlerdeki IL-6 ekspresyonunun S ve PÜO gruplarında grubuna göre

artmış olmasının da yangısal/fibrogenetik süreçle birlikte IL-6'nın rejenerasyon sürecinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

6. PÜO'na bağlı renal zedelenmede yangısal/fibrogenetik sürecin aydınlatılması için farklı yolları/yöntemleri içerecek şekilde, kontralateral ve ipsilateral böbreklerin eş zamanlı değerlendirildiği ve daha uzun süreli izlem yapılan deney modellerine gereksinim vardır.



7. ÖZET

Unilateral Parsiyel Üreteral Obstrüksiyonun Sıçan Böbreklerinde Yangısal ve Fibrojenetik Süreçler Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Komplet veya parsiyel unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturulan hayvan modelleri üzerinde renal zedelenmenin etiyopatogenezi aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Ancak bu zedelenmede yangısal ve fibrojenetik süreçlerin rolü henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, parsiyel unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturulan sıçanlarda; yangısal ve fibrojenetik süreçlerin, IL-6 ve STAT3 özelinde immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 21 günlük toplam 18 Wistar sıçan her biri 6 sıçan içeren 3 gruba ayrıldı: Kontrol (K) grubu, sham (S) grubu, parsiyel üreteral obstrüksiyon (PÜO) grubu. K grubuna herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı. S grubunda laparotomi sonrası sol proksimal üreter psoas kasından diseke edilip serbestleştirildi ancak herhangi bir obstrüksiyon işlemi uygulanmadı. PÜO grubunda laparotomi yapılarak sol proksimal üreter diseke edilip serbestleştirildi ve psoas kasına iki noktadan gömüldü. İki haftalık deney süresinin sonunda tüm gruplara ait denekler sakrifiye edildikten sonra ipsilateral nefrektomi materyallerinden elde edilen kesitlerde yangısal ve fibrojenetik sürecin incelenmesi için IL-6 ve STAT3 ekspresyonları immunohistokimyasal yöntemle değerlendirildi.

Bulgular: PÜO sonrası ilk iki haftalık erken postoperatif dönemi içeren bu çalışmada; S ve PÜO gruplarındaki IL-6 ekspresyonunun K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0,0001$). IL-6 ekspresyonunun PÜO grubunda S grubuna kıyasla daha yüksek olmasına karşın, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). STAT3 ekspresyonu da PÜO grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: PÜO grubunda ipsilateral IL-6 ekspresyonunun K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve S grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunması, yangısal/fibrogenetik süreçte IL-6'nın rol oynayabileceğini düşündürmektedir. STAT3 ekspresyonunun PÜO grubunda, K ve S gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artışı, erken dönemde kısmi bir fibrogenetik sürecin işlediğini desteklemektedir. Bu sonuçların daha uzun süreli deney modellerinde ve farklı yolakları/yöntemleri içerecek şekilde araştırılması, PÜO sonrası görülen renal zedelenmenin etiopatogenezinin aydınlatılmasında yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, üreteral obstrüksiyon, fibrogenetik, STAT3, IL-6

8. ABSTRACT

Evaluation of Inflammatory and Fibrogenetic Responses in Rat Kidneys Following Unilateral Partial Ureteral Obstruction

Aim: Although various animal models of complete or partial unilateral ureteral obstruction (UUO) have been used to elucidate the etiopathogenesis of renal injury, the specific roles of inflammatory and fibrogenetic pathways remain inadequately understood. This study aimed to investigate the involvement of IL-6 and STAT3 in inflammation and fibrogenesis in a rat model of partial UUO using immunohistochemical techniques.

Materials and Methods: Eighteen 21-day-old Wistar rats were randomly assigned into three groups (n=6 per group): control (C), sham (S), and partial ureteral obstruction (PUO). No surgical procedure was performed in the control group. In the sham group, the left proximal ureter was dissected free from the psoas muscle after laparotomy without obstruction. In the PUO group, the left proximal ureter was similarly dissected but then embedded into the psoas muscle at two points to induce partial obstruction. After a 14-day experimental period, all animals were sacrificed. Ipsilateral nephrectomy specimens were collected and analyzed for IL-6 and STAT3 expression using immunohistochemical methods.

Results: In the early postoperative period (first two weeks), IL-6 expression was significantly higher in the S and PUO groups compared to the control group ($p < 0.0001$). Although IL-6 levels were higher in the PUO group than in the S group, this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Similarly, STAT3 expression was elevated in the PUO group compared to both the C and S groups, yet the difference did not reach statistical significance ($p > 0.05$).

Conclusion: The significant increase in IL-6 expression in the PUO group compared to controls, along with its elevated—albeit non-significant—levels compared to the sham group, suggests a potential role for IL-6 in early inflammatory and fibrogenetic responses. The non-significant increase in STAT3 expression may indicate an early-stage activation of fibrogenetic signaling. Further long-term studies incorporating additional molecular pathways are warranted to better understand the mechanisms underlying PUO-induced renal injury.

Keywords: Kidney, ureteral obstruction, inflammation, fibrosis, STAT3, IL-6



9. KAYNAKLAR

1. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* Ocak 2002;89(2):149-56.
2. Yalçinkaya F, Özçakar ZB. Management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(12):2231-9.
3. Tripp BM, Homsy YL. Neonatal hydronephrosis--the controversy and the management. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* Ağustos 1995;9(4):503-9.
4. Önen A. Üreteropelvik bileşke darlığı. *Turk J Pediatr Surg.* 2016;30(2):055-79.
5. Chang CP, McDill BW, Neilson JR, Joist HE, Epstein JA, Crabtree GR, vd. Calcineurin is required in urinary tract mesenchyme for the development of the pyeloureteral peristaltic machinery. *J Clin Invest [Internet].* 01 Nisan 2004
6. Costigan CS, Rosenblum ND. Understanding ureteropelvic junction obstruction: how far have we come? *Front Urol.* 19 Nisan 2023;3.
7. Elder JS, Dahms B. Histologic renal parenchymal changes secondary to UPJ obstruction. *J Urol.* 1993;149(suppl.):224A.
8. Current Opinion in Pediatrics [Internet].
9. Nørregaard R, Mutsaers HAM, Frøkiær J, Kwon TH. Obstructive nephropathy and molecular pathophysiology of renal interstitial fibrosis. *Physiol Rev [Internet].* Ekim 2023
10. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *The Lancet.* 29 Şubat 2020;395(10225):662-4.
11. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature [Internet].* Kasım 2020
12. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol-Ren Physiol [Internet].* Kasım 2002
13. Sibarani J, Tjahjodjati T, Atik N, Rachmadi D, Mustafa A. Urinary Cytochrome C and Caspase-3 as Novel Biomarker of Renal Function Impairment in Unilateral Ureteropelvic Junction Obstruction Model of Wistar Rats. *Res Rep Urol.* Temmuz 2020;Volume 12:217-24.
14. Miller J, Hesse M, Diemer T, Haenze J, Knerr I, Rascher W, vd. Congenital unilateral ureteropelvic junction obstruction of the rat: a useful animal model for human ureteropelvic junction obstruction? *Urology [Internet].* 01 Ocak 2004
15. Çimen S, Taşdemir C, Vardı N, Ateş B, Taşdemir S, Özaydoğdu Çimen A. Protective effects of ghrelin on kidney tissue in rats with partial ureteral obstruction. *Turk J Med Sci.* 18 Nisan 2019;49(2):696-702.

16. Kırdağ MK, Tuğlu D, Yuvaç E, Kısa Ü, Balcı M, Batislam E, vd. The effect of coenzyme Q and selenium on kidney in rats with partial unilateral ureteral obstruction. *Turk J Urol*. Aralık 2019;45(Supp. 1):S70-7.
17. Yuvanc E, Tuglu D, Ozan T, Kisa U, Balci M, Batislam E, vd. Evaluation of pheniramine maleate and zofenopril in reducing renal damage induced by unilateral ureter obstruction. An experimental study. *Arch Med Sci AMS*. 2021;17(3):812-7.
18. Yasar A, Erdemir F, Parlaktas BS, Atilgan D, Koseoglu RD, Saylan O, vd. The effect of carvedilol on serum and tissue oxidative stress parameters in partial ureteral obstruction induced rat model. *Kaohsiung J Med Sci*. Ocak 2013;29(1):19-25.
19. Atilgan D, Parlaktas BS, Uluocak N, Erdemir F, Fırat F, Erkorkmaz U, vd. Effects of melatonin on partial unilateral ureteral obstruction induced oxidative injury in rat kidney. *Urol Ann*. Mayıs 2012;4(2):89-93.
20. Kandemir FM, Ileriturk M, Gur C. Rutin protects rat liver and kidney from sodium valproate-induce damage by attenuating oxidative stress, ER stress, inflammation, apoptosis and autophagy. *Mol Biol Rep* [Internet]. Temmuz 2022
21. Oliveira EA, Oliveira MCL, Mak RH. Evaluation and management of hydronephrosis in the neonate. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2016 [a.yer 05 Temmuz 2024];28(2):195-201.
22. Li A, Xu C, Liang P, Hu Y, Shen Y, Hu D, vd. Role of chemical exchange saturation transfer and magnetization transfer MRI in detecting metabolic and structural changes of renal fibrosis in an animal model at 3T. *Korean J Radiol* [Internet]. 2020
23. Forbes MS, Thornhill BA, Minor JJ, Gordon KA, Galarreta CI, Chevalier RL. Fight-or-flight: murine unilateral ureteral obstruction causes extensive proximal tubular degeneration, collecting duct dilatation, and minimal fibrosis. *Am J Physiol-Ren Physiol* [Internet]. Temmuz 2012
24. Topcu SO, Erbagci A, Erturhan S, Yagci F, Ucak R. Verapamil Attenuates Renal Tubular Apoptosis in Response to Partial Unilateral Ureteral Obstruction. *Urol Int*. 18 Ocak 2008;80(1):84-9.
25. RENAL FUNCTIONAL OUTCOME IN UNILATERAL HYDRONEPHROSIS IN NEWBORN PIGS. *J Urol* [Internet]. 01 Haziran 2000
26. Friis C. Postnatal development of the pig kidney: ultrastucure of the glomerulus and the proximal tubule. *J Anat* [Internet]. Mayıs 1980
27. Jackson L, Woodward M, Coward RJ. The molecular biology of pelvi-ureteric junction obstruction. *Pediatr Nephrol*. 01 Nisan 2018;33(4):553-71.
28. Yeh CH, Chiang HS, Lai TY, Chien CT. Unilateral ureteral obstruction evokes renal tubular apoptosis via the enhanced oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the rat. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(3):472-9.

29. Yuan Q, Xu T, Chen Y, Qu W, Sun D, Liu X, vd. MiR-185-5p ameliorates endoplasmic reticulum stress and renal fibrosis by downregulation of ATF6. Lab Invest [Internet]. Kasım 2020
30. Liu SH, Yang CC, Chan DC, Wu CT, Chen LP, Huang JW, vd. Chemical chaperon 4-phenylbutyrate protects against the endoplasmic reticulum stress-mediated renal fibrosis in vivo and in vitro. Oncotarget [Internet]. 03 Mart 2016
31. Bilen M. Tek taraflı parsiyel ve komplet üreteral obstrüksiyon oluşturulan sıçanlarda ipsilateral ve kontralateral böbreklerde endoplazmik retikulum stresinin araştırılması [Uzmanlık Tezi]. [Antalya]: Akdeniz Üniversitesi; 2021.
32. Dendooven A, Ishola Jr DA, Nguyen TQ, Van der Giezen DM, Kok RJ, Goldschmeding R, vd. Oxidative stress in obstructive nephropathy. Int J Exp Pathol [Internet]. 2011
33. Sundar Rajan S, Srinivasan V, Balasubramanyam M, Tatu U. Endoplasmic reticulum (ER) stress & diabetes. Indian J Med Res. Mart 2007;125(3):411-24.
34. Seydel G şeyda, Aksoy K. Endoplazmik Retikulum Stresi ve Apoptozis Mekanizması. Arşiv Kaynak Tarama Derg [Internet]. 01 Aralık 2012
35. Gorman AM, Healy SJM, Jäger R, Samali A. Stress management at the ER: regulators of ER stress-induced apoptosis. Pharmacol Ther. Haziran 2012;134(3):306-16.
36. Iurlaro R, Muñoz-Pinedo C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress. FEBS J. Temmuz 2016;283(14):2640-52.
37. McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase Functions in Cell Death and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. Nisan 2013
38. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. 10 Ocak 2014
39. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. Int Immunol [Internet]. 01 Mart 2021
40. Aliyu M, Zohora FT, Anka AU, Ali K, Maleknia S, Saffarioun M, vd. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. Int Immunopharmacol [Internet]. 01 Ekim 2022
41. Guo X, Zhu Y, Sun Y, Li X. IL-6 , DNMT1'e bağlı FOXO3a metilasyonu ve Wnt/ β -katenin yolunun aktivasyonu *yoluyla* akut böbrek hasarından sonra böbrek fibrozunu hızlandırır. Int Immunopharmacol [Internet]. 01 Ağustos 2022
42. Yang L, Guo J, Yu N, Liu Y, Song H, Niu J, vd. Tocilizumab mimotope alleviates kidney injury and fibrosis by inhibiting IL-6 signaling and ferroptosis in UUO model. Life Sci. 15 Kasım 2020;261:118487.
43. Yang J, Chen J, Yan J, Zhang L, Chen G, He L, vd. Effect of Interleukin 6 Deficiency on Renal Interstitial Fibrosis. PLOS ONE [Internet]. de des 2012

44. Chen W, Yuan H, Cao W, Wang T, Chen W, Yu H, vd. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation. *Theranostics* [Internet]. 31 Mayıs 2019
45. O'Reilly S, Ciechomska M, Cant R, Laar JM van. Interleukin-6 (IL-6) Trans Signaling Drives a STAT3-dependent Pathway That Leads to Hyperactive Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Signaling Promoting SMAD3 Activation and Fibrosis via Gremlin Protein. *J Biol Chem* [Internet]. 04 Nisan 2014
46. Dai Y, Gu L, Yuan W, Yu Q, Ni Z, Ross MJ, vd. Podocyte-specific deletion of signal transducer and activator of transcription 3 attenuates nephrotoxic serum-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* [Internet]. 01 Kasım 2013
47. Aboumarzouk O, Blandy JP, editörler. Blandy's urology. Third edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2019. 1 s.
48. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Lippincott Williams & Wilkins; 2022. 762 s.
49. Themes UFO. Embryology for the Urologist [Internet]. Abdominal Key. 2020 [a.yer 28 Nisan 2025]. Erişim adresi: <https://abdominalkey.com/embryology-for-the-urologist/>
50. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the Glomerular Barrier and Mechanisms of Proteinuria. *Physiol Rev* [Internet]. Nisan 2008
51. Tanagho EA, Lue TF. Anatomy of the Genitourinary Tract. İçinde: McAninch JW, Lue TF, editörler. Smith & Tanagho's General Urology [Internet]. 19. bs New York, NY: McGraw Hill; 2020
52. Herzlinger D. Inductive interactions during kidney development. *Semin Nephrol*. Temmuz 1995;15(4):255-62.
53. Tekin A. Ürogenital Embriyoloji, Anatomi ve Fizyoloji. İçinde: Çocuk Ürolojisi. İzmir: Us Akademi;
54. Moinuddin Z, Dhanda R. Anatomy of the kidney and ureter. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. 01 Haziran 2015
55. Bv M, Kumar B, Kumar N, Prashanth KU, Rao C, Guru A, vd. Morphometric Parameters of the Human Adult Kidney: An Anatomical Study. *Int J Morphol*. 01 Haziran 2014;32:656-9.
56. Preuss HG. Basics of renal anatomy and physiology. *Clin Lab Med* [Internet]. 1993
57. Balzer MS, Rohacs T, Susztak K. How Many Cell Types Are in the Kidney and What Do They Do? *Annu Rev Physiol* [Internet].
58. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology. 6. bs. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011. 974 s.

59. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction | American Journal of Physiology-Renal Physiology | American Physiological Society.
60. Pannabecker TL. Structure and Function of the Thin Limbs of the Loop of Henle. Compr Physiol [Internet]. 2012
61. Pallone TL, Turner MR, Edwards A, Jamison RL. Countercurrent exchange in the renal medulla. Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol [Internet]. Mayıs 2003
62. Loffing J, Kaissling B. Sodium and calcium transport pathways along the mammalian distal nephron: from rabbit to human. Am J Physiol-Ren Physiol [Internet]. Nisan 2003
63. Su W, Cao R, Zhang X yan, Guan Y. Aquaporins in the kidney: physiology and pathophysiology. Am J Physiol-Ren Physiol [Internet]. Ocak 2020
64. Akyüz S, Büyüköztürk H, Öztürk A, Turanoğlu MA. AQUAPORİNLER: SU KANALLARINDAN FAZLASI.
65. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosou M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin System in Kidney Physiology. Compr Physiol [Internet]. Temmuz 2014
66. Eckardt KU, Kurtz A. Regulation of erythropoietin production. Eur J Clin Invest [Internet]. 2005
67. Golmohammadi MG, Banaei S, Nejati K, Chinifroush-Asl MM. Vitamin D3 and erythropoietin protect against renal ischemia-reperfusion injury via heat shock protein 70 and microRNA-21 expression. Sci Rep. 01 Aralık 2020;10(1):20906.
68. Altunören O, Bekfilavioğlu G, Önal C, Altun B, Akpolat T, Ok ES, vd. Nefroloji Kitabı [Internet]. Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ateş K, editörler. Akademisyen Kitabevi; 2021
69. Imenez Silva PH, Mohebbi N. Kidney metabolism and acid–base control: back to the basics. Pflüg Arch - Eur J Physiol [Internet]. 01 Ağustos 2022
70. Mattoo A, Goldfarb DS. Cystinuria. Semin Nephrol [Internet]. 01 Mart 2008, 28(2):181-91.
71. Kravetz Z, Schmidt-Kastner R. New aspects for the brain in Hartnup disease based on mining of high-resolution cellular mRNA expression data for SLC6A19. IBRO Neurosci Rep [Internet]. 01 Haziran 2023;14:393-7.
72. Kunchur MG, Mauch TJ, Parkanzky M, Rahilly LJ. A review of renal tubular acidosis. J Vet Emerg Crit Care. 2024;34(4):325-55.
73. Ureter growth and differentiation. Semin Cell Dev Biol. 01 Aralık 2014;36:21-30.
74. Mescher AL, editör. Junqueira's basic histology: text and atlas. Seventeenth edition. New York: McGraw-Hill; 2024.

75. Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR. Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007. 3945 s.
76. Morita T, Wada I, Saeki H, Tsuchida S, Weiss RM. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. J Urol. Ocak 1987;137(1):132-5.
77. Rickard M, Dos Santos J, Keunen J, Lorenzo AJ. Prenatal hydronephrosis: Bridging pre- and postnatal management. Prenat Diagn [Internet]. 2022; 42(9):1081-93.
78. Erfidan G, Soyaltın E, Özdemir T, Çamlar SA, Alaygut D, Mutlubaş F, vd. Antenatal Hidronefrozu Üreteropelvik Bileşke Darlığı Tanısı Alan Olguların Hidronefroz Şiddet Skorlaması ile Değerlendirilmesi. J Tepecik Educ Res Hosp İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastan Derg [Internet]. Ağustos 2021;31(2):175-80.
79. Kohno M, Ogawa T, Kojima Y, Sakoda A, Johnin K, Sugita Y, vd. Pediatric congenital hydronephrosis (ureteropelvic junction obstruction): Medical management guide. Int J Urol [Internet]. 2020; 27(5):369-76.
80. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J Pediatr Urol. 01 Haziran 2010;6(3):212-31.
81. Babu R, Venkatachalapathy E, Sai V. Hydronephrosis severity score: an objective assessment of hydronephrosis severity in children—a preliminary report. J Pediatr Urol. 01 Şubat 2019;15(1):68.e1-68.e6.
82. Onen A. An alternative grading system to refine the criteria for severity of hydronephrosis and optimal treatment guidelines in neonates with primary UPJ-type hydronephrosis. J Pediatr Urol. 01 Haziran 2007;3(3):200-5.
83. Onen A. Grading of Hydronephrosis: An Ongoing Challenge. Front Pediatr [Internet]. 27 Ağustos 2020; 8.
84. Önen A. Uretero-pelvic junction obstruction. Turk Assoc Pediatr Surg. 2016;
85. Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: A new model of ureteropelvic junction obstruction1. Kidney Int. 01 Ocak 2005;67(1):42-52.
86. Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. Pediatr Nephrol [Internet]. 01 Nisan 2010; 25(4):687-97.
87. Kajbafzadeh AM, Payabvash S, Salmasi AH, Monajemzadeh M, Tavangar SM. Smooth Muscle Cell Apoptosis and Defective Neural Development in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. J Urol [Internet]. Ağustos 2006; 176(2):718-23.
88. Pintér AB, Horváth A, Hrabovszky Z. The relationship of smooth muscle damage to age, severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies. Br J Urol. Ağustos 1997;80(2):227-33.
89. Swieb S, Elzwawi M, Alhaddad O. Pelvi-Ureteric Junction Obstruction Among Libyan Children in Misurata Medical Center: A Retrospective Study.

90. Hegde S, Menon P, Rao KLN. Co-Existing Pediatric Ureteropelvic Junction Obstruction and Vesicoureteric Reflux: Prevalence and Implications. *J Indian Assoc Pediatr Surg* [Internet]. Haziran 2019; 24(2):109.
91. Brunhara JA, Moscardi PRM, Mello MF, Andrade HS, Carvalho PA de, Cezarino BN, vd. Transperitoneal laparoscopic pyeloplasty in children: does upper urinary tract anomalies affect surgical outcomes? *Int Braz J Urol*. Nisan 2018;44:370-7.
92. Passoni NM, Peters CA. Managing Ureteropelvic Junction Obstruction in the Young Infant. *Front Pediatr* [Internet]. 27 Mayıs 2020; 8.
93. Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, Leiba A, Tzur D, Afek A, vd. History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 01 Şubat 2018; 378(5):428-38.
94. Koff SA. Pressure volume relationships in human hydronephrosis. *Urology* [Internet]. Mart 1985; 25(3):256-8.
95. Borin JF. Ureteropelvic Junction Obstruction in Adults. *Rev Urol*. 2017;19(4):261-4.
96. Groth TW, Mitchell ME. Ureteropelvic Junction Obstruction. İçinde: *Pediatric Surgery*. Elsevier; 2012. s. 1411-25.
97. Martínez-Klimova E, Aparicio-Trejo OE, Tapia E, Pedraza-Chaverri J. Unilateral Ureteral Obstruction as a Model to Investigate Fibrosis-Attenuating Treatments. *Biomolecules*. Nisan 2019;9(4):141.
98. Chevalier RL, Kaiser DL. Chronic Partial Ureteral Obstruction in the Neonatal Guinea Pig. I. Influence of Uninephrectomy on Growth and Hemodynamics. *Pediatr Res* [Internet]. Aralık 1984; 18(12):1266-71.
99. Developmental determinants of recovery after relief of partial ureteral obstruction. *Kidney Int* [Internet]. 01 Nisan 1988; 33(4):775-81.
100. Chevalier RL, Sturgill BC, Jones CE, Kaiser DL. Morphologic Correlates of Renal Growth Arrest in Neonatal Partial Ureteral Obstruction. *Pediatr Res* [Internet]. Nisan 1987; 21(4):338-46.
101. Renal Tubular Apoptosis after Partial Ureteral Obstruction [Internet].
102. Glomerulotubular disconnection in neonatal mice after relief of partial ureteral obstruction. *Kidney Int* [Internet]. 01 Kasım 2007; 72(9):1103-12.
103. Wang XZ, Lawson B, Brewer JW, Zinszner H, Sanjay A, Mi LJ, vd. Signals from the Stressed Endoplasmic Reticulum Induce C/EBP-Homologous Protein (CHOP/GADD153). *Mol Cell Biol* [Internet]. 01 Ağustos 1996
104. Chevalier RL. Prognostic factors and biomarkers of congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 01 Eylül 2016; 31(9):1411-20.

105. Caubet C, Lacroix C, Decramer S, Drube J, Ehrich JHH, Mischak H, vd. Advances in urinary proteome analysis and biomarker discovery in pediatric renal disease. *Pediatr Nephrol*. 01 Ocak 2010;25(1):27-35.
106. Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO)-induced renal fibrosis. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 20 Ağustos 2021; 172:65-81.
107. Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T, Ushiki T, Abe K, Koyanagi T. Structural Changes of Collagen Components and Diminution of Nerves in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. *J Urol*. Mayıs 1997;
108. Abou Taha MA, Ali FEM, Saleh IG, Akool ES. Sorafenib and edaravone protect against renal fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction via inhibition of oxidative stress, inflammation, and RIPK-3/MLKL pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 01 Kasım 2024; 397(11):8961-77.
109. Yoshida H. ER stress and diseases. *FEBS J* [Internet]. 2007 [a.yer 22 Kasım 2024];274(3):630-58. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-4658.2007.05639.x>
110. Harada M, Takahashi N, Azhary JM, Kunitomi C, Fujii T, Osuga Y. Endoplasmic reticulum stress: a key regulator of the follicular microenvironment in the ovary. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 01 Ocak 2021; 27(1)
111. Jeon BJ, Yang HM, Lyu YS, Pae HO, Ju SM, Jeon BH. Apigenin inhibits indoxyl sulfate-induced endoplasmic reticulum stress and anti-proliferative pathways, CHOP and IL-6/p21, in human renal proximal tubular cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. Haziran 2015; 19(12):2303-10.
112. Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, Okada T, Mori K. XBP1 mRNA Is Induced by ATF6 and Spliced by IRE1 in Response to ER Stress to Produce a Highly Active Transcription Factor. *Cell*. 28 Aralık 2001;107(7):881-91.
113. Chen X, Shen J, Prywes R. The luminal domain of ATF6 senses endoplasmic reticulum (ER) stress and causes translocation of ATF6 from the ER to the Golgi. *J Biol Chem*. 12 Nisan 2002;277(15):13045-52.
114. Tobiume K, Matsuzawa A, Takahashi T, Nishitoh H, Morita K, Takeda K, vd. ASK1 is required for sustained activations of JNK/p38 MAP kinases and apoptosis. *EMBO Rep* [Internet]. Mart 2001; 2(3):222-8.
115. Yoneda T, Imaizumi K, Oono K, Yui D, Gomi F, Katayama T, vd. Activation of Caspase-12, an Endoplasmic Reticulum (ER) Resident Caspase, through Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 2-dependent Mechanism in Response to the ER Stress *. *J Biol Chem*. 27 Nisan 2001;276(17):13935-40.
116. Nakagawa T, Yuan J. Cross-Talk between Two Cysteine Protease Families: Activation of Caspase-12 by Calpain in Apoptosis. *J Cell Biol* [Internet]. 21 Ağustos 2000; 150(4):887-94.
117. Barone MV, Crozat A, Tabaei A, Philipson L, Ron D. CHOP (GADD153) and its oncogenic variant, TLS-CHOP, have opposing effects on the induction of G1/S arrest. *Genes Dev* [Internet]. 15 Şubat 1994;8(4):453-64.

118. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, vd. Regulated Translation Initiation Controls Stress-Induced Gene Expression in Mammalian Cells. *Mol Cell* [Internet]. 01 Kasım 2000 ; 6(5):1099-108.
119. Wang X, Ron D. Stress-Induced Phosphorylation and Activation of the Transcription Factor CHOP (GADD153) by p38 MAP Kinase. *Science* [Internet]. 31 Mayıs 1996; 272(5266):1347-9.
120. Humphreys BD. Mechanisms of Renal Fibrosis. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 10 Şubat 2018; 80(Volume 80, 2018):309-26.
121. Bhattacharya M, Ramachandran P. Immunology of human fibrosis. *Nat Immunol* [Internet]. Eylül 2023; 24(9):1423-33.
122. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 01 Haziran 2009;75(11):1145-52.
123. Zhao X, Kwan JYY, Yip K, Liu PP, Liu FF. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy. *Nat Rev Drug Discov*. Ocak 2020;19(1):57-75.
124. Liu J, Wang F, Luo F. The Role of JAK/STAT Pathway in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Biomolecules*. 2023;13(1):119.
125. Li Y, Zhao J, Yin Y, Li K, Zhang C, Zheng Y. The Role of IL-6 in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Int J Biol Sci*. 29 Ağustos 2022;18(14):5405-14.
126. Ding Y fang, Wu Z hui, Wei Y jie, Shu L, Peng Y ru. Hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis in the rat hepatocellular carcinoma induced by diethylnitrosamine. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 01 Mayıs 2017 [a.yer 18 Ocak 2025];143(5):821-34. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2364-z>
127. Horiguchi N, Lafdil F, Miller AM, Park O, Wang H, Rajesh M, vd. Dissociation Between Liver Inflammation and Hepatocellular Damage Induced by Carbon Tetrachloride in Myeloid Cell-Specific Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Gene Knockout Mice. *Hepatology* [Internet]. Mayıs 2010 [a.yer 18 Ocak 2025];51(5):1724. Erişim adresi: https://journals.lww.com/hep/abstract/2010/05000/dissociation_between_liver_inflammation_and.30.aspx
128. Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. [a.yer 18 Ocak 2025]. Erişim adresi: https://journals.lww.com/jasn/abstract/2004/01000/epithelial_to_mesenchymal_transition_in_renal.1.aspx
129. Doke T, Abedini A, Aldridge DL, Yang YW, Park J, Hernandez CM, vd. Single-cell analysis identifies the interaction of altered renal tubules with basophils orchestrating kidney fibrosis. *Nat Immunol* [Internet]. Haziran 2022 [a.yer 20 Nisan 2025];23(6):947-59. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/s41590-022-01200-7>

130. Pang M, Ma L, Gong R, Tolbert E, Mao H, Ponnusamy M, vd. A novel STAT3 inhibitor, S3I-201, attenuates renal interstitial fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 01 Ağustos 2010;78(3):257-68.
131. Kuratsune M, Masaki T, Hirai T, Kiribayashi K, Yokoyama Y, Arakawa T, vd. Signal transducer and activator of transcription 3 involvement in the development of renal interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *Nephrology* [Internet]. 2007 [a.yer 18 Ocak 2025];12(6):565-71. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1797.2007.00881.x>
132. Yang N, Luo M, Li R, Huang Y, Zhang R, Wu Q, vd. Blockage of JAK/STAT signalling attenuates renal ischaemia-reperfusion injury in rat. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* Ocak 2008;23(1):91-100.
133. Chen J, Li D. Telbivudine attenuates UUO-induced renal fibrosis via TGF- β /Smad and NF- κ B signaling. *Int Immunopharmacol.* 01 Şubat 2018;55:1-8.
134. Kido T, Tsunoda M, Sugaya C, Hano H, Yanagisawa H. Fluoride potentiates tubulointerstitial nephropathy caused by unilateral ureteral obstruction. *Toxicology* [Internet]. 01 Aralık 2017; 392:106-18.
135. Therapeutic Effects of Human Amniotic Fluid-Derived Stem Cells on Renal Interstitial Fibrosis in a Murine Model of Unilateral Ureteral Obstruction | *PLOS One*.
136. Chaabane W, Praddaude F, Buleon M, Jaafar A, Vallet M, Rischmann P, vd. Renal functional decline and glomerulotubular injury are arrested but not restored by release of unilateral ureteral obstruction (UUO). *Am J Physiol-Ren Physiol* [Internet]. 15 Şubat 2013; 304(4):F432-9.
137. Van De Vlekkert D, Machado E, d'Azzo A. Analysis of Generalized Fibrosis in Mouse Tissue Sections with Masson's Trichrome Staining. *BIO-Protoc* [Internet]. 2020 [a.yer 06 Mayıs 2025];10(10).
138. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, vd. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* [Internet]. Kasım 1986; 324(6092):73-6.
139. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 08 Ocak 2018; 10(8):a028456.
140. Knight D, Mutsaers SE, Prêle CM. STAT3 in tissue fibrosis: Is there a role in the lung? *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 01 Nisan 2011; 24(2):193-8.
141. Takeda K, Noguchi K, Shi W, Tanaka T, Matsumoto M, Yoshida N, vd. Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 Nisan 1997;94(8):3801-4.
142. Hirano T, Nakajima K, Hibi M. Signaling mechanisms through gp130: A model of the cytokine system. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 01 Aralık 1997; 8(4):241-52.

143. White UA, Stephens JM. The gp130 Receptor Cytokine Family: Regulators of Adipocyte Development and Function. *Curr Pharm Des.* 2011;17(4):340-6.
144. Pflanz S, Hibbert L, Mattson J, Rosales R, Vaisberg E, Bazan JF, vd. WSX-1 and Glycoprotein 130 Constitute a Signal-Transducing Receptor for IL-27. *J Immunol.* 15 Şubat 2004;172(4):2225-31.
145. Hilton DJ, Hilton AA, Raicevic A, Rakar S, Harrison-Smith M, Gough NM, vd. Cloning of a murine IL-11 receptor alpha-chain; requirement for gp130 for high affinity binding and signal transduction. *EMBO J.* 17 Ekim 1994;13(20):4765-75.
146. Hodes GE, Ménard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress* [Internet]. Ekim; 4:15-22.
147. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* 01 Mayıs 2011;1813(5):878-88.
148. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. Aralık 2014; 10(12):720-7.
149. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol.* 01 Haziran 2015;34:75-82.
150. Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *Int J Biol Sci* [Internet]. 24 Ekim 2012; 8(9):1237-47.
151. Garbers C, Hermanns HM, Schaper F, Müller-Newen G, Grötzinger J, Rose-John S, vd. Plasticity and cross-talk of Interleukin 6-type cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 01 Haziran 2012; 23(3):85-97.
152. Soluble IL-6 Receptor Governs IL-6 Activity in Experimental Arthritis: Blockade of Arthritis Severity by Soluble Glycoprotein 130 | The Journal of Immunology | American Association of Immunologists [Internet].
153. Chang Q, Daly L, Bromberg J. The IL-6 feed-forward loop: A driver of tumorigenesis. *Semin Immunol.* 01 Şubat 2014;26(1):48-53.
154. Hill GR, Kuns RD, Raffelt NC, Don ALJ, Olver SD, Markey KA, vd. SOCS3 regulates graft-versus-host disease. *Blood* [Internet]. 15 Temmuz 2010; 116(2):287-96.
155. Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nat Rev Immunol* [Internet]. Haziran 2007; 7(6):454-65.
156. Nicholson SE, De Souza D, Fabri LJ, Corbin J, Willson TA, Zhang JG, vd. Suppressor of cytokine signaling-3 preferentially binds to the SHP-2-binding site on the shared cytokine receptor subunit gp130. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 06 Haziran 2000; 97(12):6493-8.

157. Barclay JL, Anderson ST, Waters MJ, Curlewis JD. Regulation of Suppressor of Cytokine Signaling 3 (SOCS3) by Growth Hormone in Pro-B Cells. *Mol Endocrinol* [Internet]. 01 Ekim 2007; 21(10):2503-15.
158. JCI - Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas [Internet].
159. Darnell JE. STATs and Gene Regulation. *Science* [Internet]. 12 Eylül 1997 [a.yer 20 Ocak 2025];277(5332):1630-5.
160. Waris G, Tardif KD, Siddiqui A. Endoplasmic reticulum (ER) stress: hepatitis C virus induces an ER-nucleus signal transduction pathway and activates NF- κ B and STAT-3. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 15 Kasım 2002; 64(10):1425-30.
161. Tengesdal IW, Dinarello A, Powers NE, Burchill MA, Joosten LAB, Marchetti C, vd. Tumor NLRP3-Derived IL-1 β Drives the IL-6/STAT3 Axis Resulting in Sustained MDSC-Mediated Immunosuppression. *Front Immunol*. 31 Ağustos 2021;12:661323.
162. Levy DE, Darnell JE. STATs: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. Eylül 2002; 3(9):651-62.
163. Lesina M, Kurkowski MU, Ludes K, Rose-John S, Treiber M, Klöppel G, vd. Stat3/Socs3 Activation by IL-6 Transsignaling Promotes Progression of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia and Development of Pancreatic Cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 12 Nisan 2011; 19(4):456-69.
164. Yoon S, Woo SU, Kang JH, Kim K, Shin HJ, Gwak HS, vd. NF- κ B and STAT3 cooperatively induce IL6 in starved cancer cells. *Oncogene* [Internet]. Temmuz 2012; 31(29):3467-81.
165. Toosi S, Orlow SJ, Manga P. Vitiligo-Inducing Phenols Activate the Unfolded Protein Response in Melanocytes Resulting in Upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol*. 01 Kasım 2012;132(11):2601-9.
166. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, Kommineni C, Guriel JL, Sugawara T, vd. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J* [Internet]. 2000; 14(15):2525-31.
167. Lin ZQ, Kondo T, Ishida Y, Takayasu T, Mukaida N. Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice. *J Leukoc Biol* [Internet]. 01 Haziran 2003; 73(6):713-21.
168. Serum Levels of Interleukin-6 and C-Reactive Protein Correlate With Body Mass Index Across the Broad Range of Obesity - Khaodhiar - 2004 - Journal of Parenteral and Enteral Nutrition - Wiley Online Library [Internet].
169. Gnacińska M, Małgorzewicz S, Guzek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Adipose tissue activity in relation to overweight or obesity. *Endokrynol Pol*. 2010;61(2):160-8.

170. Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, vd. Raised Interleukin-6 Levels in Obese Patients. *Obes Res* [Internet]. 2000; 8(9):673-5.
171. Han MS, White A, Perry RJ, Camporez JP, Hidalgo J, Shulman GI, vd. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 11 Şubat 2020; 117(6):2751-60.
172. Wang L, Zhang F, Cui JY, Chen L, Chen YT, Liu BW. CAFs enhance paclitaxel resistance by inducing EMT through the IL-6/JAK2/STAT3 pathway. *Oncol Rep* [Internet]. 01 Mayıs 2018; 39(5):2081-90.
173. Abaurrea A, Araujo AM, Caffarel MM. The Role of the IL-6 Cytokine Family in Epithelial–Mesenchymal Plasticity in Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. Ocak 2021;22(15):8334.
174. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 01 Eylül 2002; 17(9):1684-8.
175. Dalwadi H, Krysan K, Heuze-Vourc'h N, Dohadwala M, Elashoff D, Sharma S, vd. Cyclooxygenase-2-Dependent Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 by Interleukin-6 in Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 08 Kasım 2005; 11(21):7674-82.
176. Moodley YP, Misso NLA, Scaffidi AK, Fogel-Petrovic M, McAnulty RJ, Laurent GJ, vd. Inverse Effects of Interleukin-6 on Apoptosis of Fibroblasts from Pulmonary Fibrosis and Normal Lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. Ekim 2003; 29(4):490-8.
177. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* [Internet]. Mart 2009; 228(1):273-87.
178. Philips RL, Wang Y, Cheon H, Kanno Y, Gadina M, Sartorelli V, vd. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do. *Cell*. 13 Ekim 2022;185(21):3857-76.
179. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 26 Kasım 2021;6(1):1-33.
180. Zhong Z, Wen Z, Darnell JE. Stat3: a STAT Family Member Activated by Tyrosine Phosphorylation in Response to Epidermal Growth Factor and Interleukin-6. *Science*. Nisan 1994;264(5155):95-8.
181. Song L, Turkson J, Karras JG, Jove R, Haura EB. Activation of Stat3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells. *Oncogene*. Temmuz 2003;22(27):4150-65.
182. Yanagita M, Arai H, Nakano T, Ohashi K, Mizuno K, Fukatsu A, vd. Gas6, Latent Transkripsiyon Faktörü STAT3 aracılığıyla Mezanjiyal Hücre Proliferasyonunu Tetikler *. *J Biol Chem* [Internet]. 09 Kasım 2001; 276(45):42364-9.

183. Dodington DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT - Emerging Players in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab* TEM. Ocak 2018;29(1):55-65.
184. Gurzov EN, Stanley WJ, Pappas EG, Thomas HE, Gough DJ. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes. *FEBS J*. 2016;283(16):3002-15.
185. Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. Nisan 2018;15(4):234-48.
186. Chakraborty D, Šumová B, Mallano T, Chen CW, Distler A, Bergmann C, vd. Activation of STAT3 integrates common profibrotic pathways to promote fibroblast activation and tissue fibrosis. *Nat Commun*. 24 Ekim 2017;8(1):1130.
187. You L, Wang Z, Li H, Shou J, Jing Z, Xie J, vd. The role of STAT3 in autophagy. *Autophagy*. 07 Mayıs 2015;11(5):729-39.
188. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT Signaling: From Interferons to Cytokines*. *J Biol Chem* [Internet]. 13 Temmuz 2007; 282(28):20059-63.
189. Carballo M, Conde M, Bekay RE, Martín-Nieto J, Camacho MJ, Monteseirín J, vd. Oxidative Stress Triggers STAT3 Tyrosine Phosphorylation and Nuclear Translocation in Human Lymphocytes *. *J Biol Chem* [Internet]. 18 Haziran 1999; 274(25):17580-6.
190. Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, Zhao Y, Pestell RG, Albanese C, vd. Stat3 as an Oncogene. *Cell* [Internet]. 06 Ağustos 1999; 98(3):295-303.
191. Wegrzyn J, Potla R, Chwae YJ, Sepuri NBV, Zhang Q, Koeck T, vd. Function of Mitochondrial Stat3 in Cellular Respiration. *Science* [Internet]. 06 Şubat 2009; 323(5915):793-7.
192. Kotenko SV, Langer JA. Full house: 12 receptors for 27 cytokines. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 01 Mayıs 2004; 4(5):593-608.
193. Ozaki K, Leonard WJ. Cytokine and Cytokine Receptor Pleiotropy and Redundancy *. *J Biol Chem* [Internet]. 16 Ağustos 2002; 277(33):29355-8.
194. Akira S, Nishio Y, Inoue M, Wang XJ, We S, Matsusaka T, vd. Molecular cloning of APRE, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway. *Cell* [Internet]. 08 Nisan 1994; 77(1):63-71.
195. Ulm AH, Miller F. An operation to produce experimental reversible hydronephrosis in dogs. *J Urol*. Eylül 1962;88:337-41.
196. Arena S, Chimenz R, Antonelli E, Peri FM, Romeo P, Impellizzeri P, vd. A long-term follow-up in conservative management of unilateral ureteropelvic junction obstruction with poor drainage and good renal function. *Eur J Pediatr*. 01 Aralık 2018;177(12):1761-5.
197. Williams B, Tareen B, Resnick MI. Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Curr Urol Rep* [Internet]. Mart 2007; 8(2):111-7.

198. Decramer S, Bascands JL, Schanstra JP. Non-invasive markers of ureteropelvic junction obstruction. *World J Urol* [Internet]. 01 Ekim 2007; 25(5):457-65.
199. Yuan Y, Zhang F, Wu J, Shao C, Gao Y. Urinary candidate biomarker discovery in a rat unilateral ureteral obstruction model. *Sci Rep*. 20 Mart 2015;5(1):9314.
200. Li Z, Li A, Gao J, Li H, Qin X. Kidney Tissue Targeted Metabolic Profiling of Unilateral Ureteral Obstruction Rats by NMR. *Front Pharmacol* [Internet]. 15 Eylül 2016; 7:307.
201. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011(1):721608.
202. Meléndez GC, McLarty JL, Levick SP, Du Y, Janicki JS, Brower GL. Interleukin 6 Mediates Myocardial Fibrosis, Concentric Hypertrophy, and Diastolic Dysfunction in Rats. *Hypertension* [Internet]. Ağustos 2010; 56(2):225-31.
203. Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatr Nephrol*. 01 Mayıs 2010;25(5):905-12.
204. Bushman WA, Jerde TJ. The role of prostate inflammation and fibrosis in lower urinary tract symptoms. *Am J Physiol-Ren Physiol*. Ekim 2016;311(4):F817-21.
205. Song YJ, Cao JY, Jin Z, Hu WG, Wu RH, Tian LH, vd. Inhibition of microRNA-132 attenuates inflammatory response and detrusor fibrosis in rats with interstitial cystitis via the JAK-STAT signaling pathway. *J Cell Biochem* [Internet]. 2019; 120(6):9147-58.
206. Doersch KM, Barnett D, Chase A, Johnston D, Gabrielsen JS. The contribution of the immune system to genitourinary fibrosis. *Exp Biol Med*. 01 Mayıs 2022;247(9):765-78.
207. Videla S, Vilaseca J, Guarner F, Salas A, Treserra F, Crespo E, vd. Role of intestinal microflora in chronic inflammation and ulceration of the rat colon. *Gut* [Internet]. 01 Ağustos 1994; 35(8):1090-7.
208. Banerjee M, Tripathi ,L. M., Srivastava ,V. M. L., Puri ,Anju, and Shukla R. Modulation Of Inflammatory Mediators By Ibuprofen And Curcumin Treatment During Chronic Inflammation In Rat. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 01 Ocak 2003; 25(2):213-24.
209. Chronic Inflammation Alters Protein Metabolism in Several Organs of Adult Rats. *J Nutr* [Internet]. 01 Temmuz 2002; 132(7):1921-8.
210. Experimental animal models of chronic inflammation. *Curr Res Immunol* [Internet]. 01 Ocak 2023; 4:100063.
211. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. 2013; 4(4):303-6.

212. Arifin WN, Zahiruddin WM. Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach. Malays J Med Sci MJMS [Internet]. Ekim 2017; 24(5):101-5.



