

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

**ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIKLARINDA DOKU
OKSİDAN, ANTİOKSİDAN VE TNF-ALFA SEVİYELERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İlyas YAĞMUR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatih FIRDOLAŞ**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatih FIRDOLAŞ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geçen, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, her konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Fatih FIRDOLAŞ’a, uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarından dolayı Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İrfan ORHAN’a, Üroloji Anabilim Dalı’nda görev yapan Prof. Dr. Necip PİRİNÇÇİ, Dr. Öğretim Üyesi Tunç OZAN, Dr. Öğretim Üyesi Ahmet KARAKEÇİ hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Tezime katkılarından dolayı tüm çalışma arkadaşlarıma, tez sürecim boyunca yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.



ÖZET

Bu çalışmada hücre yaşamı, gelişimi ve ölümü üzerine etkili oldukları gerekçesiyle bazı oksidan, antioksidan ve tümör nekrozis faktör-alfanın (TNF-alfa) üreteropelvik bileşke darlıklarının fizyopatolojisindeki rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 2015-2018 yılları arasında Fırat Üniversite Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvurmuş olan toplam 56 hasta dahil edildi. Hastalar 'hasta' ve 'kontrol' grubu olarak iki grupta incelendi. Hasta grubunda üreteropelvik bileşke darlığı tanısı almış 30 hasta incelendi. Kontrol grubunda böbrek tümörü tanısı almış veya non-fonksiyonel böbreği olan 26 hasta incelendi. Bu grupların üreteropelvik bileşke segmentlerinden alınan dokularda TNF-alfa, malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) düzeylerine bakıldı. TNF-alfa düzeyleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle, malondialdehit düzeyi, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri ise uygun manuel yöntemler kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. MDA ve TNF-alfa seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. SOD, KAT ve GPx enzim seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi ($p<0,05$). Yapılan pearson korelasyon grafiğinde TNF-alfanın SOD, KAT ve GPx ile negatif, MDA ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Ayrıca SOD ve MDA arasında da negatif korelasyon tespit edildi. Bu belirteçler ile hastaların böbrek sintigrafı sonuçları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Çalışmamızda üreteropelvik bileşke darlıklarının fizyopatolojisinde oksidatif stresin ve antioksidan mekanizmaların rolü olabileceği sonucuna varılmıştır. Burdan yola çıkarak antioksidanların üreteropelvik bileşke darlıklarının önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili daha kesin ve sağlıklı sonuçların elde edilebilmesi için daha kapsamlı ve daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerektiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Oksidan, antioksidan, TNF-alfa, üreteropelvik bileşke, MDA

ABSTRACT

TISSUE OXIDANT, ANTIOXIDANT AND TNF-ALPHA LEVELS IN URETEROPELVIC JUNCTION OBSTRUCTIONS

In this study, it was aimed to determine the role of some oxidant, antioxidant agents and tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in the pathophysiology of ureteropelvic junction obstructions because of their effect on cell life, development and death.

A total of 56 patients who applied to the Urology Clinic of Firat University Hospital between 2015-2018 were included in the study. Patients were divided into two groups as 'patient' and 'control' groups. In the 'patients' group; 30 patients with ureteropelvic junction obstruction were evaluated. In the 'control' group; 26 patients which were diagnosed with kidney tumor or non-functional kidney were evaluated. TNF-alpha, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and malondialdehyde (MDA) levels were measured in the tissue samples taken from the uretero pelvic junction segments of the study groups. TNF-alpha levels were determined by using Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method, malondialdehyde level, superoxide dismutase and catalase and glutathione peroxidase activities were measured spectrophotometrically by using the appropriate manual methods. MDA and TNF-alpha levels were detected as significantly higher in the patient group than in the control group. SOD, CAT and GPx enzyme levels were found as lower in the patient group than in the control group ($p < 0,05$). In the Pearson correlation graph TNF-alpha revealed a negative correlation with SOD, CAT and GPx and a positive correlation with MDA. Also a negative correlation was detected between SOD and MDA. It was found that these markers did not correlate significantly with renal scintigraphy results.

In our study, it was concluded that oxidative stress and antioxidant mechanisms may have a role in the pathophysiology of ureteropelvic junction obstructions. Regarding this, antioxidants were thought to be useful in the prevention and treatment of ureteropelvic junction stenosis. However, it is seen that more comprehensive and more studies are needed to obtain more accurate and healthy results.

Keywords: Oxidant, antioxidant, TNF-alpha, ureteropelvic junction, MDA

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Böbrekler	1
1.1.1. Anatomi	1
1.1.2. Embriyoloji ve Histoloji	3
1.1.3. Fizyoloji	5
1.2. Üreter	6
1.2.1. Anatomi	6
1.2.2. Embriyoloji ve Histoloji	7
1.2.3. Fizyoloji	8
1.3. Üreteropelvik Bileşke Darlığı	9
1.3.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji	9
1.3.2. Patofizyoloji	11
1.3.3. Histopatoloji	11
1.3.4. Klinik Belirtiler	12
1.3.5. Tanı Yöntemleri	13
1.3.5.1 Ultrasonografi	13
1.3.5.2. İntravenöz Pyelografi	15
1.3.5.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
1.3.5.4 Sintigrafi	17
1.3.5.5. Whitaker Testi	19
1.3.5.6. Biyokimyasal Belirteçler	19
1.3.6. Tedavi	21

1.3.6.1 Yakın Gözlem ve Medikasyon	21
1.3.6.2. Cerrahi Tedavi	21
1.3.6.3. Endoürolojik Yaklaşımlar	24
1.3.6.4. Postoperatif Bakım ve Takip	25
1.4. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	25
1.5. Antioksidan Sistemler	28
1.5.1 Endojen Antioksidanlar	29
1.5.2. Enzimatik Antioksidanlar	29
1.5.3. Non Enzimatik Antioksidanlar	30
1.5.4. Eksojen Antioksidanlar	31
2. GEREÇ ve YÖNTEM	33
2.1. Materyal ve Metod	33
2.1.1. Protein Miktarının Tayini	34
2.1.2. Doku Malondialdehit Ölçümü	34
2.1.3. Süperoksit Dismutaz Ölçümü	34
2.1.4. Doku Katalaz Aktivitesinin Belirlenmesi	34
2.1.5. Doku Glutasyon Peroksidaz Aktivitesinin Belirlenmesi	34
2.1.6. Doku TNF-alfa Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi	35
2.2 İstatistiksel Analiz	35
3. BULGULAR	36
4. TARTIŞMA	45
5. KAYNAKLAR	54
6. ÖZGEÇMİŞ	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Çeşitli etkenlerin üreter fizyolojisine etkisi gösterilmiştir	9
Tablo 2.	SFU'ya göre hidronefroz derecelendirmesi	14
Tablo 3.	SOR'a karşı antioksidan mekanizmaları	28
Tablo 4.	Endojen Antikoksidanların Sınıflandırılması	29
Tablo 5.	Eksojen antioksidanların sınıflandırılması	32
Tablo 6.	Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı	36
Tablo 7.	Hastaların tanı durumlarına göre dağılımı	37
Tablo 8.	Çalışma gruplarının hastalık tarafına göre dağılımları	38
Tablo 9.	Enzim düzeylerinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı	39
Tablo 10.	TNF-alfa düzeyinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı	39
Tablo 11.	Gruplara ilişkin TNF-alfa (pg/mg prot) düzeyleri	39
Tablo 12.	Hasta grubu-Pearson korelasyon testi	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Böbreğin anatomisi	2
Şekil 2. Böbrek ve üreterin embriyolojik gelişimi	4
Şekil 3. İntrensek ÜPBD	10
Şekil 4. Ekstrensek ÜPBD.	10
Şekil 5. Hidronefroзда SFU derecelendirme sisteminin şematik görünümü	14
Şekil 6. Diüretikli renogram eğrisi	18
Şekil 7. Anderson-Hynes Dismembered pyeloplasti	23
Şekil 8. Antioksidan ve serbest radikal	27
Şekil 9. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı	36
Şekil 10. Çalışma gruplarının tanı dağılımı	37
Şekil 11. Çalışma gruplarının ameliyat şekli	38
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubu doku MDA seviyeleri	40
Şekil 13. Hasta ve kontrol grubu doku SOD seviyeleri	40
Şekil 14. Hasta ve kontrol grubu doku KAT seviyeleri	41
Şekil 15. Hasta ve kontrol grubu doku GPx seviyeleri	42
Şekil 16. Hasta ve kontrol grubu doku TNF-alfa seviyeleri	42

KISALTMALAR LİSTESİ

A-P	: Anterior-posterior
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Dİ	: Direnç indeksi
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FAD	: Flavin adenin nükleotid
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSGS	: Glutasyon disülfid redoks çifti
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon S-transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HO	: Hidroksil radikali
HO₂	: Perhidroksil radikali
HOCl	: Hipokloröz asit radikali
IL	: İnterlökin
IVK	: İnför vena kava
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
İVP	: İntravenöz pyelografi
KAT	: Katalaz
KIM-1	: Böbrek hasar molekülü-1
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoproteinler
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MDA	: Malondialdehit
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRÜ	: Manyetik rezonans ürografi
NAG	: N-asetil β d-glukozaminidaz
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın
NFB	: Non-foksiyonel böbrek

O₂⁻	: Süperoksit radikali
R	: Alkil radikali
RO	: Alkoksil radikali
RCC	: Böbrek hücreli kanser
RCOO	: Organik peroksit radikali
ROO	: Peroksil radikali
SFU	: Fetal Üroloji Birliği
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
Tc-99m MAG3	: Teknesyum-99m Merkaptasetiltriglisin
Tc-99m DMSA	: Teknesyum 99m-Dimerkaptosüksinik asit
Tc-99m DTPA	: Teknesyum 99m-Dietilentriaminpentaasetik asit
TgF	: Tübüloglomerüler feedback
TGF-β1	: Tumor growth factor beta-1
TGF-β3	: Tumor growth factor beta 3
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa
USG	: Ultrasonografi
ÜPB	: Üreteropelvik bileşke
ÜPBD	: Üreteropelvik bileşke darlığı

1. GİRİŞ

1.1. Böbrekler

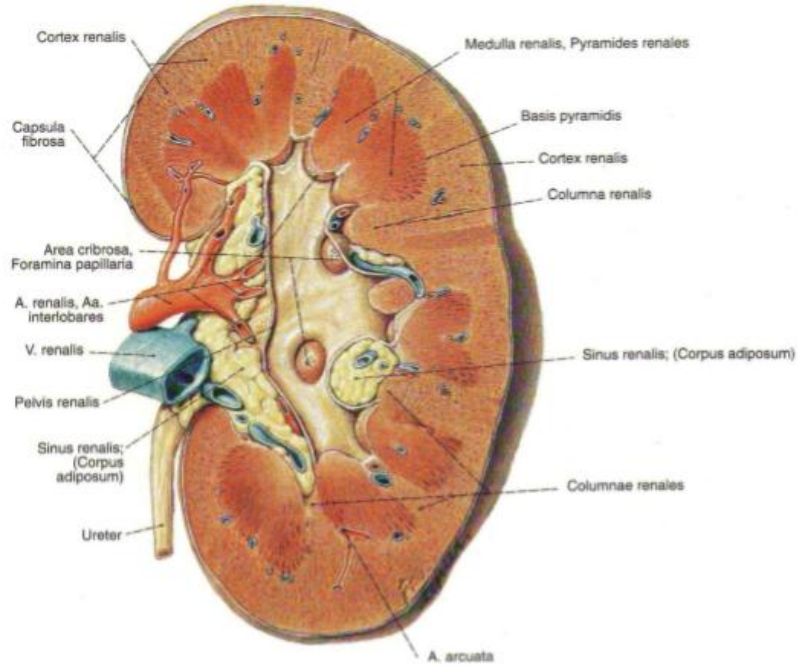
1.1.1. Anatomi

Böbrekler, karın arka boşluğunun arka ve üst tarafında, perirenal ve pararenal yağ dokusu ile örtülü durumdadır. Böbrekler retroperitonun derinliğinde korunaklı, solid yapıya sahip bir çift organdır. Columna vertebralisin ve psoas majör kasının hemen lateralinde, torakal 12. ve lomber 3. vertebra hizasında, quadratus lumborum kasının ön, diaframın alt kısmında bulunurlar. Böbrekler diğer parenkimal organlara göre daha frajil ve vasküler organlar olup, normal şartlarda kalp kan atımının yaklaşık %20'sini alırlar (1, 2).

Sol böbrek ön tarafta pankreas, dalak, mide, suprarenal bez, sol fleksura, desendan kolonun başlangıcı, jejunum kıvrımları ve splenik damarlar ile komşuluk yapar. Sağ böbrek ön tarafta suprarenal bez, karaciğerin sağ lobu, sağ fleksura, duodenumun ikinci kısmı, jejunum kıvrımları ve asendan kolon ile komşuluk yapar. Böbreklerin iç ve üst kısımları glandula suprarenalis ile komşu iken, arka kısımları m. quadratus lumborum, diyafragma, m. psoas major, m. transversus abdominis, n. İlioinguinalis, n. iliohypogastricus, subkostal ven-arter-sinir ile komşuluk yapar. Böbreklerin küçük bir bölümü de kostodiafragmatik açılı ile komşudur (2, 3).

Böbrek loblarının temel kısımlarının füzyonu 8-12 adet renal papillayı oluşturur. Renal papillalar öne ve arkaya yönelmiş minör kalikslerin kadeh şeklindeki sonlarına, minör kaliksler de birleşerek majör kalikslere açılırlar. Majör kaliksler de sinüs renaliste birleşerek renal pelvisi meydana getirirler (3, 4).

Böbreklerin iç kenarının orta kısmında, vertikal durumda öne ve içe bakan, “hilus renalis” adı verilen yarıktan böbreğe giren-çıkan damarlar, pelvis renalis, sinirler ve bunların arasını dolduran yağ dokusu bulunur. Önde renal ven, bunun arkasında renal arter ve en arkada da renal pelvis yer alır. Böbrek pelvisi 5-7 ml kapasiteli konik bir yapıya sahip olup, 2-3 ana majör kalikse ayrılmaktadır. Papillalarda sonlanan çok sayıda minör kalikse ayrılır. Pelvis, küçük ve tamamen sinüs renalisin içinde (intrarenal) veya kalikslerin uzun olması sebebiyle tamamen böbrek dışında (ekstrarenal) olabilir (Şekil 1). Pelvis renalis üreteri oluşturmak üzere üreteropelvik bölgede daralır ve üreterle devamlılık gösterir (2-5).



Şekil 1. Böbreğin anatomisi (2)

Renal arterler; 1–2. lumbal vertebra arasındaki intervertebral disk hizasında, süperior mezenterik arterin çıktığı yerin biraz altından, dik açı ile aortadan ayrılırlar. Sağ renal arter, inferior vena kava (İVK)’nın arkasından geçtiği için sola göre daha uzundur. Renal arterler hilusta gerçek anlamda birer uç arter olan ön ve arka segmenter dallarına ayrılır, bunlar arasında kollateral ilişki yoktur. Böbrek damarlarında değişik varyasyonların olması sık rastlanan bir durumdur (3-5).

Böbreğin venöz drenajı birçok ven tarafından sağlanır. Postglomerüler kapillerler, sırası ile interlobuler, arkuat, interlober ve segmental venlere drene olur. Segmental venler renal veni oluşturmak üzere birleşir. Sol renal ven sağa göre daha uzundur. Kalikslerin infundibulumu çevresinde yaygın venöz sistem anastomozları görülür. Renal venler İVK’ya drene olur (1, 6).

Böbreklerin innervasyonu ise şu şekildedir; T12-L2 spinal segmentlerden gelen sempatik preganglionik lifler, önce çöliak ve artikorenal ganglionlara uğrar. Postganglionik lifler ise renal arter dalları etrafında otonomik plexus oluşturarak organa dağılır. Parasempatik innervasyonu ise n. vagustan çıkan lifler ile sağlanır (7).

1.1.2. Embriyoloji ve Histoloji

Nefrogenez, gestasyonun 5. haftasında başlar ve 34.-36. haftalara dek devam eder. İnsanlarda üriner sistem embriyolojik olarak üç farklı aşamadan geçerek gelişmektedir; pronefroz, mezonefroz ve metanefroz (8) (Şekil 2).

Pronefroz, insan embriyosunda servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu halinde olup, geçici bir yapıdır ve fonksiyonu yoktur. Dördüncü haftanın sonunda bu sisteme ait tüm yapılar kaybolur. Pronefroz sadece bazı primitif amnionlu vertebralılarda üropoetik fonksiyona sahiptir (9).

Mezonefrozlar oldukça genişlemiş ve uzamış boşaltıcı organlar olup, dördüncü haftanın sonuna doğru rudimenter yapılar olan pronefrozların kaudalinde ortaya çıkarlar. Bu yapılar pronefroza göre daha iyi gelişmiştir ve kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar, yaklaşık dört hafta boyunca ara böbrekler olarak embriyoda fonksiyon görmektedir. Mezonefrik böbrekler, glomerüller ve tübüllerden oluşmaktadır. Birinci trimesterin sonlarına doğru mezonefrozlar dejenere olurlar, ancak erkeklerde mezonefrik tübüller testisin efferent duktulilerine dönüşmektedirler. Mezonefrik kanal ise yetişkin erkeklerde önemli yapılara dönüşmektedir (10).

Metanefrozlar veya kalıcı böbrekler, intrauterin beşinci haftanın başında gelişmeye başlar ve yaklaşık dört hafta sonra da fonksiyonel hale gelirler. İdrar oluşumu fetal yaşam boyunca devam eder. Oluşan idrar, amnion sıvısı içine verilir ve burada amniyon sıvısı ile karışır. Olgun bir fetus günde birkaç yüz mililitre amnion sıvısı yutar ve bu sıvı barsaklardan emilir. Yıkım ürünleri, annenin böbrekleri tarafından atılmak üzere, plasental membran yoluyla anne kanına transfer edilir. Doğum sonrası özellikle interstisyel doku artışı ve proksimal kıvrımlı tübüllerin uzamasına bağlı olarak böbrek hacminde artış olur. Doğumda prematür infantlar dışında nefron oluşumu tamamlanmıştır ancak fonksiyonel olgunlaşma doğumdan sonra gelişimini tamamlamaktadır (10).

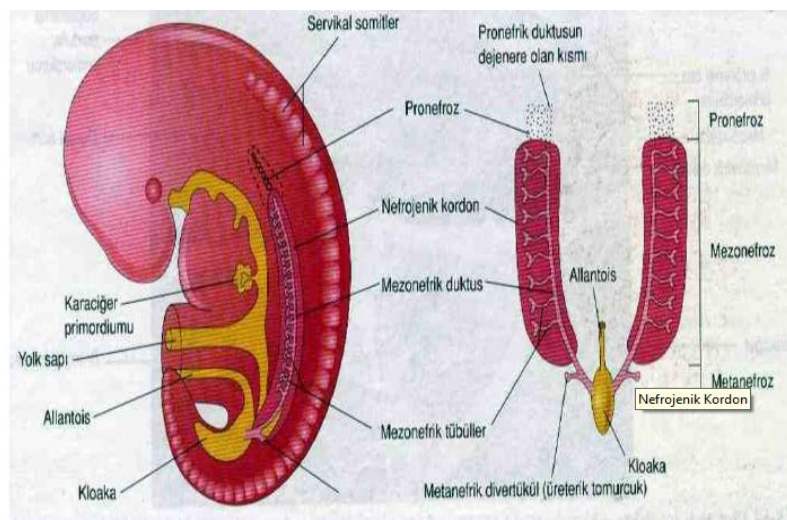
Böbrek parenkimi, dışta korteks ve içte medülladan oluşur (1). Korteksin medullayı saran kısmına arkus kortikalis, medüller piramitlerin arasına girerek renal pelvis'e kadar uzanan parçalarına renal kolumna (Bertini kolonları) adı verilir. Nefrojen doku kökenli olan korteks, idrar yapımında rol alan korpüskülleri, proksimal ve distal kıvrımlı tübülleri içerir. Üreter tomurcuğundan köken alan medulla, 8-14 adet, koni şekilli renal piramitten (malpighi piramitleri) oluşur. Her bir renal piramit, kendini

saran korteks ve komşu kolumna renalis bölümleriyle beraber böbreğin temel fonksiyonel ünitesi olan lobları oluşturur. Renal piramitler, içerdikleri kesit yüzü birbirine paralel seyreden henle kolları, vaza rektalar ve kollektör kanallar sebebiyle çizgili görünüme sahiptir. Piramitlerin apeksinde, minör kalikslerin içine doğru uzanan yapılara renal papilla denir. Genellikle bir, bazen de iki veya üç papillayı içine alan minör kaliksler, renal kollektör sistemin ilk büyük yapılarıdır. Minör kalikslerin iki veya üç tanesinin birleşmesi ile majör kaliksler oluşur ve sayıları her böbrekte iki veya üç tanedir. Majör kaliksler birleşerek renal pelvisi oluşturur (1, 11).

Nefron böbreğin en küçük fonksiyonel ve anatomik ünitesidir ve toplam sayıları yaklaşık 2, 4 milyon kadardır. Bir nefronun uzunluğu yaklaşık 50 µm kadardır. Her bir nefron kendi başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Nefronların kortikal ve jukstamedüller olmak üzere 2 çeşiti vardır:

Kortikal nefronlar: Tüm nefronların %85'ini oluştururlar ve henle kulplarıyla beraber kortekste yer alırlar. Jukstamedüller nefronlar: Nefronların %15'ini oluşturur. Uzun henle kulplarıyla beraber korteks-medulla kavşağında yer alırlar.

Bir nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpu ve distal kıvrımlı tübülden oluşmaktadır. Renal cisimcik kapiller bir yumak olan glomerülden oluşur. Bu yumağı iki tabakalı epitelyal bir kapsül olan Bowman kapsülü sarar. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında süzülen filtratın toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır (12).



Şekil 2. Böbrek ve üreterin embriyolojik gelişimi

1.1.3. Fizyoloji

Böbreğin başlıca görevleri; sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, asit-baz dengesinin sağlanması, emilim (aktif ve pasif) ve salgılama işlevleri ile metabolik artıkların atılması ve gerekli maddelerin korunması, endokrin fonksiyonlar (renin, kalsitriol, eritropoetin üretimi), kan basıncının düzenlenmesi ve metabolik fonksiyonlar olarak (uzun süreli açlıkta glukoz sentezi, protein katabolizması) sayılabilir (13, 14).

Böbrekler uzun süreli kan basıncı kontrolünde dominant rol oynar. Otoregülasyon mekanizmaları olan miyojenik cevap ve tübüloglomerüler feedback (TgF) sistemiyle, arteryel perfüzyon basıncı değiştiğinde de sabit bir renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) sağlayabilirler. Miyojenik cevap, afferent arteriyollerin, damar duvarı gerginliğine kasılma ve gevşeme ile cevap vermesidir. TgF sistemi, jukstaglomerüler aparat içindeki bir negatif feedback sistemidir (15).

Böbreğin fonksiyonel ünitesine “nefron” adı verilir. Her bir böbrekte yaklaşık 1.200.000 adet nefron yer alır. Bir nefron temel olarak sıvının filtre edildiği glomerül ile filtre edilen sıvının böbrek pelvisine akarken idrar niteliklerini kazandığı uzun bir tübülden oluşmuştur. Her bir nefron kendi başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Glomerülleri kortekse yakın olan nefronlar kortikal nefron, uzak olan nefronlar ise jukstamedüller nefron olarak adlandırılır (16).

Kanı glomerül içine getiren artere afferent arteriyol, glomerülden taşıyan artere ise efferent arteriyol adı verilir. Glomerül afferent ve efferent arteriyol arasında 50 kadar paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerlerden oluşur. Kapiller yumak Bowman kapsülü adı verilen bir yapı tarafından sarılır. Glomerülde afferent ve efferent arterioller arasındaki kan basıncı farkı ile sıvının kapsül içine süzülmesi sağlanır. Süzülen ultrafiltrat, kortekste glomerülün yanında yer alan proksimal tübüllere akar. Proksimal kıvrımlı tübüller filtrattaki aminoasitler ve glikozun hepsini, suyun ve sodyum klorürün yaklaşık %85’ini ve ayrıca kalsiyum ve fosfatı geri alır. Sıvı daha sonra henle kulpuna geçer. Henle kulpu medüllaya kadar uzanım göstermektedir. Çıkan kolu kortekse tekrar yükselirken kalınlaşır ve kolun “kalın segment”ini oluşturur. Henle kanalının görevi suyun tutulmasıdır. Sıvı henle kulpundan sonra kortekste yer alan distal tübüle geçer. Distal kıvrımlı tübüllerde iyon değişimi gerçekleşmektedir. Distal tübüller birleşerek toplayıcı tübülleri oluşturur,

toplayıcı tubüller de korteksten medullaya dönerek orada toplayıcı kanallara dönüşürler. Toplayıcı kanallar medüllerinin derinliklerine doğru henle kulpuna paralel ilerlerken birbirleriyle birleşerek genişlerler. En distal kısımda geniş toplayıcı kanal böbrek papillasının ucundan renal pelvikalisiyel sisteme açılır. Bu, papillalar medüllerinin böbrek kaliksine doğru yaptıkları çıkıntılar olarak ifade edilebilir.

Böbrek tübüler sistemi peritübüler kapiller ağ tarafından sarılmaktadır. Peritübüler kapiller ağ, glomerüllerden çıkan efferent arteriyollerin devamıdır. Vaza rekta, ağın derinlerdeki düz parçasıdır ve papillaya kadar devam ettikten sonra kortekse dönüp kortikal venlere boşalır.

Kanın hidrostatik basıncı sonucunda glomerüler filtrat oluşmaktadır. Glomerüler filtratın kimyasal bileşimi protein dışında kan plazmasına benzer. Makromolekül olan protein, glomerül duvarını geçemediği için filtratta hemen hiç bulunmaz (17).

1.2. Üreter

1.2.1. Anatomi

Minör kaliksler renal toplayıcı sistemin ilk gross yapısıdır. Tipik olarak böbrekte 7-9 tane olan renal papillalar, minör kalikslere açılır. Minör kaliksler infundibulum oluşturarak birleşirler ve majör kaliksleri oluştururlar. 2-3 tane majör kaliks birleşerek pelvis renalis oluşturur. Pelvis renalis üretere açılarak mesaneye kadar devam eder. Anatomik olarak belirsiz olan bu birleşim yerine ureteropelvik bileşke denir. Bir erişkinin üreteri ortalama olarak 22-30 cm uzunluğundadır. Üreter retroperitoneal bölgede psoas kası üzerinde seyreder. Üreter iliak damarları bifurkasyon düzeyinde çaprazlayarak kemik pelvise girer (5, 18, 19). Üreter radyolojik olarak üst, orta ve alt, anatomik olarak pelvik ve abdominal bölümlere ayrılır. Trasesi boyunca önce posteriomedial seyreder, iliak damarlar hizasında anterior açılma gösterir, küçük pelvise girerken posteriomedial konumuna döner. Pelvisin lateral duvarında devam ederek mesaneye girer (1, 7).

Abdominal kısımda yer alan üreteri arkadan genitofemoral sinir, önden ise gonadal arter çaprazlar. Üreter pelvise girerken genellikle solda ana iliak arteri, sağ tarafta ise eksternal iliak arteri önünden çaprazlar. Sağ üreter duodenumun inen kısmı, ileum ve bunların mezenterleri ve sağ kolik damarlar ile komşuluk gösterirken, sol

üreter sigmoid kolon, mezokolonla ve sol kolik damarlar ile komşuluk gösterir. Üreter pelvise girdiğinde pelvik duvarın lateralinde seyredip, spina ischiadica seviyesinde anteromediale doğru dönerek mesaneye girer. Pelvik üreter parçası kadınlarda uterin arter, erkeklerde ise duktus deferens tarafından çarprazlanır (5, 19).

Üreterlerin kendilerine özgü ayrı arterleri bulunmamaktadır ve vasküler beslenmeleri çevre arteriyel yapılar tarafından sağlanmaktadır. Üreterin üst kısmını besleyen dallar genellikle renal arter, gonadal arter, abdominal aort ve ana iliak arterlerden köken alırken, pelvise girdikten sonra beslenme daha çok internal iliak arter veya bunun vezikal ve uterin arter dallarından sağlanır. Üreter cerrahisi sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, abdominal üreteri besleyen dalların üretere medialden, pelvik üreteri besleyen dalların ise üretere lateralden giriş yaptığıdır. Arteriyel yapılar üretere girdikten sonra adventisya tabakasında longitudinal olarak seyretmektedir. Bu nedenle üreter cerrahisi sırasında beslenmenin bozulmaması için adventisya tabakasının zedelenmemesine dikkat edilmelidir (20). Üreterin çevresinde ağ oluşturan venler tarafından venöz drenajı sağlanır ve bunlar da testiküler ven veya ovarian ven ve internal iliak vene dökülürler (7).

Venöz ve lenfatik akım, arteriyel yapılara paralel seyretse de lenfatik akım üreterin seviyesine göre değişmektedir. Pelvik üreterde lenfatik akım ana, internal ve eksternal iliak lenf nodlarına doğrudur. Sol abdominal üreterde akım sol paraaortik lenf nodlarına doğru iken, sağda sağ parakaval ve interaortokaval lenf nodlarına doğru gerçekleşir (20).

Üreterin sempatik lifleri T11-L2 segmentlerinden, üst üreterin parasempatik lifleri vagustan, distal üreterin ise S2-4 segmentlerinden gelmektedir. Üreter proksimal kısımda renal ve aortik pleksuslardan, orta üreter superior hipogastrik pleksustan ve distal üreter ise inferior hipogastrik pleksustan gelen sinir lifleri ve hipogastrik sinir ile innerve olur (5, 19).

1.2.2. Embriyoloji ve Histoloji

Üreter tomurcuğu gestasyonel yaşamın 4. haftasında distal mezonefrik kanaldan dışarı doğru keselenme şeklinde gelişmektedir. İntrauterin 5. haftada üreterik tomurcuğun metanefrik blasteme invazyon yapması ile nefron farklılaşması başlamaktadır. Metanefrik blastem üreterik tomurcuğun bölünmesine ve dallanmasına yol açar (20, 21). Böylelikle toplayıcı kanallar, minör ve majör kaliksler, pelvis ve

üreter oluşumu gerçekleşir. Üreter tomurcuğunun distalinde kalan mezonefrik kanalın bir kısmı ortak boşaltım kanalını oluşturur ve trigonun bir parçası haline gelir (5, 19).

Üreter lümeni, fibroelastik lamina propria ve değişici epitelden oluşan mukoza ile kaplıdır. Üreter, submukoza, mukozal ve submukozal bezler içermemektedir. Mukozanın dışında düz kas tabakası yerleşmektedir. Üreterin üst 2/3'lük kısmında iç longitudinal ve dış sirküler olmak üzere 2 düz kas tabakası mevcuttur. Alt 1/3'lük kısmında ise 3 tabakalı düz kas yapısı vardır ve bunlar iç longitudinal, orta sirküler ile dış longitudinal tabakalar olarak sıralanabilir. Üreterin en dışında ise fibroelastik bağ dokusu, kan ve lenfatik damarlar, sinirler içeren adventisya tabakası mevcuttur (21).

1.2.3. Fizyoloji

Üreterin başlıca görevi idrarı renal pelvisten mesaneye taşımaktır. İdrar akışında, kaliksiyel ve pelvik kasılmalar üretere göre daha fazladır (22). Üreterlerde kasılmanın başlaması için gerekli olan uyarı, pacemaker hücreler tarafından oluşturulur. Bu hücreler, pelvikalisiyel bileşke sınırında yerleşmektedir. Renal pelvis ve majör kaliksleri içeren doku örneklerinde peristaltizm saptanmazken, minör kaliksleri içeren örneklerde peristaltizm saptanması ile bu durum ispatlanmıştır (21).

Bu peristaltik kasılmalar idrarın proksimalden distale mesaneye doğru iletilmesini sağlarlar. Atım önüne idrar yükünü de alarak distale doğru ilerler. İstirahat halinde 0-6 cm su civarında olan üreter lümen içi basıncı bu kontraksiyonlar esnasında 30-85 cm su seviyelerine kadar çıkmaktadır. Kontraksiyon sayısı da dakikada ortalama olarak 2-8 defadır. İdrar akım hızı arttıkça, üreter peristaltizm sıklığını artırır (23, 24).

Kalisiyel alanlardan çıkan kontraksiyonlar idrarın papilladan çıkışını sağlar ve parankimi renal pelvisteki artmış basınçtan korur. Normal idrar akımında, kontraksiyon dalgaları pelvis ya da üreteropelvik bileşkede genellikle bloke edilir. Artan idrar akımıyla bu blok bir kesintiye uğrar. Yani düşük idrar akımında kalikslerdeki kontraksiyon sıklığı üreterden daha fazla iken, yüksek idrar akımında kalikslerle üreter kontraksiyonları aynı sıklıktadır (25).

Normal mesane, depolama esnasında mesane içi basıncını düşük tutarak idrarın içeriye akışına izin verir (26). Nörojenik ve fibrotik mesanelerde, mesane içi basınç artarak üreteral akış engellenir. Üreter peristaltizm sıklığını artırarak buna cevap vermeye çalışır, bu hadise devam ederse üreterde staz oluşur, idrar akışı engellenir ve hidroüreteronefroz gelişir (27-29).

Üreteral innervasyon olmadan da üreteral peristaltizmin gerçekleşmesi, transplantasyon veya denervasyon sonrası üreteral peristaltizmin devam etmesiyle de kanıtlanabilmektedir. Ancak otonom sinir sistemi, üreteral peristaltizmde bolus hacmini ve kontraksiyon sıklığını etkileyerek modülasyon sağlamaktadır (30, 31). Üreter, kolinerjik (parasempatik), adrenerjik (sempatik), non kolinerjik non adrenerjik komponentler içeren afferent ve efferent innervasyona sahiptir. Üreterdeki peristaltik aktivitenin şiddeti otonom sinir sistemi tarafından da regüle edilir. Parasempatik uyarı peristaltizmin sıklığını artırırken, sempatik aktivasyon sonucunda peristaltik aktivite frekansı azalır (32).

Duyusal sinirlerin çeşitli moleküller salgılanması yoluyla peristaltizmin düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (33, 34). Bu moleküllere örnek olarak takikinin, kalsitonin gen ilişkili protein ve prostaglandinler gösterilebilir. Takikininler ağırlı uyarılara yanıt olarak salgılanır ve G-protein ilişkili reseptörler aracılığı ile düz kaslarda kasılmaya neden olur (34) (Tablo 1).

Tablo 1. Çeşitli etkenlerin üreter fizyolojisine etkisi gösterilmiştir (35)

ETKEN	ETKİSİ
Asetilkolin	Kasılma
Alfa-agonistler	Kasılma
Beta-agonistler	Gevşeme
Prostaglandin D2	Kasılma
Tromboksan A2	Kasılma
Prostaglandin E2	Obstrüksiyonda kasılma, normalde gevşeme (33)

1.3. Üreteropelvik Bileşke Darlığı

Üreteropelvik bileşke darlığı (ÜPBD) fonksiyonel ya da anatomik obstrüksiyon sonucu böbrek pelvisinden üretere yetersiz idrar akımı olması şeklinde tanımlanmaktadır. Böbrek ve üriner sistemde gelişen obstrüksiyon, tedavi edilmediği takdirde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) ve kalıcı böbrek parankim hasarına yol açabilmektedir (36).

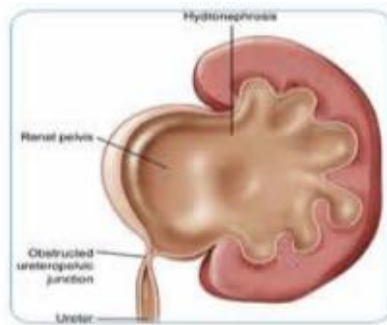
1.3.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Prenatal ultrasonografinin yaygın kullanımıyla konjenital hidronefroz prevalansı son 20 yılda 20 kat artmıştır (37, 38). Gebelikte yapılan rutin ultrasonografi

taraması ile antenatal hidronefrozun en sık nedeni olan ÜPBD'nin insidansı 500 canlı doğumda 1 olarak saptansa da, bu olguların hepsinde cerrahi müdahale gerekmemektedir (39). Erkek çocuklar kızlara oranla daha fazla etkilenmektedir (5:2) (40, 41). ÜPBD sol tarafta sağa oranla daha sık görülmekle beraber olguların %10–40'ında bilateral darlık izlenebilir (40).

Üreteropelvik bileşke darlıkları intrensek, ekstrensek ve sekonder nedenler olmak üzere 3 grupta incelenir. İntrensek neden olarak üreteropelvik bölgedeki sirküler kas hücrelerinde azalma veya kas hücrelerinin arasında kollajen liflerinin içeriğinde değişiklik olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak idrar geçişini engelleyen adinamik bir segment oluşur (Şekil 3). Ayrıca üreteral valvüler mukozal kıvrımlar, persistant fetal kıvrımlar ve üst üreteral polipler diğer intrensek nedenler olarak sayılabilir (42).

Ekstrensek ÜPBD'nin en sık nedeni aberran veya aksesuar alt pol damarının bulunmasıdır. Üreteropelvik bölgenin veya proksimal üreterin önünden geçen bu damarlar mekanik darlığa neden olur (Şekil 4). Tipik olarak, abdominal ağrı ya da ilişkili olmayan diğer patolojilerin değerlendirilmesi sırasında kullanılan doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sayesinde bası etkisi yaparak ekstrinsik obstrüksiyona neden olan damarlar gösterilebilir. Konjenital fibröz bantlar ve retroperitoneal yapışıklıklar, insersiyon anomalileri (üreterin pelvise yüksekten giriş yapması), böbrek mobilitesi (intermittan obstrüksiyon) ve arteriyovenöz malformasyonlar da yine obstrüksiyon oluşturan ekstrinsik nedenlerdir (43-45). Ayrıca, geçirilmiş retroperitoneal operasyonlar sonrası oluşan yapışıklıklara bağlı da ÜPBD gelişebilir.



Şekil 3. İntrensek ÜPBD.



Şekil 4. Ekstrensek ÜPBD.

İleri dereceli vezikoüreteral reflü varlığı en sık sekonder nedenlere bağlı ÜPBD ile birlikte görülmektedir. Vakaların yaklaşık %10-40'ında reflüye rastlanmaktadır. İnflamasyona, neoplazilere, böbrek taşlarına ve kistlere sekonder ÜPBD görülebilir (6). Genellikle sporadiktir, ancak ailesel geçiş bildirilmiştir (46). Füzyon anomalisi (at nalı böbrek), malrotasyon, renal ektopi ve toplayıcı sistemin duplikasyonu gibi anomaliler ÜPBD'ye eşlik edebilir (47).

1.3.2. Patofizyoloji

Renal pelvis içi basınç sıfıra yakındır. Obstrüksiyon ya da başka bir nedenden dolayı bu basınç yükseldiği zaman renal pelvis ve kalikslerde dilatasyon meydana gelir. Obstrüksiyonun derecesi, süresi ve lokalizasyonuna göre dilatasyonun derecesi değişir (48).

Parsiyel tıkanıklık sonrası idrar akımının engellenmesi ile oluşan genişleme ilk birkaç gün içinde papillalarda düzleşmeye ve nefronların proksimal tübüllerinde yavaşça atrofiye neden olur. Yedinci günde genişlemiş toplayıcı kanallarda nekroz ve atrofi gelişir. On dördüncü günde distal tübüllerde dilatasyon artar, proksimal tübül epiteline atrofi görülür. Üçüncü haftadan itibaren medüller kalınlıkta %50 azalma ve kortekste incelmeye meydana gelir, glomerüllerde ve tübüllerde fibrozis eşlik eder (49). Üreteropelvik bileşkede (ÜPB) obstrüksiyonu oluşan böbrekte glomerüler hacimde azalma, tübüler dilatasyonda artma, glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis meydana gelir (50).

Üreteropelvik bileşkedeki darlık hafif düzeyde olduğu durumda sadece pelvikalisyel dilatasyon görülmektedir. Darlığın şiddeti artarsa veya uzun süreli olursa parankim hasarı ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkmaktadır. Üreteropelvik bileşkedeki darlık, gebeliğin erken evrelerinde oluşmaya başladığı durumda böbrek parankimi etkilenmekte, hidronefroz ile beraber glomerül sayısında azalma olmaktadır. Bu darlık gebeliğin ileri evrelerinde belirginleşirse parankim etkilenmeden yalnızca hidronefroz gelişmektedir (51).

1.3.3. Histopatoloji

Yapılan çalışmalarda ÜPB yapısında kas dokusu elemanlarının yapılarının bozulması, kollajen gibi bağ dokusu elemanlarının miktarındaki artış ve sinir dokuda azalmanın fonksiyonel darlığa eşlik ettiği gösterilmiştir (52, 53). ÜPB seviyesinde düz

kas dokusunda programlanmış hücre ölümünün artmasını takiben düz kas yapısında azalma ile birlikte uyarıcı sinir dokusunda azalma ve kollajen ile elastin miktarında artış izlendiği çalışmalarda bildirilmektedir (54). Tüm bu histolojik değişikliklerin peristaltik uyarının renal pelvis içerisinde yayılımı ve uyarının pelvisten üretere iletilmesinde bozukluklara neden olarak fonksiyonel ÜPBD oluşmasında rol oynadıkları düşünülmektedir (55).

1.3.4. Klinik Belirtiler

Üreteropelvik bileşke darlığı büyük oranda doğumsal bir hastalık olsa da hayatın herhangi bir döneminde semptom verebilir (56). ÜPBD'ye bağlı gelişen hidronefrozlarda klinik semptom ve bulgular, hidronefrozun derecesi ve hastanın yaşına bağlı olarak değişmektedir.

Günümüzde prenatal takiplerde ultrasonografi (USG) kullanımının rutin hale gelmesiyle beraber doğumsal ÜPBD'nin tanısı genellikle intrauterin dönemde konulmaktadır. Prenatal tanı konulamayan yenidoğanlarda, ÜPBD özgü olmayan belirtilerle karşımıza çıkmaktadır. Bunlar emmeme, huzursuzluk gibi belirtiler olabilir (57). Yine yenidoğan döneminde büyümüş böbreğe bağlı karında palpe edilebilir kitle, büyüme gelişme geriliği veya idrar yolu enfeksiyonu ile kendini gösterebilir.

Üreteropelvik bileşke darlıklı daha büyük çocuklarda görülen klinik bulgular aralıklı yan ağrısı veya karın ağrısıdır (Dietl'in krizi). Kafein, alkol vb. maddelerin kullanımı ile oluşan aşırı diürez sırasında ağrıda artış gözlemlenebilir. Bu semptomlara mide bulantısı ve kusma eşlik edebilir (58). Hastalar ayrıca minör travma sonrası renal hasar, hematüri, renal kalkül veya hipertansiyon ile prezente olabilirler (59, 60).

Erişkinlerde, yan ağrısı, karın ve sırt ağrısı, palpabl kitle, hematüri, böbrek taşı ve hipertansiyon gibi belirtilerle saptansa da, genellikle erişkin hastalar klinik olarak asemptomatiktir. Pek çok semptom vermeyen vakada ise başka sebeplerle yapılan kontroller sırasında rastlantısal olarak ÜPBD saptanabilir (56, 61-63).

Üreteropelvik bileşke darlığı olan hastalarda hipertansiyon nadiren gelişebilmektedir. Dilate toplayıcı sistem sebebiyle kan akımında azalma olduğu ve buna bağlı olarak fonksiyonel renin bağımlı hipertansiyonla sonuçlanan bir iskemi geliştiği düşünülmektedir (64).

1.3.5. Tanı Yöntemleri

Geçmiş yılların aksine günümüzde, prenatal USG'nin yaygın kullanımı sayesinde antenatal dönemdeki hidronefrozlar erken tanı alabilmektedir. Bu dönemde tanısı konmamış küçük çocuklarda, postnatal dönemde, çoğunlukla asemptomatik seyretmesi nedeniyle daha çok başka nedenlerle yapılan USG'lerde rastlantısal olarak üreteropelvik darlık saptanmaktadır. Daha büyük çocuklarda yan ağrısı, karın ağrısı, mide bulantısı, idrar yolunda enfeksiyon yakınmaları ile kendini gösterebilmektedir (65).

Antenatal hidronefroz tanısı olan bebeklerde ilerleyen dönemlerde oluşabilecek böbrek hasarını önlemek amacı ile altta yatan sebebi erken dönemde belirlemek, ÜPBD tanısı konmuş olan olgularda ciddi bir darlığın olup olmadığını tespit etmek önem taşımaktadır (66). Burada öncelikli hedef acil cerrahi müdahale gerektiren hidronefroz olgularını belirlemektir. Bununla beraber uzun dönem izlem veya elektif şartlarda cerrahi müdahale gerektiren hidronefroz olgularını minimal invaziv görüntüleme ve müdahale gerektiren geçici hidronefroz olgularından ayırt etmek gerekmektedir (67).

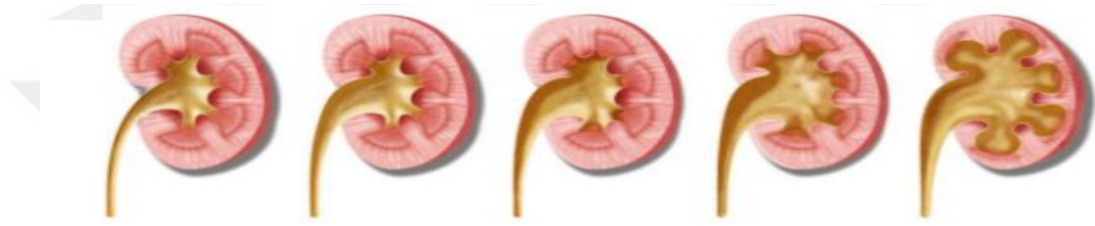
Üreteropelvik bileşke darlığı tanısı, çeşitli görüntüleme yöntemleri veya testlerin sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Tanı için sıklıkla kullanılan testler aşağıda açıklanmıştır.

1.3.5.1 Ultrasonografi

Günümüzde antenatal USG ile çoğu ÜPBD tanısı konulmaktadır. USG, hidronefroz değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Yenidoğanın ilk iki gününde geçici dehidratasyona bağlı oligüri görülebileceğinden, postnatal USG değerlendirilmesinin 3. güne ertelenmesi uygun olabilir (68). Özellikle antenatal dönemde yapılan USG ile saptanan hidronefroz olgularında doğum sonrası dönemde en sık rastlanan patoloji üreteropelvik bileşke darlığıdır. Antenatal USG'de ön arka pelvis çapı uzunluğu ve Fetal Üroloji Birliği (SFU) sınıflamasına göre hidronefrozun derecelendirilmesi ile hastanın prognozu ile ilgili tahminde bulunulabilir (Tablo 2) (Şekil 5). Buna göre fetal dönemde takiplerinde ciddi hidronefroz saptanan olguların %54.3'ünde ÜPBD saptanma olasılığı bulunmaktadır (69).

Tablo 2. SFU'ya göre hidronefroz derecelendirmesi

Grade 0	Normal inceleme, dilatasyon yok
Grade 1	Sadece hafif pelvik dilatasyon
Grade 2	Birkaç kaliksin dahil olduğu orta derecede pelvik dilatasyon
Grade 3	Tüm kalikslerin düzgün şekilde görüldüğü pelvik dilatasyon ve normal renal parankim
Grade 4	Küntleşmiş şekilde görülen kaliksler ve pelvik dilatasyona ek olarak parankimde incelme



Şekil 5. Hidronefrozda SFU derecelendirme sisteminin şematik görünümü (70)

Prenatal dönemde yapılan USG incelemesinde pelvis ön arka çapının 10 mm'nin üzerinde olması anlamlı kabul edilmektedir. Cerrahi kararının verilmesi aşamasında, renal sintigrafi sonuçlarının yanında, USG ile ölçülen kaliksiyel dilatasyonun derecesi, parankim kalınlığı ve renal pelvis ön arka çapı sonuçları önemlidir (70, 71). Pelvis anterior-posterior (A-P) çapı 30 mm üzerinde olan yenidoğanlara pyeloplasti önerilirken, 20–29 mm arasındaki bebeklerin takibinde en az %50'sine pyeloplasti gerektiği gözlenmiştir. Pelvis A-P çapı 12 mm'den küçük olan bebeklerde ise ilerleyen yıllarda pyeloplasti büyük ihtimal gerekmemektedir (62, 72).

Ultrasonografi sırasında tüm üriner sistem detaylı olarak değerlendirilmelidir. Öncelikli olarak böbrek boyutları, parankim kalınlıkları, renal pelvis A-P çapı, renal parankim ekojenitesi, görülebiliyorsa üreter çapları, mesane volümü ve duvar kalınlığı, postmiksiyonel rezidüel idrar miktarı raporda açıkça belirtilmeli ve kayıtlanmalıdır. Miksiyon öncesi ve sonrası renal pelvis veya üreter çaplarında değişiklik olması da önemli bir bulgudur (73).

Üreteropelvik bileşke darlığına bağlı hidronefrozların takibinde USG, karşı taraftaki normal böbreğin izlenmesinde de kullanılmaktadır (74). Karşı böbrekteki kompensatuvar hipertrofi obstrüksiyon lehine bir bulgu olarak kabul edilmektedir (75).

Radyasyon maruziyetine sebep olmayan, hastaya herhangi bir girişim yapılmasına gerek duyulmayan, ucuz, hızlı ve yaygın olarak kullanılabilen bir yöntem olan ultrasonografi hem hidronefroz derecesini göstermede, hem de ek radyolojik incelemelerin yapılma gerekliliğini ve yapılma zamanını belirlemede yol gösterici olarak kullanılmaktadır (66, 76-79).

Prenatal ve postnatal USG değerlendirilmesinde hidronefroz tayininde %98'in üzerinde doğruluk payı vardır. USG incelemesinin dezavantajı, değerlendirmeyi yapan kişiye bağımlı olmasıdır. Ancak USG, dilatasyona sebep olan obstrüksiyonun lokalizasyonunu değerlendirmede ve dilatasyonun obstrüktif veya nonobstrüktif ayrımında yetersiz kalabilir. Büyük ekstrarenal pelvis, peripelvik kist, nonobstrüktif hidronefroz ve vezikoüreterel reflüsü olan olgularda yanlış pozitif ÜPBD bulguları elde edilebilir (80, 81).

Doppler USG yöntemi kullanılarak böbrek direnç indeksi (Dİ) ölçülebilir. Dİ, tepe sistolik hızından diastol sonu hızının çıkarılarak sonucun tepesistolik hızına bölünmesi ile hesaplanır. Bu yöntem tartışmalı olsa da obstrüksiyon derecesi hakkında fikir verebilmektedir. Dİ ölçümü, obstrüktif üropatide artmış basınca bağlı olan kan akımına karşı artan direncin hesaplanmasına olanak sağlar (57).

1.3.5.2. İntravenöz Pyelografi

Intravenöz pyelografi (İVP), hidronefrozun değerlendirilmesinde kullanılan en eski yöntemlerden biridir. Böbreklerin ve toplayıcı sistemin görülebilmesi böbreğin fonksiyonlarına bağımlı olduğu için yenidoğanlarda kullanımı sınırlıdır. Böbreklerin fizyolojik açıdan henüz tam gelişmemiş olması ve yoğun intestinal gaz nedeniyle 2-4 haftalık infantlarda ve böbrek fonksiyonları azalmış vakalarda İVP'de böbrekler net olarak görüntülenememektedir (82).

Intravenöz ürografi öncesinde, daha iyi görüntü elde edebilmek amacıyla lavman kullanılarak barsak hazırlığı yapılmalıdır. İlk olarak, kontrol amaçlı düz grafi çekilmesi uygun bir yaklaşım olur. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonunu takiben hemen çekilen film nefrogram fazını gösterir. Nefrogram fazı böbrek parankimleri hakkında bilgi verir. 5-15 dakika arasında alınan filmler sekretuar faza ait

görüntülerdir. Pelvis konturları ve dolum miktarı, varsa dolum defektleri bu fazda ortaya konulur. Otuzuncu dakikada alınan filmler ise üreterogram fazına aittir. Toplayıcı sistem ve üreter dilatasyonları veya dolma defektleri bu fazda görüntülenir. Kırkbeşinci dakika sistogram fazıdır. Mesanenin şekli ve kapasitesi, dolum özellikleri, trabekülasyon varlığı, divertikül vb. oluşumlar ve dolum defektleri bu fazda ortaya çıkar. Postvoiding filmde ise rezidüel idrar varlığı ya da üst sistemde halen kontrast madde olup olmadığı kontrol edilir. Normal şartlarda post-voiding filmde üst sistemde kontrast madde olması beklenmez (83).

Radyasyon nedeni ile gebelerde kullanımı uygun değildir. Radyasyona maruz kalınması, barsak gazlarının görüntüyü engelleyebilmesi, uygulama esnasında verilen radyoopak maddelere bağlı alerjik reaksiyon, nefrotoksisite ve osmotik diürez dezavantajlarıdır. BT ve MRG ile böbreğin 3 boyutlu yapısının daha iyi değerlendirilebilmesi, İVP'nin kontrast madde içermesi gibi nedenlerden ÜPBD tanısında kullanımı günümüzde oldukça sınırlıdır (72).

1.3.5.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bu iki görüntüleme yöntemi, diğerlerine göre abdominal anatomiye daha iyi göstermekte ve mükemmel görüntü sunmaktadır.

Akut yan ağrısı ile gelen hastalara çoğunlukla BT çekilmektedir. BT, ÜPBD olgularında detaylı anatomik ve fonksiyonel bilgiler veren, ayırıcı tanıda taş, tümör ve multikistik böbrek gibi patolojileri ortaya koymada önemli bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca üç boyutlu, arteriyel faz içeren BT incelemeleri aberran damar gibi anatomik detayları iyi gösterebilmekte ve cerrahi öncesi planlamaya katkı sağlamaktadır (84).

Kontrast kullanımının böbrek yetmezliği ve kontrast alerjisi olan hastalarda önemli problemlere sebep olabileceği unutulmamalıdır. Bunun dışında, BT'nin ciddi oranda iyonize radyasyon içermesi gebelikte kullanımını ve sık tekrarlayan çekimleri kısıtlayan faktördür (85).

MRG yumuşak doku yapılarının görüntülenmesinde BT'ye oranla daha faydalı veriler sağlayan bir yöntemdir. Üriner sistemde obstrüksiyona bağlı hidronefroz olgularında obstrüksiyon seviyesi ve sebebinin araştırılması için üriner sistem taş hastalığı dışı nedenleri saptamada özellikle ürografi görüntüleri alınan kontrastlı MRG oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (86).

Manyetik rezonans görüntülemenin farklı teknikleri ve sekansları mevcuttur. Üriner obstrüksiyonu göstermek için Manyetik Rezonans Ürografi (MRÜ) daha sıklıkla kullanılmaktadır. MRÜ’de statik sıvı bazlı ve gadolinyum bazlı dinamik sekans olmak üzere iki farklı görüntüleme tekniği kullanılmaktadır. MRÜ teknikleri geliştikçe görüntüleme kalitesi ile duyarlılık ve özgüllük oranı da artmaktadır (85).

Çocuklarda üriner sistemdeki anormalliklerin değerlendirilmesinde MRÜ’nün avantajları, multiplanar görüntü kabiliyeti, yüksek düzeyde anatomik rezolüsyon ve yumuşak doku kontrastı sağlaması ve hastayı iyonizan radyasyona maruz bırakmamasıdır. Ancak yüksek maliyeti ve çocuklarda uygulamasının anestezi gerektirmesi MRG kullanımını sınırlandırmaktadır (87).

1.3.5.4 Sintigrafi

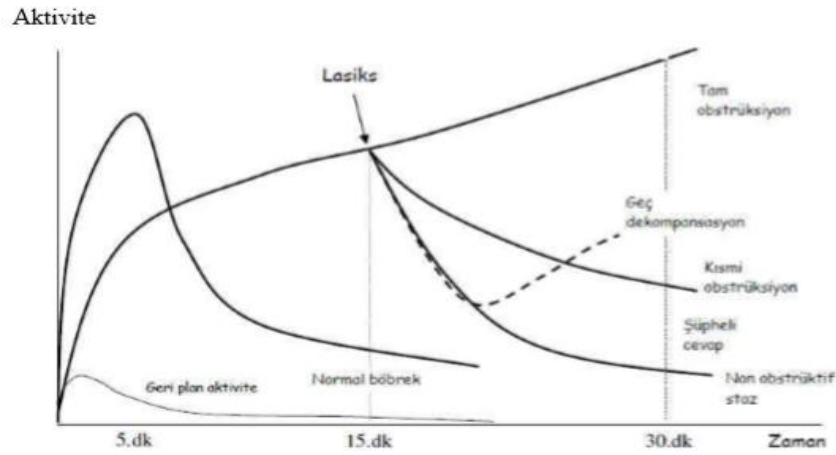
Ultrasonografide hidronefrozun gösterilmesi ne kadar kolay ise obstrüksiyonun kanıtlanması bir o kadar zordur. Tanı renal sintigrafik inceleme ile doğrulanmalıdır (88).

Böbreklerin büyüklük, morfoloji, lokalizasyonu ve fonksiyonları vizüel ve kantitatif olarak dinamik böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmektedir. Kullanılan radyofarmasötik maddenin intravenöz yoldan enjeksiyonundan sonra, böbrek parankimi tarafından tutulup mesaneye atılması süreci, tetkik süresince seri görüntüler alınarak kaydedilir. Bu görüntüler kullanılarak, radyofarmasötiğin kandan böbreklere, oradan da mesaneye doğru olan hareketinin zaman-aktivite eğrisi (renogram) oluşturulur. Renogram eğrisi üzerinde, toplam renal ve her bir böbrek için diferansiye renal fonksiyonlar ayrı ayrı hesaplanır. Bu veriler (renogram eğrisi ve kantitatif renal fonksiyon parametreleri) obstrüktif üropati ve diğer renal bozuklukların tanı ve prognozu hakkında çok önemli bilgiler sağlar (89).

Böbrek sintigrafisinde öncelikli olarak üç radyofarmasötik ajan kullanılır ve özellikleri biyolojik aktiviteleri ile ilişkilidir. Tercih edilen radyoizotop böbrek korteksi tarafından tutulan, glomerül bazal membranından renal tübüllere kadar filtrelenen, renal pelvis ve üriner toplayıcı sisteme sekrete edilen Teknesyum-99m Merkaptosetiltriglisin (Tc-99m MAG3)’dir. Teknesyum 99m-Dietilentriamin pentaasetik asit (Tc-99m DTPA) de MAG3 benzeri davranış gösterir, ancak MAG3’ten farklı olarak tübüllerden sekrete edilemez (88). Üçüncü ajan Teknesyum 99m-Dimerkaptosüksinik asit (Tc-99m DMSA) renal tübüler hücrelere sıkıca bağlanır.

Bu nedenle böbrek parankim kanlanması gösterilmesinde, kortikal skarların ve böbrek fonksiyonlarının saptanmasında daha faydalıdır. Tc-99m MAG3 ve Tc-99m DTPA dinamik, Tc-99m DMSA ise statik sintigrafidir (90).

Diüretikli dinamik böbrek sintigrafisi ile böbreğin drenaj fonksiyonu ve fonksiyonel durumu sayısal ve görsel olarak değerlendirilebilmektedir (91). Üriner sistem obstrüksiyonu tanısı ile gelen hastada ya da sintigrafik görüntüleme esnasında pelvikaliksiyel sistemde radyoaktif staz izlendiği zaman, ayırıcı tanı yapmak için intravenöz yoldan diüretik uygulanır ve böbreklerin diüretiğe verdiği cevap görüntülenir (92, 93) (Şekil 6). İntravenöz diüretik, radyofarmasötik uygulamasından 10-20dk sonra uygulanır. Bunun nedeni, dilate fakat obstrükte olmayan sistem ile obstrükte olan sistemi doğru ayırt edebilmek için maksimum ekskresyon hızına ulaşma gerekliliğidir. Obstrüksiyon varlığında, radyofarmasötik böbrek pelvisinde birikir, aktivitenin yarılanma süresi ($T_{1/2}$) 20 dakikayı geçer. Böbreklerde fonksiyonel gerileme mevcutsa kantitatif olarak hesaplanabilir. Tek taraflı ÜPBD’de, obstrüksiyon olan tarafta, o böbreğin toplam renal fonksiyona katkısının %40’ın altına düşmesi veya takip eden incelemelerde %10’dan daha fazla fonksiyon kaybı anormal kabul edilir (94).



Şekil 6. Diüretikli renogram eğrisi (95)

Üreteropelvik bileşke darlığında cerrahi tedavi veya izlem kararı genellikle renal fonksiyonların yanında radyoizotoplardan yarılanma zamanı (radyofarmasötik ajanın %50’nin toplayıcı sistemden atıldığı süre) ile belirlenmektedir. Bazı

klınısyenlere göre renal fonksiyonun %40'ın altında olması, bazılarına göre ise fonksiyona bakılmaksızın yarılanma zamanının >20 dakika olması cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilmektedir (94).

Sintigrafi ekimi öncesi hastanın yeterli hidrasyonu sağlanmalıdır. Sintigrafi uygulaması bunun dışında özel bir hazırlık durumu gerektirmemekle birlikte hastanın öyküsünün bilinmesi, USG sonuçlarının bilinmesi daha önceki sintigrafi sonuçlarının bilinmesi hastaya uygulanacak dinamik sintigrafinin diüretikli olup olmayacağını belirlemede yardımcı olabilmektedir (92, 93, 95, 96).

1.3.5.5. Whitaker Testi

Hidronefrozun klinik önemini belirlemede şüphe varsa perkütan nefrostomi konularak dinamik basınç perfüzyon çalışmaları yapılabilir. İlk defa 1973'te Whitaker tarafından tanımlanan bu test, floroskopi altında 10 ml/dk hızla içine opak madde katılmış steril salin solüsyonu nefrostomiden verilerek yapılır (97). Renal pelvis ile mesane arasındaki manometrik basının eř zamanlı ölçülmesiyle üreterin bilinen bir akış hızına direncini tespit eder. Belirli bir akış hızında, mesane basınına göre yüksek renal pelvik basınç obstrüksiyon varlığını gösterir. 10 ml/dk akış hızında 13 cm H₂O'dan düşük basınç farkı normal kabul edilirken, 14-20 arası değerler hafif obstrüksiyon, 35'ten yüksek değerler ise ciddi obstrüksiyonu gösterir (98). Ancak günümüzde bu test invazif doğası nedeni ile artık tercih edilmemektedir.

1.3.5.6. Biyokimyasal Belirteçler

şimdiye kadar gerek klinik çalışmalar gerekse de hayvan deneylerinde birçok belirteç çalışılmış olsa da bunların hiç birisi rutin klinik kullanıma girmemiştir. Bu durum, çalışmaların yeterli sayıda olmaması veya hasta sayılarının kısıtlı olmasından kaynaklanmaktadır. Mevcut literatürde tumor growth factor beta-1 (TGF-β1), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1), β2-mikroglobulin gibi tanımlanan belli başlı birak belirteç mevcuttur. PBD'de biyokimyasal belirteçlerin kullanımı girişimsel tetkikler olmamaları, basit idrar testi ile saptanabilmeleri ve maliyetlerinin düşük olması nedeniyle önemlidir.

Tumor growth factor beta-1: Obstrüktif nefropati sonrası gelişen renal agenezisi olan fetüslerde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, peritübüler stromal hücrelerden TGF-β1 üretiminin arttığını göstermiştir (99). Normal fetüste,

renal gelişim sırasında TGF- β 1 genlerinde baskılanma olduğundan dolayı agenezi gerçekleşmez. Obstrüktif üropatisi olan bireylerde ise yaşamın ilk ayından itibaren TGF- β 1 üretimi artmıştır ve dolayısıyla TGF- β 1'in idrarla fazla miktarda atılımı söz konusudur (100). İdrarda TGF- β 1 düzeylerinin yüksek saptanmasının obstrüksiyon derecesi ile ilgili fikir verebileceği düşünülmektedir.

B2 mikroglobülin: Tübüler lümeninden fagositoz ve lizozomal sindirimle reabsorbe edilen β -2 mikroglobülin, proksimal tübül bütünlüğü bozulduğunda idrar konsantrasyonları artar (101). Üriner obstrüksiyona bağlı tübüler patolojilerde idrar konsantrasyonu yükselen β -2 mikroglobülinin, fonksiyonel obstrüksiyonun belirlenmesi ve tedavisinde idrardaki seviyesi takip edilebilir (102). İdrar β -2 mikroglobülin seviyesi obstrüksiyonun yanında, immatür nefron yapısındaki yenidoğanlarda renal patoloji olmadan da yüksek olabilir.

N-asetil β d-glukozaminidaz (NAG): Çocuklarda çeşitli renal hastalıklarda idrarda saptanan bir lizozomal enzimdir. Fareler üzerinde yapılan deneysel parsiyel üreteral obstrüksiyonda idrar NAG düzeyi, obstrüksiyonu takip eden 2 hafta içerisinde yükselirken; obstrüksiyonun giderilmesinin ardından idrar düzeyinin tekrar normal seviyeye geldiği saptanmıştır. Pyeloplasti operasyonu yapılan hastalarda operasyon sırasında renal pelvisteki idrar NAG düzeyi, kontrol grubundaki mesane idrar düzeyine göre 7 kat yüksek saptanmıştır. Cerrahi sonrası ÜPBD olgularında NAG düzeyinin 6. haftadan itibaren normale gerilediği görülmüştür (103).

Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1): Birçok farklı böbrek hücresinde eksprese edilebilir ancak büyük oranda glomerüler ve tübüler epitel hücrelerinde üretilmektedir (104). ÜPBD olan çocuklarda idrar düzeyi yükselir. İdrarda artmış MCP-1 düzeylerinin MAG-3 nükleer renografi sonuçları ile kuvvetli ilişki gösterdiği, ayrıca idrar yolu enfeksiyonunun eşlik ettiği durumlarda idrarda MCP-1 düzeylerinin daha da yükseldiği çalışmalarda belirlenmiştir (105).

Böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1): Tip 1 membran proteindir ve ilk olarak 1998 yılında Ichimura ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hücre yüzeyinde bulunan matür formu 104 kDa ağırlığında olup, idrarda ölçülen çözünebilir protein formu 90 kDa ağırlığındadır (106). Çok büyük oranda renal proksimal tübülde sentezlenmektedir. Az bir oranda lenfositlerde sentez edildiği gösterilmiştir. Ancak başka hiçbir organ hasarlanmasında renal hasarlanmadaki kadar artış göstermemekte

olduğundan böbreğe spesifiktir. Özellikle akut ve kronik hasar sonrası proksimal tübüllerin apikal membranlarında sentezi artar (106, 107). Renal hasar sırasında kolayca toplayıcı sisteme geçmesi belirteç olarak kullanımını kolaylaştıran önemli bir özelliğidir. Yapılan çalışmalarda, ÜPBD’de idrar düzeyinin yükseldiği, hidronefroz derecesi ve sintigrafi bulguları ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (108).

1.3.6. Tedavi

Günümüzde ÜPBD’nin tedavisinde cerrahi müdahalenin tek seçenek olmasına rağmen, hangi hasta grubuna hemen cerrahi tedavi uygulanması ya da hangi hasta grubunda izlem kararı alınması konuları en önemli tartışma konularıdır. Risk altındaki hastaların, risk altında olmayanlardan erken dönemde ayırt edilmesi ve gerekli müdahalenin yapılabilmesi bu konudaki en önemli noktalardır. Cerrahi müdahale ile izlem arasındaki kesin sınırlar halen tartışmalıdır (109, 110).

1.3.6.1 Yakın Gözlem ve Medikasyon

Hastalarda fonksiyonel obstrüksiyondaki değişiklikleri gösteren hidronefroz derecesinin monitörizasyonu için seri USG’den faydalanılır. Böbreğin ultrasonografik değerlendirilmesi, çocuk bir yaşına gelene kadar 3 ayda bir, sonraki 2 yıl içerisinde 6 ayda bir, devamında ise senelik olarak yapılmaktadır (111). Eğer USG’de hidronefroz derecesinde artış gözlenirse, böbrek fonksiyonlarının durumunu göstermek için sintigrafik diüretik renogram tekrarlanır. Eğer etkilenen tarafta bir önceki sintigrafiye göre %10’dan daha fazla fonksiyon kaybı ya da %40’ın altında bir rölatif fonksiyon görülürse ameliyat önerilir. Göreceli böbrek fonksiyonları sınırda ve belirgin hidronefrozlu hastalarda, bu tetkikler gerekirse daha sık tekrarlanır. Rölatif renal fonksiyon bilateral tutulumu olan hastalarda güvenilir bir ölçüm olmayabilir. Eğer renal fonksiyonda belirgin azalma mevcutsa obstrüksiyonun giderilmesi amacıyla ameliyat endikasyonu oluşur (112).

1.3.6.2. Cerrahi Tedavi

Üreteropelvik bileşke darlığında kesin tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak obstrüksiyonun varlığını kesin olarak ortaya koyabilecek tek ve güvenilir bir yöntem olmamasından dolayı, antenatal hidronefrozun sadece ÜPBD olarak değerlendirilmemesi, takipte renal fonksiyonlarda belirgin düşüş saptanması

durumunda operasyon yapılması önerilmektedir (53). ÜPBD’de cerrahi tedavi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

Üreteropelvik bileşke darlığının cerrahi tedavi endikasyonları, Avrupa Üroloji Derneği’nin güncel kılavuzlarında çocuk hastalarda;

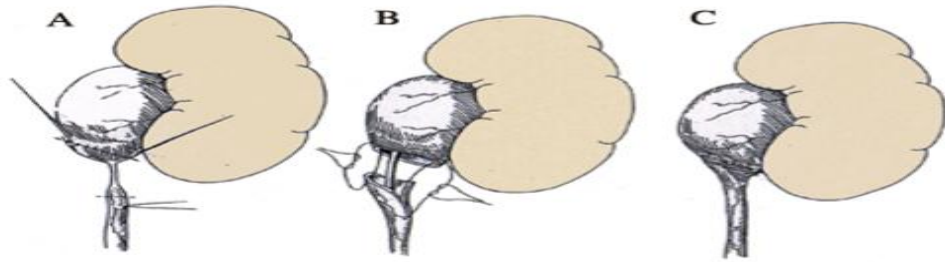
- Renal fonksiyonun %40’ın altında olması,
- Takiplerinde renal fonksiyonda %10’un üzerinde düşüş olması,
- Diüretik uygulamasını takiben idrar akışının yeterli seviyeye ulaşmaması,
- Pelvis A-P çapında artış yaşanması
- Fetal Üroloji Birliği sınıflamasına göre üçüncü ve dördüncü derecede dilatasyon olmasıdır (110).

Cerrahi tedavi öncesinde bazı durumlarda perkütan nefrostomi gerekli olabilir. Perkütan nefrostominin primer endikasyonları, tıkalı veya enfekte sistemin geçici olarak drenajının sağlanması, sistemdeki dilatasyonun bir tıkanıklığa bağlı olup olmadığının anlaşılması veya hidronefrozun anatomisinin ortaya çıkartılmasıdır. Bazı çalışmalarda ileri derecede hidronefroz saptanan ve renal diferansiyel fonksiyonun %10’un altında olduğu böbreklerde nefrostomi kateteri takılarak belli bir süre izlendikten sonra operasyon kararı verilir. İzlem sonrası renal fonksiyonlarda iyileşme saptanırsa pyeloplasti uygulanır (113).

Üreteropelvik bileşke darlıklarında anatomik değişkenlikler nedeni ile cerrahi girişimin endike olduğu tüm koşullar için tek bir yöntem yoktur. Tarihsel ilerleme içinde ilk rekonstrüktif prosedür 1886’da Trendelenburg tarafınca uygulanmış olup, hasta postoperatif komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Takiben Fenger Heineke-Mikulicz tekniğini, Schwayzer Y-V plastiyi, Foley Y-V tekniğinin modifikasyonunu, Culp ve DeWeerd spiral flep ve Scardino vertikal flep tekniklerini geliştirmişlerdir (114). Cerrahi tedavide altın standart olarak kabul edilen teknik ilk defa 1949 yılında tariflenen Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti tekniğidir. Bu cerrahi teknik günümüzde açık, laparoskopik ve robotik olarak uygulanabilmektedir. Hangi yöntemle yapılırsa yapılsın, önemli olan dar segmentin çıkarılarak idrar akımı için yeterli lümen genişliğine sahip ve ekstrevasyona izin vermeyen bir anastomoz yapılmasıdır. Bu cerrahi teknikler dışında endoskopik yöntemler de gelişmektedir. Seçilmiş olgularda endopyelotomi başarılı şekilde uygulanmaktadır (115, 116).

Dismembered Pyeloplasti (Anderson-Hynes) Tekniği: ÜPBD tedavisinde ürologların çoğu dismembered pyeloplastinin varyasyonlarını uygulamaktadır. Dismembered pyeloplasti tekniği üreterin pelvise giriminin yüksek olmasına ya da pelvisin anatomik varyasyonlarına bağlı olmaksızın uygulanabilir. Bununla birlikte dilate pelvisin küçültülmesi ya da tortuöze proksimal üreterin daraltılmasına imkan sağlar. Ek olarak obstrüksiyona neden olan aksesuar alt pol arteri gibi yapıların ön veya arka transpozisyonunda uygulanabilmektedir. Ancak uzun, multipl darlıkları olan ya da küçük ve nispeten zor ulaşılabilen intrarenal pelvisi olan olgularda çok uygun bir teknik değildir (117) (Şekil 7).

Açık teknikte üreteropelvik bölgeye birçok insizyon ile ulaşılabilir. Bunların arasında en sık tercih edileni flank (lomber) insizyon olup, diğerleri anterior ekstraparitoneal ve dorsal lumbotomi olarak sayılabilir. Anterior ekstraparitoneal yaklaşım daha çok atnalı böbrek, pelvik böbrek gibi renal anomalilerin eşlik ettiği ÜPBD’de tercih edilmektedir. Anterior transperitoneal yaklaşım ise barsak sorunlarına neden olması ve morbiditeyi artırması nedeniyle nadiren tercih edilmektedir (94). Pyeloplasti ameliyatlarında laparoskopik cerrahinin yaygınlaşmasından sonra kliniklere göre açık cerrahi tercihi azalmış olsa da özellikle darlığın proksimal üreterin uzun bir segmentinde bulunduğu daha önceki müdahaleler ile sonuç alınamayan hastalarda tercih edilmektedir (118).



Şekil 7. Anderson-Hynes Dismembered pyeloplasti (118)

Teknolojik gelişmelerle birlikte laparoskopik ve robotik pyeloplasti operasyonları daha çok gerçekleştirilmeye başlanmıştır (119). Bu çerçevede ilk laparoskopik pyeloplasti cerrahisi 1993 yılında tanımlanmıştır. Laparoskopide temel prensipler açık cerrahideki adımların uygulanması şeklindedir. Laparoskopik cerrahi

tecrübeye göre transperitoneal ya da retroperitoneal olarak gerçekleştirilebilir. Yapılan çalışmalarda laparoskopik cerrahi sonrası açık cerrahiye göre daha az analjezi gereksinimi olduğu ve hastane yatış sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (120). Benzer şekilde da Vinci robotik cerrahi sisteminin Üroloji alanında kullanımının artmasıyla birlikte robotik pyeloplasti girişimi daha sık gerçekleştirilir hale gelmiştir. Bu yöntemde temel amaç laparoskopide olduğu gibi açık cerrahinin adımlarının gerçekleştirilmesi esasına dayanır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda robotik ÜPBD cerrahisi ile laparoskopik ÜPBD cerrahisi arasında ameliyat sonrası dönemde idrar kaçağı, hastane yatış süresi ve yeniden hastane yatış gereksinimi gibi parametreler açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (121).

1.3.6.3. Endoürolojik Yaklaşımlar

Daha kısa hastane yatış süreleri ve operasyon sonrasında iyileşme sürecinin daha hızlı olması endoskopik yaklaşımlar için tercih sebebidir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda endoskopik yöntemlerin başarı oranları, pyeloplasti ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (122, 123).

Endopyelotomide temel amaç obstrüksiyona neden olan proksimal üreter duvarında üreter lümeninden periüreteral yağ dokusuna uzanan tam kat bir lateral insizyon yapılmasıdır. İnziyonu takiben yerleştirilen stent çevresinden insizyon yapılan bölgenin iyileşmesi beklenir. Endoskopik prosedürleri standart pyeloplasti ile karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır ancak doğru hasta seçimi ile endoskopik prosedürlerde başarı şansının artırılabilceği ispatlanmıştır. Endopyelotominin genel başarısı %73 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte endopyelotomi başarısındaki en büyük belirleyici faktörün çaprazlayan damar varlığı olduğu gösterilmiştir (124).

Genel olarak yeni doğan ve erken çocukluk dönemi, endoürolojik girişimler için uygun değildir. Bu durumun nedenleri arasında küçük enstrümantasyon ve dar çalışma alanından kaynaklanan teknik zorluklar, floroskopi kullanımı gerekliliği ve açık, laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik onarım ile daha başarılı sonuçların varlığı sayılabilir (125).

1.3.6.4. Postoperatif Bakım ve Takip

Cerrahi onarım yöntemi ne olursa olsun peroperatif double j stent kullanımı ve postop 6. haftada çekilmesi, genel yaklaşım da olsa, bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur. ÜPBD tanısıyla opere edilen hastaların, postop izlem protokollerinde farklı merkezlerde ufak farklılıklar olsa da genel eğilim postop 6. haftada USG, 3. ayda diüretikli renal sintigrafi yapılması yönündedir. Eğer sintigrafik incelemede obstrüksiyon yoksa 1. ve 2. yıllarda kontrol sintigrafik ve USG incelemeleriyle izlem önerilmektedir. Ameliyat sonrası 2. yıldaki USG'den sonra yılda bir USG yapılması gerektiği, obstrüksiyon yoksa sintigrafik incelemenin gerekli olmadığı vurgulanmaktadır (126).

1.4. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Canlıda yaşamın sürdürülmesi için enerji oluşumu sırasında metabolizma olayları meydana gelir. Metabolizma esnasında oksijen ürünlerinin fazla üretilmesi veya taşınmasının azalması durumunda hücrenin redoks durumu değişime uğrar. Serbest radikaller fazla olan enerjileriyle ve küçük boyutlarıyla hücresel makromolekülleri okside edebilirler. Çok fazla hücrenin kontrolsüz oksidasyonu gerçekleşirse, oksidatif stres diye adlandırdığımız olay meydana gelir. Oksidatif stres ile beraber meydana gelen Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) diye adlandırılan moleküller özellikle DNA, lipid ve protein gibi hücrelerin yapılarını olumsuz etkilerler (127).

Oksijen metabolizması esnasında oluşan ve SOR olarak adlandırılan bu bileşikler (128);

- Süperoksit radikali (O_2^-),
- Hidrojen peroksit (H_2O_2),
- Hidroksil radikali (HO),
- Hipokloröz asit radikali (HOCl),
- Alkil radikali (R),
- Peroksil radikali (ROO),
- Organik peroksit radikali (RCOO),
- Perhidroksil radikali (HO_2),
- Alkoksil radikali (RO) olarak sıralanabilir.

Serbest radikaller canlılarda devamlı oluşur ancak bu moleküller antioksidan savunma sistemi aracılığıyla düzenli bir biçimde yok edilir. Serbest radikallerin oluşması ve antioksidan sistem aracılığıyla yok edilmesi arasında bir denge bulunmaktadır ki bu dengeye oksidatif denge denir. Oksidatif denge söz konusu olduğu sürece canlılar serbest radikallerden olumsuz etkilenmezler. Serbest radikallerin çoğalması ya da antioksidan savunma sisteminin yetmemesi durumunda oksidatif denge bozulur ve oksidatif stres meydana gelir (129). Serbest radikallerin az oluşması bazen faydalı olabilmektedir. Bu duruma örnek olarak nötrofillerin oksijen radikalleri ile bakterileri öldürmesi verilebilir. Ancak serbest radikallerin fazla oluşması sonucu meydana gelen oksidatif stres hücrede karbonhidratlar, proteinler, lipidler, DNA ve enzimlerin zarar görmesine neden olabilir (130).

Lipidlerin oksidasyonu, reaktif olan bir radikal aracılığıyla lipidlerin metilen gruplarındaki bir hidrojen atomunu kaybetmesi ile oluşur. Karbon odaklı radikal oluşumu ve ilaveten oksijen molekülünün bağlanması ile lipid hidroperoksitler oluşur. Lipid peroksidasyonunun ilk aşamasını lipid hidroperoksitler oluşturur. Lipid hidroperoksitler yıkıma uğrayınca biyoaktif aldehytler meydana gelir. Bunlar hidroksialkenaller ve malondialdehyttir (MDA). Bu yapılar ya difüzyon yoluyla diğer hücrelerde hasar oluştururlar ya da hücre düzeyinde metabolize olurlar. Metabolizma reaksiyonları esnasında, dış etkenler aracılığıyla oluşan oksijen kaynaklı radikaller, hücre zarındaki lipidlerde ve lipoproteinlerde oksidasyona yol açarlar.

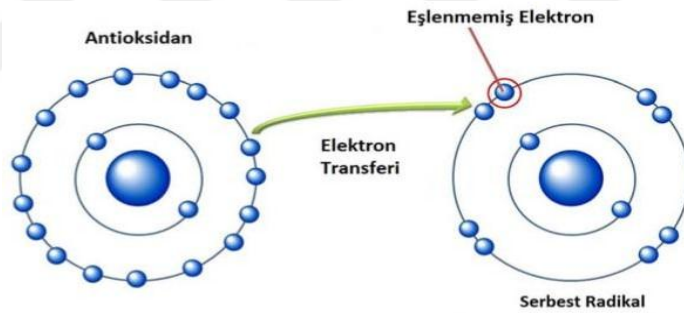
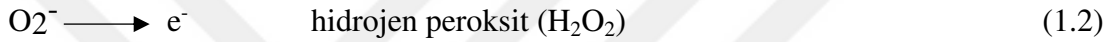
Proteinlerde oluşan oksidatif stres, protein karbonilleri ve peroksitleri meydana getirir. Proteinlerde yer alan aminoasitler ise serbest radikal hasarından ne derece etkilendiğine bağlıdır. Sülfür ve doymamış bağlar bulunduran moleküller ile tirozin, histidin, sistein, fenil alanin, triptofan ve metiyonin gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolayca etkilenirler. İmmünoglobulinler gibi çok fazla disülfid bağı taşıyan proteinlerde oksidasyon sonucu proteinin üç boyutlu yapısı bozularak normal fonksiyonunu yitirir ve kükürt merkezli radikaller oluşur. Aminoasitlerden bazı polipeptit yapıda bulunan moleküller karbon atomlarından, hidroksil radikali etkisiyle bir hidrojen atomunun koparılması sonucunda karbon merkezli radikalleri meydana getirirler (131).

Serbest radikallerin yol açtığı hücre yaşlanması, bu yaşlanmaya bağlı olan dejeneratif hastalıkların (katarakt, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet,

immün sistem bozuklukları) ilerlemesinde önemli rol oynamaktadırlar. Oksidatif stres 50'ye yakın hastalıkla ilişkilendirilmiştir.

Canlı vücudundaki oksijen molekülünün %95-98'i enzimatik yöntemlerle suya dönüşürken, geri kalan bölümü elektron eklenmesiyle hücre organellerinin fonksiyonlarını ve yapılarını değiştiren, hücre zarında oksidatif yıkıma yol açan reaktif oksijen türlerini oluştururlar. Oksijene bir elektron ilave edilirse süperoksit anyonu oluşur (reaksiyon 1), eğer iki elektron ilave edilirse hidrojen peroksit oluşur (reaksiyon 2), üç elektron ilave edilirse hidroksil radikali (reaksiyon 3) ve son olarak dört elektron ilave edilirse su oluşur (132) (Şekil 8).

Reaksiyon 1.1, 1.2, 1.3, 1.4



Şekil 8. Antioksidan ve serbest radikal (133)

Serbest radikaller temel olarak 3 yolla meydana gelir (134);

1. Kovalent bağın homolitik parçalanmasıyla; kovalent bağın her parçasında ortak elektronlardan biri kalır.
2. Normal olan bir molekülün elektronunu kaybetmesiyle; radikal özelliği taşımayan normal bir molekülden sadece bir elektron kaybetmesi sırasında dışında çok elektron bulunan kısımda ortaklanmamış elektronun kalmasıyla radikal form meydana gelir.
3. Normal bir moleküle elektron eklenmesiyle; radikal bir özellik taşımayan

molekölün dış orbitaline bir elektron transfer edilince ortaklanmamış elektron içeren radikal forma dönüşür.

1.5. Antioksidan Sistemler

Serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidanlar olarak bilinen maddelerle giderilebilir. Canlı hücreler, her ikisi de serbest radikallerin neden olduğu hasarı önlemeye veya onarmaya yarayan çok sayıda düşük moleküler ağırlıklı antioksidan türü (örneğin, E ve C vitaminleri, karotenoidler, flavonoidler, vb.) ve daha büyük moleküler ağırlıklı antioksidan enzimler içerir (135). Antioksidanlar, oksidanların diğer moleküllerle elektron transferi yoluyla reaksiyona girmelerini engelleyen, böylece hasar potansiyelini ortadan kaldıran ve hücrel redoks homeostazını koruyan moleküllerdir. Antioksidanlar genel olarak endojen antioksidanlar ve eksojen antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Reaktif oksijen türlerine karşı antioksidan mekanizmaları Tablo 3’de verilmiştir (136).

Tablo 3. SOR’a karşı antioksidan mekanizmaları

Reaktif Oksijen Radikalleri	Endojen Antioksidanlar		Eksojen Antioksidanlar
	Direkt Rol	İndirekt Rol	
Hidroksil	Glutasyon Peroksidaz	-	C vitamini, Lipoik Asit
Lipid Peroksit	Glutasyon Peroksidaz	-	E vitamini, β-karoten
Süperoksit	Süperoksit Dismutaz	Seruloplazmin Metallothionin Albumin	C vitamini
Hidrojen Peroksit	Katalaz	Transferrin Ferritin Miyoglobin	C vitamini, β-karoten Lipoik Asit
Pro-oksidan/ Antioksidan Eşitliği	Thioller (glutasyon, lipoik asit, N-asetil sistein) NADPH ve NADH, ubikinon	Bilirubin Ürik asit	Flavonoidler

Endojen antioksidan savunma sistemi, süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (KAT) gibi enzimatik antioksidanlardan ve glutasyon ve bilirubin ile nonenzimatik antioksidanlardan oluşur. Eksojen antioksidanlar doğal olarak diyetten elde edilir veya sentetik olarak türetilir. Tiron (4, 5-dihidroksi-1, 3-benzenedisülfonik;), karotenoidler (örneğin, likopen ve lutein), flavonoidler (örneğin,

antosiyenidinler) ve vitaminler (örneğin, A ve C) bu grupta yer almaktadırlar (137). Enzimatik antioksidanlar, serbest radikalleri parçalayarak ve gidererek çalışırlar. Antioksidan enzimler, bakır, çinko, manganez ve demir gibi kofaktörlerin mevcudiyetinde çok aşamalı bir işlemde oksidatif ürünleri hidrojen peroksit ve sonra suya dönüştürür. Enzimatik olmayan antioksidanlar, serbest radikal zincir reaksiyonlarını keserek çalışır (138).

1.5.1 Endojen Antioksidanlar

Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve non enzimatik antioksidanlar olarak iki alt grupta sınıflandırılmaktadır. Endojen antioksidanların sınıflandırılması Tablo 4’te gösterilmektedir (139).

Tablo 4. Endojen Antioksidanların Sınıflandırılması

Enzimatik antioksidanlar	Nonenzimatik antioksidanlar	
Süperoksit Dismutaz	Glutasyon	Koenzim Q10
Katalaz	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz	Ürik Asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

1.5.2. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit dismutaz, mitokondride hidrojen peroksit ve oksijen oluşturmak üzere süperoksit radikallerinin dönüşümünde rol alır ($2O_2^- + 2H^+ + SOD \rightarrow H_2O_2 + O_2$). Oluşan hidrojen peroksiti KAT ve GPx enzimi suya indirgemektedir (140).

Süperoksit dismutaz neredeyse tüm canlılarda vardır. Memelilerde üç çeşit SOD vardır ve SOD’un bütün tipleri süperoksit dismutasyonu reaksiyonlarını katalizleme görevini gerçekleştirebilir. SOD tepkimesi sonucu oluşan hidrojen peroksit de toksiktir ve KAT tarafından organizmada birikmesi önlenir, bu yüzden SOD enziminin KAT enzimiyle birlikte incelenmesi gerektiği belirtilmiştir (141).

Katalaz enzimi hücrede peroksizomlarda bulunur ve hidrojen peroksitin dismutasyonundan sorumlu olarak görev yapar. KAT’ın maksimum aktivitesi peroksizomlarında yoğun bir şekilde bulunduğu kemik iliği, kan, böbrek, mukoz

membranlar ve karaciğerdedir. KAT aynı zamanda immün sistem hücrelerinde, hücreyi kendi solunumunun verdiği zararlar karşı korur (142). KAT enzimi, hidrojen peroksit metabolizmasının ana düzenleyicisidir. Eritrositlerde bu enzimin yüksek konsantrasyonları, yüksek hidrojen peroksit konsantrasyonlarına karşı bir savunma sağlar (143).

Glutasyon peroksidaz hidrojen peroksitleri suya parçalayan önemli bir intrasellüler enzimdir. Çoğu zaman, aktivitesi selenyum kofaktörüne bağlıdır, bu sebepten dolayı GPx'e selenosistein peroksidaz denir. GPx enzimi, lipid peroksidasyon sürecinin inhibe edilmesinde önemli bir rol oynar ve böylece hücreleri oksidatif strese karşı korur. Morón ve Cortázar'a göre, insanda GPx1'den GPx8'e kadar olmak üzere en az sekiz GPx enzimi bulunmaktadır. Özellikle GPx1, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok yaygın ve karmaşık hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde rol oynamıştır (144).

Glutasyon S-transferazlar (GST'ler), kanserojenler, kemoterapötikler ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda ciddi bir rol oynarlar. Dolayısıyla GST'lerin kemorezistansda önemli bir yeri vardır. GST yedi sınıfa ayrılmaktadır; GSTA, GSTM, GSTP, GSTS, GSTT, GSTO ve GSTZ (145). GST, SOR ile reaksiyona girdiğinde üretilen sekonder SOR'un bir kısmını detoksifiye ederek, hücreleri oksidatif strese karşı koruyan çok yönlü bir detoksifiye edici ve antioksidan bir enzimdir (146).

Glutasyon redüktaz (GR) enzimi, hücre içi GPx enzimi seviyelerinin korunmasında rol alarak hücre içinde oksidatif stresin oluşturduğu hasarın önlenmesinde rol alır. GPx enzimi ile beraber hidrojen peroksitin hücre içindeki seviyesini düşürmekte görev alır (140). GR enzimi flavin adenin nükleotid (FAD) içeren, flavoprotein yapıda bir enzimdir. GR enzimi, nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH) bir elektronunu alarak okside glutasyonun disülfid bağlarına aktarır ve böylece yeniden glutasyon (GSH) oluşturur (139).

1.5.3. Non Enzimatik Antioksidanlar

Glutasyon, organizmaların büyük çoğunluğunda en çok bulunan düşük moleküler ağırlıklı bir tiyoldür. Bu nedenle genellikle, GSH ve glutasyon disülfid redoks çifti (GS/GS), hücresel redoks potansiyelinin ve dolayısıyla çeşitli biyolojik fonksiyonların belirleyicisi olarak kullanılır (147). Bir tripeptid olan GSH, karaciğer hücrelerinin, eritrositlerin ve çeşitli başka hücrelerin redoks durumunu belirleyen

baskın hücre içi tiyoldur ve antioksidan koruma faktörü ve metabolik regülatör olarak büyük patofizyolojik öneme sahiptir. GSH, ara metabolizmada hücre düzenlenmesi ve detoksifikasyonda birçok işlevi olan önemli bir antioksidan metabolittir (148).

Plazmadaki ürik asit, güçlü radikal temizleme aktivitesine sahip olan antioksidanlardan biridir. Ürik asit insanlarda bulunan en bol antioksidandır. Plazmadaki tüm radikal temizleyici faaliyetlerin üçte ikisinde rol almaktadır. Ürik asit, hidrofilik ortamda karbon merkezli radikallerin ve peroksil radikallerinin güçlü bir temizleyicisidir. Bununla birlikte, lipid membranları içindeki serbest radikalleri temizleme aktivitesi de bulunmaktadır (138).

Bilirubin, kanda glukuronik asit (direkt bilirubin) ile konjüge edilmiş, serum albüminine bağlanmamış (dolaylı bilirubin) ve konjüge edilmemiş (serbest bilirubin) gibi çeşitli kimyasal formlarda bulunan bir tetrapirrol pigmentidir. Normal bir erişkinde günde yaklaşık 250–300 mg bilirubin oluşur. Bilirubinin çoğu dalakta kırmızı kan hücrelerinin salgıladığı hemoglobinin katabolizmasından kaynaklanır. Bilirubin, antioksidan ve anti-enflamatuar aktiviteye sahiptir. İskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalık riskleriyle negatif koreledir (149).

Albümin 585 amino asit içeren ve molekül ağırlığı 66 kDa olan bir antioksidandır. Bu yüksek oranda çözünebilen protein, insan plazmasında normal konsantrasyonlarda 35 ila 50 g/l arasında bulunur. Albümin, bazı önemli fizyolojik ve farmakolojik fonksiyonlara sahiptir. Metalleri, yağ asitlerini, kolesterolü, safra pigmentlerini ve ilaçları taşır. Osmotik basıncın düzenlenmesinde ve sıvının farklı bölmeler arasında dağılımında kilit bir öge olarak görev yapar. Genel olarak albümin, sürekli oksidatif strese maruz kaldığı bilinen bir vücut bölmesi olan plazmadaki ana ve baskın antioksidanı temsil eder. Toplam serum antioksidan özelliklerinin büyük bir kısmı albümine bağlanabilir (150).

1.5.4. Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki kategoride sınıflandırılmaktadır. Tablo 5'te eksojen antioksidanların sınıflandırılmasına yer verilmiştir (139).

Tablo 5. Eksojen antioksidanların sınıflandırılması

Vitamin Eksojen Antioksidanlar	İlaç Eksojen Antioksidanlar
Vitamin E (α -Tokoferol)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
Vitamin A (β -karoten)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Vitamin C (Askorbik Asit)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Vitamin B9 (Folik Asit)	Trolox-C (vitamin E analogu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

E vitamini; tokoferoller ve tokotrienollerden oluşan nötr bitki lipidleri ailesini belirtir. Ailenin sekiz üyesi, alfa, beta, delta veya gama tokoferoller veya yan zincir doymamış tokotrienoller olarak ayrılır. E vitamininin karbon radikallerini etkili bir şekilde söndürme kabiliyeti vardır, bu yüzden E vitamini güçlü bir antioksidandır. Tokoferolün, çoklu doymamış yağ asitlerinden üretilen dengesiz lipid peroksidasyon radikallerini nötralize etmedeki etkinliği geniş literatürlerle belgelenmiştir. Tokoferol aracılı radikal söndürme reaksiyonu oldukça hızlıdır, bu nedenle E vitamini in vivo olarak düşük konsantrasyona rağmen etkili bir antioksidan aktiviteye sahiptir (151).

C vitamini, 'l-askorbik asit', 'askorbik asit', 'askorbat' ve 'l-askorbat' olarak da adlandırılır ve çeşitli nedenlerden dolayı vitaminler arasında benzersizdir. En önemli nedeni hidrofilik bir antioksidan olmasıdır. Süperoksit radikal anyonları, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit, reaktif azot türleri ve singlet oksijeni temizlemede etkilidir (152).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (17.09.2019 tarih, toplantı sayısı 13, 10 numaralı karar) yapılmıştır. Bu çalışmada ÜPBD patyogenezinde bazı oksidan, antioksidan ve TNF-alfanın rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza 2015-2018 yılları arasında Fırat Üniversite Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvurmuş olan, çalışma kriterlerine uygun toplam 56 hasta dahil edildi. Hastalar 'hasta' ve 'kontrol' grubu olarak iki gruba ayrıldı. Hasta grubuna tek taraflı ÜPBD tanısı almış ve pyeloplasti ameliyatı geçirmiş 30 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna tek taraflı böbrek tümörü veya non-fonksiyonel böbrek tanısı almış ve nefrektomi ameliyatı geçirmiş toplam 26 hasta dahil edildi. Çalışma gruplarından alınmış olan ÜPB doku örnekleri biyokimya laboratuvarında incelendi. Çalışmaya dahil edilen 56 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, renal ek anomali varlığı, böbrek parankim kalınlığı, sintigrafi ve patoloji sonuçları, kan biyokimya parametreleri, idrar kültür sonuçları, taburculuk süresi ve komplikasyon bilgileri derlendi.

Bilateral hidronefrozu ve bilateral ÜPBD'si, posterior üretral valvi, üreterovezikal darlığı, eksternal genitalya anomalisi, birlikte üriner sistem taş hastalığı, üriner sistem enfeksiyonu, nörojen mesanesi ve vezikoüreteral reflüsü, üre ve kreatinin değerleri yüksek olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

2.1. Materyal ve Metod

Pyeloplasti ve nefrektomi operasyonu geçiren bireylerden alınan doku örnekleri % 0,9'luk soğuk (+4°C) sodyum klorür (NaCl) ile yıkandı ve kurutma kâğıdı ile kurutulduktan sonra homojenizatörle 0,01M'lık Phosphate buffered saline (PBS) (1/10) çözeltisi içerisinde, 16000 rpm'de 3 dakika uygun şartlarda homojenize edildi. Homojenat 5000 xg'de 1 saat (+4°C'de) santrifüj yapılarak, süpernatantları ayrıldı ve analiz yapılncaya kadar -80°C'de saklandı. Doku süpernatantlarındaki total protein analizi, Lowry (153) metoduyla gerçekleştirildi ve bu süpernatantlarda; TNF-alfa düzeyleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle, malondialdehit düzeyi, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri ise uygun manuel yöntemler kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi.

2.1.1. Protein Miktarının Tayini

Doku homojenatlarındaki total protein analizi, Lowry metoduyla tayin edildi. Çalışma prensibi özetle şöyledir: Alkali ortamda bakır iyonu (Cu^{+2}) proteinlerdeki peptid bağları ile bir kompleks oluşturur ve Cu^{+1} 'e indirgenir. İndirgenmiş bakır ve proteinlerin yan zincirinde yer alan Tyr, Trp ve Cys aminoasitleri folin-fenol reaktifini indirgeyerek renk oluşumuna neden olur. Oluşan rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve 660 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür.

2.1.2. Doku Malondialdehit Ölçümü

Malondialdehit ölçümü Ohkawa ve ark. (154) tarafından belirlenen yöntem kullanılarak yapılmıştır. Yöntemin prensibi kısaca; asidik ortamda (pH: 3,5) ve aerobik şartlar altında dokudan elde edilen süpernatantların belli sıcaklık etkisinde lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan MDA'nın, tiyobarbitürik asit ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

2.1.3. Süperoksit Dismutaz Ölçümü

Süperoksit dismutaz aktivitesi Sun ve arkadaşlarının (155) modifiye ettiği yöntemle belirlendi. Bu metodun prensibi, nitroblue tetrazoliumun süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından indirgenerek kırmızı renkli formazon kromojeni oluşturma esasına dayanmaktadır. Ortamdaki kırmızı rengin 505 nm dalga boyunda spektrofotometre yardımıyla SOD aktivitesi ölçülür. Oluşan kırmızı rengin şiddeti ile SOD aktivitesi ters orantılıdır.

2.1.4. Doku Katalaz Aktivitesinin Belirlenmesi

Doku KAT aktiviteleri Aebi metoduna göre ölçüldü (156). Reaksiyon ortamında hidrojen peroksitin (H_2O_2) substrat olarak kullanıldığı bu yöntemde absorbans 240 nm'de spektrofotometrik olarak saptandı.

2.1.5. Doku Glutatyon Peroksidaz Aktivitesinin Belirlenmesi

Glutatyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının (157) metoduna göre tayin edildi. GPx, H_2O_2 varlığında redükte glutatyonun okside glutatyonla

yükseltgenmesini katalize eder. H_2O_2 'nin bulunduğu ortamda GPx'in oluşturduğu GSSG, GR ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GPx aktivitesi, NADPH'ın $NADP^{+}$ 'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplandı.

2.1.6. Doku TNF-alfa Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Doku TNF-alfa düzeyleri, human TNF-alfa ELISA kiti (158) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 15,6-1000 pg/mL ve sensitivitesi <1 pg/mL idi.

2.2 İstatistiksel Analiz

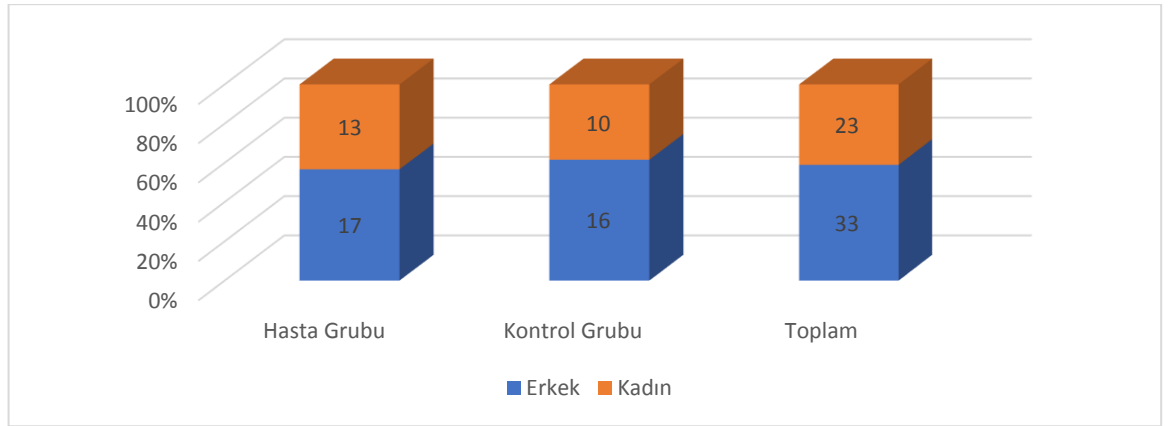
Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 2015-2018 yılları arasında Fırat Üniversite Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvurmuş olan toplam 56 hasta dahil edildi. Hastalar 'hasta' ve 'kontrol' grubu olarak iki grupta incelendi. Hasta grubunda ÜPBD tanısı almış 30 hasta incelendi. Bu hastaların tümünde tek taraflı ÜPBD vardı. Bu 30 hastanın 17 (57%) tanesi erkek, 13 (43%) tanesi de kadındı (Tablo 6). Şekil 9'da hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı gösterilmiştir. Hastaların en küçüğü 1 yaşında iken, en büyüğü 57 yaşındaydı. Hasta grubunun üre ve kreatinin değerleri normal sınırlardaydı. Bu hastalardan pre-op idrar kültürü gönderilerek idrar yolu enfeksiyonu dışlandı.

Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

		CİNSİYET		Total n (%)
		E n (%)	K n (%)	
Grup	Kontrol	16 (62%)	10 (38%)	26 (46%)
	Hasta	17 (57%)	13 (43%)	30 (54%)
Total		33 (59%)	23 (41%)	56 (100,0%)



Şekil 9. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

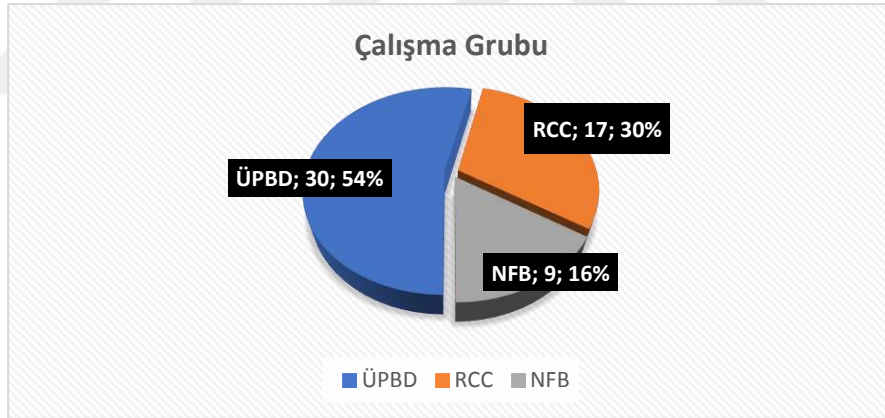
Hasta grubun 16 tanesinin sağ tarafında (%53), 14 tanesinin sol tarafında (%47) ÜPBD vardı. Bu 30 hastanın 15 (50%) tanesine açık piyeloplasti operasyonu, 15 (50%) tanesine de laparoskopik piyeloplasti operasyonu yapıldı. Hastaların ortalama yatış süreleri 4 gün olarak belirlendi. Bütün hastalara operasyon esnasında dj stent takıldı ve 1 ay sonra takılan stentler çekildi.

Kontrol grubumuzda 26 hasta vardı. Bu hastalar böbrek tümörü tanısı almış veya non-fonksiyonel böbreği olan hastalardan oluşmaktaydı (Tablo 7). Şekil 10’da çalışma gruplarının tanıların dağılımı verilmiştir. Kontrol grubu hastalarının kan üre kreatinin değerleri normal değerler arasındaydı. Bu hastalardan pre-op dönemde idrar kültürü gönderilerek idrar yolu enfeksiyonu ekarte edildi. Kontrol grubunun 16’sı (62%) erkek, 10’u (%38) kadındı.

Tablo 7. Hastaların tanı durumlarına göre dağılımı

		TANISI			Total n (%)
		NFB n (%)	RCC n (%)	ÜPBD n (%)	
Grup	Kontrol	9 (100,0%)	17 (100,0%)	0 (0,0%)	26 (46%)
	Hasta	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)	30 (54%)
Total		9 (16%)	17 (30%)	30 (54%)	56 (100,0%)

(RCC: Renal Cell Carcinoma, NFB:Non-Fonksiyonel böbrek)

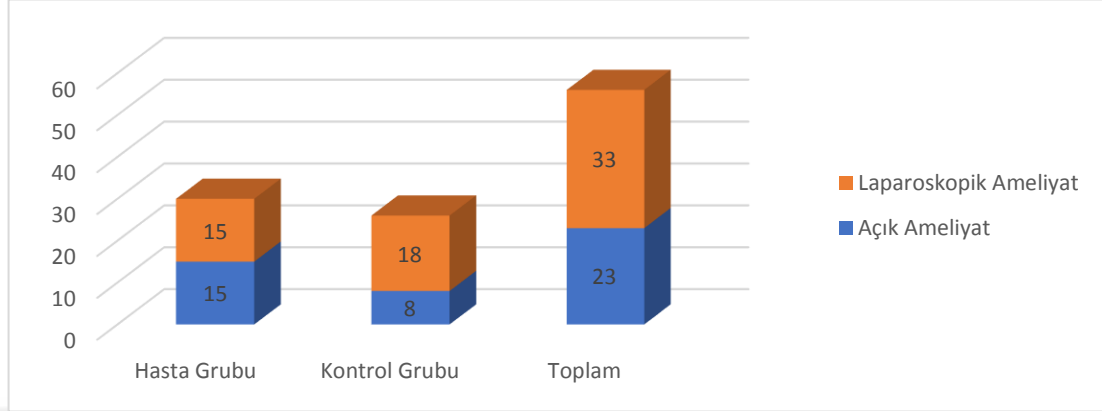


Şekil 10. Çalışma gruplarının tanı dağılımı

Kontrol grubu hastalarının 9 (35%) tanesine non-fonksiyonel böbrek tanısı nedeniyle basit nefrektomi yapıldı, 17 (65%) tanesine ise böbrek hücreli kanser (RCC) tanısıyla radikal nefrektomi yapıldı.

Kontrol grubunun 12 (46%) tanesine sağ, 14 (54%) tanesine ise sol nefrektomi yapıldı. Bu 26 hastanın 18 (69%) tanesine laparoskopik nefrektomi yapılırken, 8 (31%)

tanesine açık nefrektomi yapıldı. Şekil 11’de çalışma gruplarının ameliyat şekli dağılımı verilmiştir. Bu hastaların yatış süresi ortalama 3 gün olarak belirlendi.



Şekil 11. Çalışma gruplarının ameliyat şekli

Toplamda 56 hastalık çalışma grubumuzun 28 (50%) tanesinde ilgili hastalık sağ tarafta, 28 (50%) tanesinde ise sol tarafta tespit edildi. Tablo 8’de çalışma gruplarının hastalık tarafı dağılımı verilmiştir. Bu 56 bireyin 33 (59%) tanesine laparoskopik cerrahi uygulanırken, 23 (%41) tanesine ise açık cerrahi uygulandı.

Tablo 8. Çalışma gruplarının hastalık tarafına göre dağılımları

		TARAFI		Total n (%)
		SAĞ n (%)	SOL n (%)	
Grup	Kontrol	12 (46%)	14 (54%)	26 (46%)
	Hasta	16 (53.3%)	14 (46.7%)	30 (54%)
Total		28 (%50)	28 (50 (%))	56 (100,0%)

Üreteropelvik bileşke darlığı olan ve ÜPBD olmayan hastaların ÜPB segmentinden alınan dokularda TNF-alfa, KAT, GPx, MDA ve SOD düzeylerine bakıldı. TNF-alfa, MDA ve antioksidan enzimlerin düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılması Tablo 9’da görülmekte olup, ayrıca bunların üretero pelvik bileşke dokularındaki düzeyleri grafiklerle detaylandırılmıştır.

Tablo 9. Enzim düzeylerinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı (T test)

	Grup	N	o±ss	T	p
MDA (nmol/mg prot)	Hasta	30	5, 33±1, 45	5, 952	,001
	Kontrol	26	3, 38±, 876		
SOD (Ü/mgprot)	Hasta	30	14, 80±4, 31	-8,080	,001
	Kontrol	26	28,03±7, 68		
KAT	Hasta	30	5, 51±3, 23	-3, 344	,002
	Kontrol	26	9, 70±5, 92		
GPx	Hasta	30	240, 46±58, 67	-3, 360	,001
	Kontrol	26	326, 79±125, 98		

Tablo 10. TNF-alfa düzeyinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı (Mann-Whitney Test)

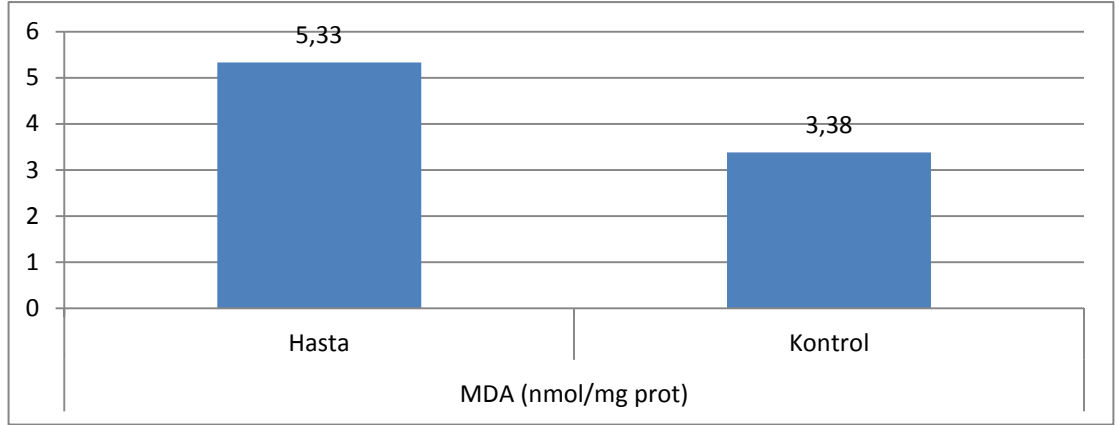
	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks	MWU	Z	p
TNF-alfa (pg/mg prot).	Hasta	30	40, 23	1207,00	38,00	-5, 783	0,001
	Kontrol	26	14, 96	389,00			
	Total	56					

Tablo 11. Gruplara ilişkin TNF-alfa (pg/mg prot) düzeyleri

Grup	N	Minimum	Maximum	Median
Hasta	30	9, 141	126, 646	32, 27350
Kontrol	26	1, 229	35, 438	6, 47600
Total	56	1, 229	126, 646	17, 54250

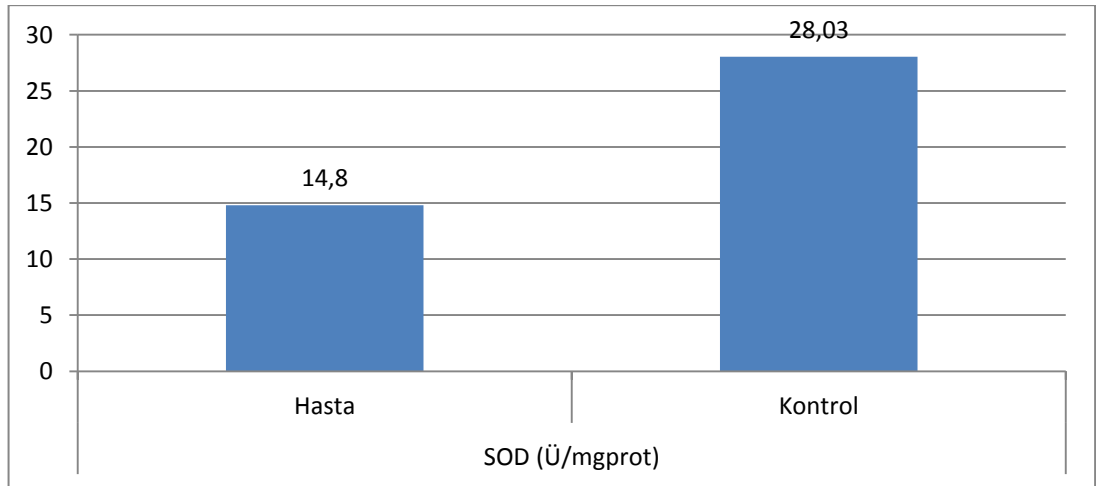
Yukarda Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11’de spektrofotometrik olarak dokuların TNF-alfa, SOD ve antioksidan enzim düzeyleri ve aralarındaki karşılaştırma görülmektedir.

Üreteropelvik bileşke darlığı olan ve olmayan grupların dokularındaki MDA düzeyi Şekil 12’te, SOD düzeyi Şekil 13’te, katalaz düzeyi şekil 14’te, GPx düzeyi Şekil 15’de ve TNF-alfa düzeyi Şekil 16’da ayrıca detaylandırılmıştır.



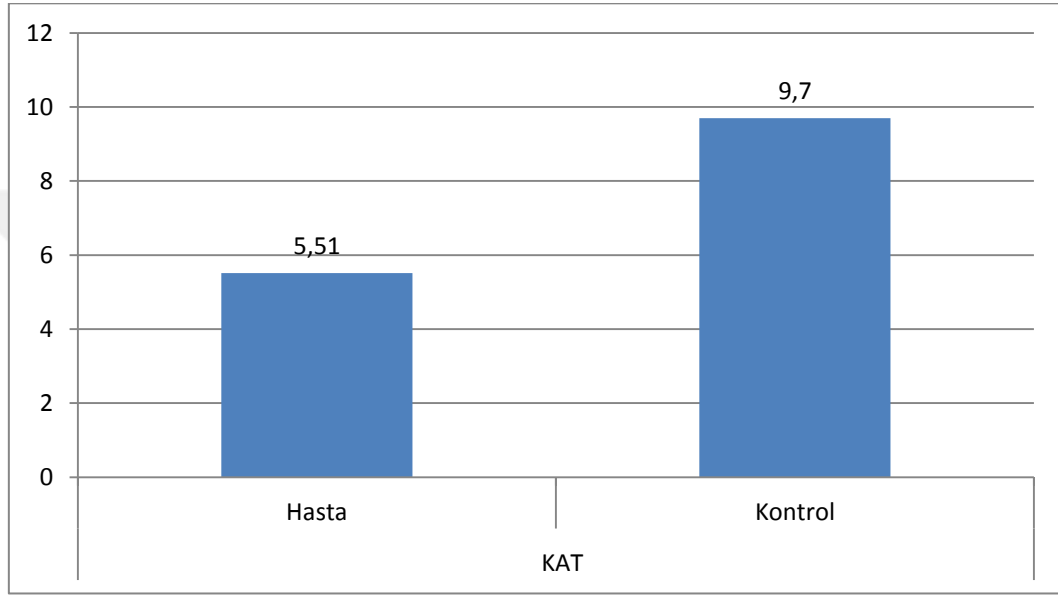
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubu doku MDA seviyeleri

Şekil 12’te ÜPBD olan hasta dokulardaki ve ÜPBD olmayan sağlam dokulardaki MDA düzeyleri görülmektedir. MDA’nın ÜPBD’si olan hasta grubunda dokudaki ortalaması $5,33 \pm 1,45$, ÜPBD’si olmayan kontrol grubunda dokudaki ortalaması $3,38 \pm 0,876$ ’dır. Grafikten de anlaşıldığı gibi MDA düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$).



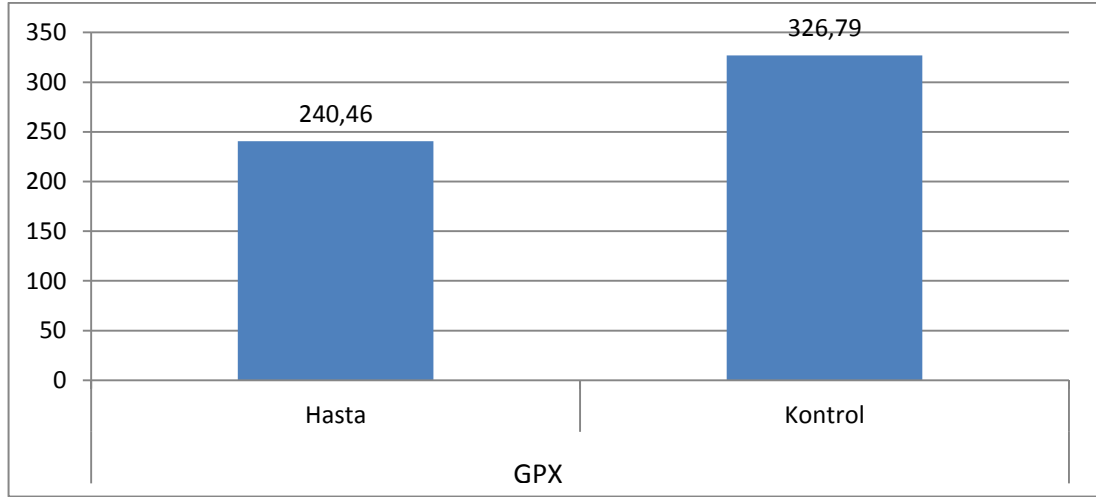
Şekil 13. Hasta ve kontrol grubu doku SOD seviyeleri

Şekil 13'te ÜPBD olan hasta dokularındaki ve ÜPBD olmayan sağlam dokularındaki SOD düzeyleri görülmektedir. SOD'un ÜPBD'si olan hasta grubunda dokudaki ortalaması $14,80 \pm 4,31$, ÜPBD'si olmayan kontrol grubunda dokudaki ortalaması $28,03 \pm 7,68$ 'dir. Grafikten de anlaşıldığı gibi SOD düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir ($p < 0,05$).



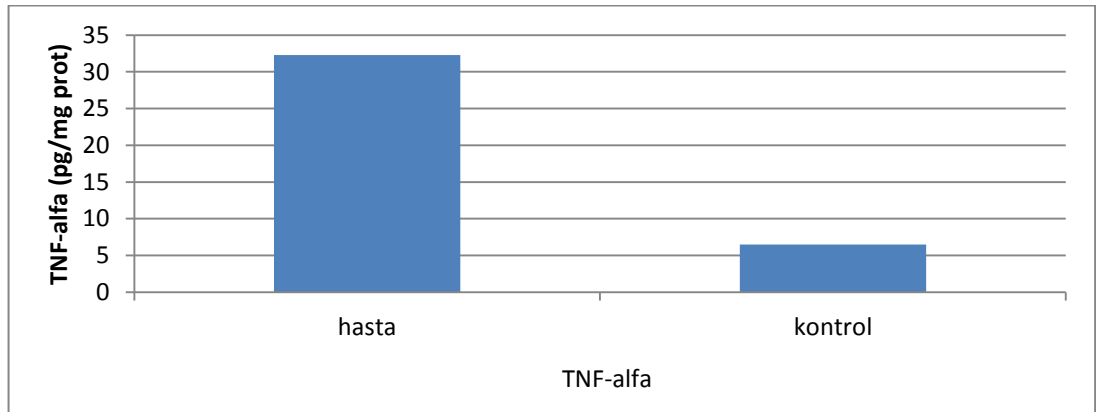
Şekil 14. Hasta ve kontrol grubu doku KAT seviyeleri

Şekil 14'te ÜPBD olan hasta dokularındaki ve ÜPBD olmayan sağlam dokularındaki KAT düzeyleri görülmektedir. KAT'ın ÜPBD'si olan hasta grubunda dokudaki ortalaması $5,51 \pm 3,23$, ÜPBD'si olmayan kontrol grubunda dokudaki ortalaması $9,70 \pm 5,92$ 'dir. Grafikten de anlaşıldığı gibi KAT düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir ($p < 0,05$).



Şekil 15. Hasta ve kontrol grubu doku GPx seviyeleri

Şekil 15’de ÜPBD olan hasta dokularındaki ve ÜPBD olmayan sağlam dokularındaki GPx düzeyleri görülmektedir. GPx’in ÜPBD’si olan hasta grubunda dokudaki ortalaması $240,46 \pm 58,67$, ÜPBD’si olmayan kontrol grubunda dokudaki ortalaması $326,79 \pm 125,98$ ’dir. Grafikten de anlaşıldığı gibi GPx düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede düşük tespit edilmiştir ($p < 0,05$).



Şekil 16. Hasta ve kontrol grubu doku TNF-alfa seviyeleri

Şekil 16’da TNF-alfanın ÜPBD’si olan ve ÜPBD’si olmayan gruplarda dokudaki düzeyleri görülmektedir. Öncelikle TNF-alfa düzeylerinin çalışma grupları arasında non parametrik dağıldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle TNF-alfa seviyelerini değerledirirken non parametrik bir test olan Man Whitney U testi kullanılmıştır. TNF-alfanın ÜPBD’si olan hasta grubunda dokudaki en küçük değeri 9,14, en yüksek değeri 126,64 ve ortalama değeri 32,27 olarak, ÜPBD’si olmayan kontrol grubunda dokudaki en küçük değeri 1,22, en yüksek değeri 35,43 ve ortalama değeri de 6,47 olarak tespit edilmiştir. TNF-alfanın istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 12. Hasta grubu-Pearson korelasyon testi

Correlations							
		DTPA SİNTİGRAFI	MDA	SOD	KAT	GPx	TNF- alfa
DTPA SİNTİGRAFI	R	1	,101	,055	-, 347	-, 317	,009
	P		,594	, 771	,061	,087	,960
	N	30	30	30	30	30	30
MDA	R	, 101	1	-, 282*	-, 149	-, 156	,381**
	P	, 594		,035	, 272	, 250	,004
	N	30	56	56	56	56	56
SOD	R	,055	-,282*	1	, 233	, 611**	-,520**
	P	, 771	,035		,083	,000	,000
	N	30	56	56	56	56	56
KAT	R	-, 347	-, 149	, 233	1	-,009	-, 386**
	P	,061	, 272	,083		, 945	,003
	N	30	56	56	56	56	56
GPx	R	-, 317	-, 156	, 611**	-,009	1	-, 367**
	P	,087	, 250	,000	, 945		,005
	N	30	56	56	56	56	56
TNF-alfa	R	,009	, 381**	-,520**	-,386**	-, 367**	1
	P	, 960	,004	,000	,003	,005	
	N	30	56	56	56	56	56

*Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed).

**Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed). (N:Hasta sayısı P:Anlamlılık R:Korelasyon kat sayısı)

Tablo 12’de ÜPBD’si olan hasta grubu için belirteçlerin birbirleri ile ve hastaların böbrek sintigrafi değerleriyle olan korelasyon grafiği verilmiştir.

Özellikle hastaların böbrek sintigrafi değerlerinin hiçbir belirteçle ilişkisinin olmadığı görüldü. MDA’nın SOD ile negatif bir ilişkisi olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). MDA değeri artarken, SOD değerinin anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Bununla birlikte MDA’nın TNF-alfa ile güçlü bir pozitif ilişkisi olduğu tespit edildi ($p < 0,01$). MDA artarken, TNF-alfanın da istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı izlendi.

SOD’un GPx ile pozitif ilişkisi olduğu, SOD azalırken GPx’in de azaldığı tespit edildi ($p < 0,001$). SOD’un TNF-alfa ile negatif bir ilişkisi olup, SOD azalırken TNF-alfanın arttığı izlendi ($p < 0,001$).

Glutasyon peroksidaz (GPx) ve TNF-alfa seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğu ve GPx azalırken TNF-alfanın arttığı görüldü ($p < 0,01$). TNF-alfanın sintigrafi sonuçları dışında tüm belirteçlerle ilişki kurduğu, buna karşın sintigrafi sonuçlarının hiçbir belirteçle ilişki kurmadığı tespit edildi.

4. TARTIŞMA

Üreteropelvik bileşke darlığı ÜPB'nin doğumsal veya edinsel hastalıklara bağlı daralması sonucu böbrek pelvisindeki idrarın üretere yetersiz akımı olarak tanımlanır. Üriner akımın renal pelvisten üretere serbest bir şekilde sağlanamamasına bağlı olarak pelviste meydana gelen staz hidronefroza ve progresif olarak böbrek parankim atrofisine sebep olur. Günümüzde ÜPBD'yi göstermede altın standart sayabileceğimiz tanı yöntemi mevcut değildir. Teşhis genellikle diüretikli sintigrafi ve ardışık ultrasonografi (böbrek boyutları ve böbreğin anterior posterior çapının değerlendirilmesi) gibi tekrarlanan görüntüleme yöntemleri ile konulmaya çalışılır (159).

Bu nedenle ÜPBD'li hastaların tanı, tedavi ve takibinde kullanılacak yeni yöntemlere, özellikle non invaziv ve spesifik belirteçlere gerek duyulmuştur. Bu alanda yapılan çalışmaların çoğu obstrüksiyonun altta yatan patofizyolojisini anlamaya yönelik doku, serum ve idrar örnekleriyle yapılan çalışmalardır. Bununla birlikte tanı, takip ve tedavide kullanılacak yöntemler konusunda çalışma sayısı daha azdır. Birçok çalışmanın sonucu anlamlı ve umut verici olmasına rağmen, genel kanı daha kapsamlı yeni çalışmalara gerek duyulduğu doğrultusundadır (160, 161).

Üreteropelvik bileşke darlığının patogenezinde ve progresyonunda oksidatif stres mekanizmalarının ve enflamasyonun çok önemli yeri olduğu düşünülmektedir. SOR ve anti oksidanlar arasındaki denge bozulduğu zaman dokuda enflamasyonun da eşlik ettiği bir hücre ölümü ve atrofi süreci başlar. SOR ve enflamasyonun önemli bir üyesi olan TNF-alfa fibrozis, nekroz ve apoptozis gibi birçok mekanizma ile hücre ölümü ve doku atrofisini tetikler. ÜPBD'ye bağlı olarak gelişen hidronefroz sebebiyle hidrostatik basınç artarak böbrek parankim dokusu üzerinde bir gerilim meydana getirir. Bu gerilim epitelyal hücrelerden anjiotensin salınımını artırır. Artan anjiotensin makrofajlar üzerinden TNF-alfa salınımını artırırken, SOR'un da daha fazla oluşmasına sebep olur. Bu süreç apoptozis ve fibrozisi tetikleyerek tübüler atrofiye ve böbrek parankim hücrelerinin ölümüne yol açar. Bu süreç renal fonksiyon kaybına kadar ilerler (162-164).

Bu bilgiler eşliğinde çalışmamızda ÜPBD patyogenezinde oksidan-antioksidan mekanizmaların ve TNF-alfanın rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmalarda oksidatif kapasitenin gösterilmesinde hidrojen peroksit, MDA,

nitrik oksit radikali ve süperoksit radikali gibi ürünler baz alınırken, antioksidan kapasite için antioksidan enzimler (KAT, SOD, GPx), C vitamini, E vitamini, seruloplazmin ve transferrin gibi ürünlerin seviyeleri baz alınmıştır.

Oksidan kapasitenin en önemli göstergesi olan MDA, esterlerin ve çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonundan kaynaklanan son üründür. Dokulardaki fazla serbest radikal üretimi, özellikle hücre membranlarındaki lipidleri etkileyerek lipid peroksidasyonuna yol açar. Ayrıca karbohidratlar, proteinler ve DNA da serbest radikallerin hedefindedirler. Aldehitler serbest radikallerin aksine göreceli olarak kararlıdır, böylelikle hücre içine ve dışına difüze olarak serbest radikalın üretildiği bölgeden uzaktaki hedef bölgelere etki gösterirler. MDA genotoksik mutajenik ve karsinojenik bir bileşiktir (165).

Bu nedenle MDA seviyelerinin ölçümü lipid peroksidasyonu için uygun bir belirteçtir. Fizyolojik ve patolojik koşullara neden olan serbest radikallere yönelik çalışmalarda oksidatif stresin bir biyogöstergesi olarak MDA kullanılmaktadır (166). Bu sebeplerden çalışmamızda oksidan kapasiteyi ölçmek için MDA tercih edilmiştir.

Enzimatik antioksidan olan GPx, SOD ve KAT organizmayı serbest oksijen radikallerine bağlı oluşan doku hasarından korumakla görevlidirler. SOD ve GPx reproduktif organlarda SOR etkilerini önleyen esas enzimler olarak bilinmektedirler. SOD substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanarak süperoksiti hidrojen perokside çeviren bir metalloenzimdir. SOD'un bu reaksiyonu oksidatif strese karşı ilk savunma olarak da bilinmektedir. Süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü başlatıcısıdır. Bu savunma sistemi ile hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altına alınmaktadır. Hepatit, lösemi, müsküler distrofi, respiratuar distres sendromu, iskemi böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, motor nöron ve bazı akciğer hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da önlemektedir. SOD'un ekstraselüler aktivitesi düşüktür, bununla beraber yüksek oksijen kullanan dokularda SOD seviyesi fazladır (167).

Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Katalazın görevi hidrojen peroksidi su ve oksijene ayrıştırmaktır. Katalazın yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu vardır. KAT karaciğer, kan, kemik iliği, mukoz membranlarda ve

böbrekte fazla miktarda bulunmaktadır. KAT'ın bulunduğu hücreyi serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerine karşı koruyucu görevi vardır (168).

Glutasyon peroksidaz enzimi birçok hücrede sitozolde bulunur, kofaktörü selenyumdur. Fonksiyonu; SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini mitokondri ve sitozolde ortadan kaldırmaktır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmakla birlikte, kapasitesi sınırlı bir enzimdir. Glutasyon hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenir. Buna karşın GR enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenir. Böylelikle reaksiyonların devamlılığı sağlanır (169).

Yukarıda da bahsedildiği gibi SOD, KAT ve GPx majör antioksidan enzimler olup, antioksidan kapasiteyi daha doğru şekilde yansıtacağı düşüncesiyle çalışmamızda tercih edilmiştir. Literatürde oksidatif stres ve ÜPBD arasındaki ilişki ile ilgili kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Bu konuda Zhe-Ming Xu ve arkadaşları (170) tarafından yayınlanan çalışmada bir antioksidan madde olan Thioredoxin'in ÜPBD'li hastaların idrar ve serumundaki seviyeleri incelenmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre Thioredoxin seviyesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Yine aynı çalışmada bu antioksidan maddenin hastaların hidronefroz derecesiyle, sintigrafik böbrek fonksiyonları ile ve pelvis A-P çapının şiddetiyle korele olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da Thioredoxin seviyesinin üreteropelvik darlıkların tanı ve takibinde tavsiye edilen bir belirteç olabileceği sonucu çıkarılmıştır.

Bu alanda Manucha ve arkadaşlarının (171) yaptıkları bir çalışmada obstrüktif üropatik hastalarda oksidatif stresin normal bireylere göre iki kat arttığı, buna karşın SOD, KAT ve GPx gibi antioksidan düzeylerinin düştüğü ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da oksidatif stresin artıp, antioksidanların azaldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte yaptığımız korelasyon testinde sintigrafi sonuçları oksidan-antioksidan madde düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Literatürde üreteropelvik darlık patogenezinde TNF alfanın rolü ile ilgi birkaç çalışma olduğu görülmektedir. TNF-alfa, oksidatif stres ile olan ilişkisi sebebiyle çalışmamızda kullanılmıştır. TNF-alfa hücre membranındaki özgül reseptörüne bağlandıktan sonra vasküler hücrelerde fosfolipaz A ve "trombosit aktive eden faktör"

(PAF) sentezini artırarak etki gösterir. Bununla birlikte serbest radikaller, süperoksit (O_2) ve hidroksil (OH) gibi reaktif O_2 deriveleri ve nonradikal hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumu artar. Serbest oksijen radikalleri damar geçirgenliğini arttırarak ödeme yol açarlar. Septik şoktaki akciğer ödemi bu mekanizma ile gerçekleşir. Monosit, fibroblast ve endotel hücreleri gibi TNF-alfa ile stimüle olan hücreler koloni stimüle edici faktörleri salgılarlar. Endotel hücreleri TNF-alfaya çok duyarlıdır. TNF-alfa, endotelde lökosit adhezyon moleküllerini indükler, prokagulan madde sentezini arttırır. C protein sentezini baskılar. Damar düz kasında da TNF-alfa etkisiyle interlökin-1 (IL-1) ve prostaglandin salınımı artar. Dokuların yeniden şekillenmesinde TNF-alfanın etkileri gösterilmiştir. TNF-alfa proteoglikan sentezini inhibe eder, fibroblast ve inflamatuvar dokularda büyüme faktörü etkisi yapar, ayrıca epidermal büyüme faktörü gibi sitokinlerin salınımını ve anjiyogenezi uyarır (172, 173).

Bu konu ile ilgili Koca ve arkadaşlarının (174) intrinsik ÜPBD'nin histopatogeneze yönelik yaptıkları bir araştırmada, 36 ÜPBD'si olan hasta grubu ile 14 ÜPBD'si olmayan kontrol grubunun ÜPB segmentindeki doku TNF-alfa ve Tumor growth faktör beta 3 (TGF β 3) seviyelerini karşılaştırmışlardır. TNF-alfa seviyeleri hasta grubunda ($0,53 \pm 0,84$) kontrol grubuna göre ($0,86 \pm 0,36$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. TGF β 3 seviyeleri hasta grubunda ($1,75 \pm 0,73$) kontrol grubuna ($1,14 \pm 0,66$) göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Shirazi ve arkadaşları (175) tarafından yapılan bir çalışmada, ÜPBD'si olan 31 çocuktan oluşan hasta grubu ile ÜPBD'si olmayan 33 çocuktan oluşan kontrol grubunun idrardaki TNF-alfa seviyeleri karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada hasta grubunun idrarındaki TNF-alfa seviyesi ($80 \pm 26,07$) kontrol grubunun TNF-alfa seviyelerine ($13,90 \pm 5,3$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.

Madsen ve arkadaşları (176) tarafından yapılan bir çalışmada, ratlar üzerinde kronik üreter obstrüksiyonu olan grubun, akut üreter obstrüksiyonu olan grubun ve sağlıklı grubun idrar sitokin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada akut üreter obstrüksiyonu olan grupta idrar IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa ve IL-10 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuşken, kronik üreter darlığı olan grupta sadece idrardaki IL-6 seviyesi sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar incelediğinde Koca ve arkadaşlarının diğerlerinden daha farklı sonuçlara ulaşmış olduğu izlenmektedir. Madsen ve Shirazi'nin çalışmamızın sonuçlarına paralel sonuçlara ulaşmış olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde ÜPBD üzerine oksidatif stres ve TNF-alfa ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte konu ile alakalı olarak üriner sistem ile ilgili birçok çalışma mevcuttur.

Pirinççi ve ark. (177) tarafından yapılan bir çalışmada RCC tanısı almış 37 erkek hasta grubunun ve RCC tanısı olmayan 36 erkek kontrol grubunun serumunda bazı oksidatif stres parametreleri incelenmiştir. Bu çalışmada serum prolidaz aktivitesi ve MDA seviyeleri böbrek kanserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş iken, SOD, GPx ve glutatyon seviyeleri anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir. Böylelikle böbrek kanseri azalmış antioksidan seviyeleri ile beraber artan oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir.

Yang ve arkadaşları (178) tarafından yapılan bir çalışmada, böbrek adenokarsinom hücrelerinde SOD, KAT ve GPx seviyelerinin sağlıklı insan böbrek proksimal tübüler epitel hücrelerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Geçit ve arkadaşları (179) tarafından yapılan bir çalışmada mesane tümörleri ile oksidan-antioksidan sistem arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada serum GR, GPx ve SOD gibi antioksidanlar mesane tümörlü hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiş iken, prolidaz, nitrik oksit ve MDA gibi oksidan seviyeleri ise mesane tümörlerinde kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Böylelikle mesane kanseri artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidanlar ile ilişkilendirilmiştir.

Prostat kanseri ve benign prostat hipertrofisi olan hastalarda antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı ya da değişmediği bildirilmiştir. Malign ya da benign dokudan prostatik epitelyal kültürlerin antioksidan enzim aktivitelerinde farklılık tespit edilmemiştir (180). Diğer taraftan tümör hücrelerinde SOD, GPx ve KAT aktivitesinin düşük ya da hemen hemen hiç olmadığı bilinmektedir (181). Dolaşımdaki gerekli antioksidanların düşük düzeylerinin kanser riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (182). Bu bulgulara göre, benign prostat hiperplazili hastalarla, prostat kanserli hastalar karşılaştırıldığında lipid peroksidasyon indeksi MDA ile, eşlik eden antioksidan savunma sistemindeki değişikliklerin ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmalara paralel olarak birçok çalışmada priapizm gelişen hastalardaki takip eden erektil disfonksiyona birincil olarak artmış oksidatif stres belirteçlerinin ve protein yıkım yollarının aktive olmasının sebep olduğu gösterilmiştir (183).

Yine semen parametrelerine yönelik yapılan bir çalışmada Murawski ve ark. (184) tarafından seminal plazmadaki SOD aktivitesi ile semen kalitesi, sperm, konsantrasyonu ve motilite arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber oligoastenozoospermik hastalarda SOD aktivitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Literatürde renal skarla ilgili hem tanı hem de tedaviye yönelik yapılan bazı çalışmalara rastlanmaktadır. Bu çalışmalardan Matsumoto ve ark. (185) tarafından ratlarda yapılan çalışmada renal skarın süperoksit üretimindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ratların SOD ile tedavi edilmesi sonrası renal skar oluşumunun önlenileceği saptanmıştır.

Son zamanlarda Sadeghi ve ark. (186) tarafından, ratlarda antioksidan olan vitamin E ve allopurinol tedavisinin piyelonefritte renal skar oluşumunu önleyebileceği gösterilmiştir. Renal skar oluşumunda oksidatif stresin rol aldığını ve antioksidan tedavilerle renal skar sıklığının ve progresyonunun azaltılabileceği tespit edilmiştir.

Oksidatif stresin genito-üriner sistem hastalıkları dışında birçok hastalıktan da sorumlu olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres birçok nörodejeneratif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda azalmış antioksidan enzim aktiviteleri ve lipid oluşumunun hastaların beyinde plak oluşumuna neden olarak Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda oksidatif stres belirteçlerinin Alzheimer hastalarının beyin omurilik sıvısında ve beyin dokusunda anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Nöronal hücrelerde SOR üretimi bazı glikoz ve glutamat taşıyıcılarının, Na⁺/K⁺ ATPaz pompasının, iyon transportunun ve membran proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına yol açarak, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşmasına neden olur. Özellikle substantia nigrada MDA ve hidroksinonenal gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin yoğunluğunun artmasının Parkinson hastalığının oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca oksidatif stresin Down sendromunun temel biyolojik yapısına katıldığı

düşünülmektedir. Serbest radikallerin metabolizmadaki dengesizliğinin Down sendromu fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (187).

Oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde de önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Oksidasyon, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) makrofajlar tarafından alımını indükler. Ayrıca oksidasyon süreci proinflatuar etkileri olan lipidleri okside edebilir. Yapılan çalışmalarda LDL'nin dışında kan damarları duvarında bulunan diğer lipidlerin ve lipoproteinlerin inflamasyon ve ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir (187).

Deneyssel ve klinik çalışmalarda atriyal fibrilasyon ve kalbin elektriksel ritminin patogeneğinde oksidatif stresin rol oynadığı gösterilmiştir. NO sentezinin artmasının toksik etkileri olduğu bilinmektedir. NO, oksijen radikallerinden süperoksit anyonu ile reaksiyona girip daha reaktif olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit özellikle proteinlerdeki tirozil, sisteinil ve triptofan halkalarının nitritlenmesine sebep olmaktadır. NO ekspresyonunda artış makro ve mikro damar hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (188).

Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması, DNA gibi tüm temel biyolojik bileşiklerin zarar görmesine, membran lipidleri ve hücre ölümünün oluşmasına yol açabilir. Yapılan çalışmalarda kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelere göre daha fazla miktarda reaktif oksijen türü ile karakterize olduğu ve reaktif oksijenli türlerin kanser fenotipinin korunmasından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Onkogenler için SOR uyarıcı olarak tanımlanmıştır (189). SOR, DNA'ya, hücre membran proteinlerine, lipid ve lipoproteine büyük ölçüde zarar verir. Oksidatif hasar neticesinde oluşan MDA, DNA yapısındaki bazlarla reaksiyona girerek mutajenik etki yapar. Hidroksil radikalleri DNA bazları üzerinde oksidatif hasara veya zincirlerin kopmasına sebep olur. Hidroksilin DNA bazlarıyla etkileşmesi de kanser oluşumuna yol açabilir (188).

Yapılan çalışmalarda oksidatif türler ve antioksidanlar arasındaki denge ile astım, alerjik rinit ve kronik inflamasyon oluşumu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Hidroksil radikallerinin, süperoksit radikal anyonlarının ve peroksitlerin oluşumunun artması solunum yolu mukozasında birçok değişikliğe neden olur. Lipid peroksidasyonu, solunum yollarında mukozal duyarlılık ve sekresyonda artışa, bunun yanında vasküler permeabilitede artışa yol açar. Temelde oksidatif stres, araşidonik

asit metabolizmasını bozarak solunum yolu ve sistemik inflamasyon oluşumuna neden olur. Oksidatif stresin astım riskini arttırdığı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (190).

Romatoid artrit patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon fagositik hücreleri aktive ederek sinoviyal inflamatuvar proliferatif cevabı artırır. Tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon döngüleri sinovyal perfüzyondaki değişikliklerle ilişkilidir. Hipoksi faktör-1 α ve nükleer faktör-k-B gibi faktörleri tetikleyebilir. Bu iki faktör hücrel oksijenasyon ve sitokin stimülasyonundaki değişiklikleri organize eder. Bu faktörlerdeki artışın neticesinde sinoviyal inflamasyon artar (191, 192).

Çalışmamızda, son yıllarda bir çok hastalıkla ilişkisi bulunan ve yoğun şekilde araştırmalara konu olan oksidan-antioksidan mekanizmalarının ve TNF- α 'nın üreteropelvik bileşke darlıklarının fizyopatolojisindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada kan, idrar ve doku üzerinde incelemeler yapılarak, ÜPBD'nin fizyopatolojisinde rol alan faktörler araştırılmıştır. Bununla beraber bu alanda tanı ve özellikle de takipte kullanılacak biyobelirteçlere yönelik yeterli literatür çalışmasına rastlanmamaktadır. Bu alanda yapılan çalışmaların yeterli olmaması ve çalışmamızın direkt insan ÜPB dokularında yapılmış olması sebebiyle çalışmamız ayrı bir önem arz etmektedir. Toplamda 56 bireyden oluşan çalışma topluluğunda yaptığımız incelemelerde MDA'nın hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$). Manucha ve ark. (171) da yaptıkları benzer çalışmada oksidatif stres belirteçlerini hasta grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat yüksek tespit ederek, bizim çalışmamıza paralel sonuçlar elde etmişlerdir. Yine üriner sistem kanserleri ile ilgili olarak Pirinççi ve ark. (177) böbrek tümörlü hasta dokularında, Geçit ve ark. (179) ise mesane tümörlü hasta dokularında MDA'yı sağlıklı normal dokulara göre daha yüksek seviyede tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar MDA'nın mutajenik ve karsinojenik özellikte olduğunu destekler niteliktedir.

Yaptığımız çalışmada oksidanlara karşı en önemli enzimatik savunma sistemini oluşturan SOD, KAT ve GPx enzim düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir ($p<0,01$). Bu alanda bizim çalışmamıza benzer şekilde yapılmış olan Manucha ve arkadaşlarının

(171) çalışmasında, SOD, KAT ve GPx seviyeleri ÜPBD'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiş olup, bu çalışmanın sonuçlarının bizim çalışmamızla örtüştüğü görülmektedir. Çalışmamızı bu alanda üriner sistemle ilgili diğer hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda; Pirinççi ve ark. (177) böbrek tümörlü hasta dokularında, Geçit ve ark. (179) ise mesane tümörlü hasta dokularında yaptıkları çalışmalarda, SOD, KAT ve GPx seviyelerini normal sağlıklı dokulara göre daha düşük olarak tespit etmişlerdir. Murowski ve arkadaşlarının (184) da oligoastenozoospermili hastalarda SOD seviyesini daha düşük tespit ettikleri görülmektedir. Bütün bu çalışmalara zıt nitelikte böbrek adenokanser hücrelerinde SOD, KAT ve GPx düzeylerinin daha yüksek tespit edildiği görülmektedir (178).

Çalışmamızda TNF-alfa seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızı ÜPBD'lerde TNF-alfa ile ilgili yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırdığımızda, Shirazi ve arkadaşlarının (175) bizimle aynı doğrultuda sonuçlar elde ettiği, Madsen ve arkadaşlarının (176) ise TNF-alfa seviyelerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir değişiklik tespit etmediği izlenmiştir. Bu alanda bizim çalışmamızın sonuçlarına zıt olacak şekilde Koca ve arkadaşlarının (174) ÜPBD olan hasta dokularında TNF-alfayı sağlıklı dokulara göre daha düşük tespit ettikleri görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçları ile ilgili yaptığımız Pearson korelasyon grafiğinde TNF-alfa ve anti oksidan enzimler (SOD, KAT ve GPx) arasında negatif bir korelasyon olduğu, TNF-alfa ve oksidan olan MDA arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda güçlü bir oksidan olan MDA ve antioksidan savunmanın temeli sayılan SOD arasında da negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bununla birlikte hastaların sintigrafi sonuçları ile çalışmamızdaki hiçbir parametre arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, üreteropelvik bileşke darlıklarının fizyopatolojisinde oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaların rolü olabileceği sonucuna varılmıştır. Burdan yola çıkarak antioksidanların üretero pelvik bileşke darlıklarının önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bununla ilgili daha kesin ve sağlıklı sonuçların elde edilebilmesi için daha kapsamlı ve daha fazla sayıda randomize çalışmanın yapılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Moore KL, Agur AMR. Essential Clinical Anatomy. 3rd Ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 174-180.
2. Yıldırım M, Turgut HB, Peker T. Böbrekler ve karın arka duvarı. Klinik Anatomi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1998: 385-398.
3. Odar İV. Ürogenital sistem. In: Anatomi Ders Kitabı, Ankara: Salmanlar Ofseti, 1984: 229-277.
4. Başaklar AC. Böbrek ve üreterin konjenital malformasyonları. Bebek ve Çocukların Cerrahi Ve Ürolojik Hastalıkları. Başaklar AC (eds). Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 1199-1257.
5. Carr MC, El-Ghoneimi A. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC (eds). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 3359-3382.
6. Carr MC. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. Campbell's Urology. 8th ed. Walsh PC, Retik AB (eds). London: WB Saunders, 2002: 1995-2006.
7. Anderson JK, Cadeddu JA. Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys and ureters. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, (eds). Campbell Walsh Urology. 10th Ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012: 3-32.
8. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. In: Anafarta K, editor. Temel Üroloji. 4 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2011: 1-21.
9. Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, (eds). Pediatric Surgery, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 144-148.
10. Mass R, Elfering S, Glaser T. Deficient out-growth of the limb deformity. Dev Dyn 1994: 199-214.
11. Polat S. Ürogenital sistem. Dalçık H, Yıldırım M (Çev. ed). s.243-284. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009:243-284.

12. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, Mc Aninch JW, (Eds). Smith's General Urology. 17th Ed., The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008: 1-16.
13. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9th ed. Stamford: Appleton & Lange, 1998: 359-373.
14. Despopoulos A, Silbernagl S. Color Atlas of Physiology. 5th Ed. Stuttgart: Thieme, 2003: 148-249.
15. Trompetor R. Renal physiology and renal failure. Thomas DFM, Duffy PG, Rickwood AMK (eds). Essentials of Paediatric Urology. 2nd Ed., London: Informa UK Ltd, 2008: 15-24.
16. Carlström M. Development of salt-sensitive hypertension in hydronephrosis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 324. Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala 2008: 1-77.
17. Guyton AC, Hall JE (Çev. Çavuşoğlu H) s.280-282. Tıbbi Fizyoloji. 10. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2001.
18. Simsek F, Tinay İ. Çocuklarda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonları. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (eds). Temel Üroloji, 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2011: 346-350.
19. Kogan BA. Üreter ve üreteropelvik bileşke hastalıkları. Tanagho EA, McAninch JW. Smith (eds). Genel Üroloji. 17. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 559-573.
20. Meredith F. Campbell, Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Campbell Walsh Urology. 9th edn. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2007.
21. Longrigg N. Minor Calyces as Primary Pacemaker Sites for Ureteral Activity in Man. Lancet 1975; 14: 253-254.
22. Morita T, Ishizuka G, Tsuchida S. Initiation and propagation of stimulus from the renal pelvic pacemaker in pig kidney. Invest Urol 1981; 19(3):157-160.
23. Kiil F. The Function of the ureter and renal pelvis. Philadelphia: WB Saunders, 1957.

24. Ross JA, Edmond P, Kirkland IS. Behaviour of the human ureter in health and disease. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1972.
25. Weiss RM. The ureter. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds). Adult and Pediatric Urology. 4th Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 999-1022.
26. McGuire EJ. Physiology of the lower urinary tract. Am J Kidney Dis 1983; 2(4): 4028-4030.
27. Zimskind PD, Davis DM, Decaestecker JE. Effects of bladder filling on ureteral Dynamics. J Urol 1969; 102(6): 693-696.
28. Rosen DI, Constantinou CE, Sands JP, Govan DE. Dynamics of the upper urinary tract: effects of changes in bladder pressure on ureteral peristalsis. J Urol 1971; 106(2): 209-213.
29. Fredericks CM, Anderson GF, Pierce JM. Electrical and mechanical responses of intact canine ureter to elevated intravesical pressure. Invest Urol 1972; (9): 496-500.
30. Guyton CA. Tıbbi Fizyoloji. 7. Baskı, İstanbul: Merk Yayıncılık, 1987; 2: 649-664.
31. 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 Urolog 1987; 137(1): 132-135.
32. Santicioli P, Maggi CA. Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. Pharmacol Rev 1998; 50(4): 683-722.
33. Ankem MK, Jerde TJ, Wilkinson ER, Nakada SY. Third prize: Prostaglandin E(2)-3 receptor is involved in ureteral contractility in obstruction. J Endourol 2005; 19: 1088-1091.
34. Jerde TJ, Saban R, Bjorling DE, Steinberg H, Nakada SY. Distribution of neuropeptides, histamine content, and inflammatory cells in the ureter. Urology 2000; 56: 173-178.
35. Kaplon DM. Ureteral physiology and pharmacology. Practical Urology: essential principles and practice essential principles and practice. Christopher R. Chapple,

William D (eds). Steers and SpringerLink (Online service), London: Springer-Verlag London Limited, 2011: 1-2.

36. Koff SA. Neonatal management of unilateral hydronephrosis. Role for delayed intervention. *Urol Clin North Am* 1998; 25(2): 181–186.
37. Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, Borer JG, Diamond DA, Bauer SB, et al. Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. *Kidney Int* 2006; 69(1): 137-143.
38. Matsumoto F, Shimada K, Harada Y, Naitoh Y. Split renal function does not change after successful treatment in children with primary vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2003; 92(9): 1006-1008.
39. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, Chen HW, Chao AS, Chang SD. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J Reprod Med* 2002; 47: 27-32.
40. Duong HP, Piepsz A, Collier F, Khelif K, Christophe C, Cassart M, et al. Predicting the clinical outcome of antenatally detected unilateral pelviureteric junction stenosis. *Urology* 2013; 82: 691-696.
41. Morin L, Cendron M, Crombleholme TM, Garmel SH, Klauber GT, D'Alton ME. Minimal hydronephrosis in the fetus: Clinical significance and implications for management. *J Urol* 1996; 155: 2047-2049.
42. Lous R K, Andrew CN, Alan WP, Craig AP. Management of upper urinary tract obstruction. Nakada SY (ed). *Campbell-Walsh Urology*. 10 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012: 1112-1140.
43. Önen A. Üreteropelvik bileşke darlığı. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2016; 30: 55-79.
44. Östling K. The genesis of hydronephrosis: Particularly with regard to the changes at the ureteropelvic junction. *Acta Chir Scand* 1942; 86(72):10-102.
45. Houben CH, Wischermann A, Borner G, Slany E. Outcome analysis of pyeloplasty in infants. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 189-193.

46. Cohen B, Goldman SM, Kopilnick M, Khurana AV, Salik JO. Ureteropelvic junction obstruction: Its occurrence in 3 members of a single family. J Urol 1978; 120(3): 361-364.
47. Das S, Amar AD. Ureteropelvic junction obstruction with associated renal anomalies. J Urol 1984; 131(5): 872-874.
48. Stenberg A, Olsen L, Engstrand U, Persson AE. Pressure and flow measurements in the partially obstructed ureter of the rat. Scand J Urol Nephrol 1988; 22: 279-288.
49. Karakuş SC. Tek Taraflı Üreteropelvik Darlık Oluşturulan Sıçanlarda Enalapril'in Renal Rezistif İndeks, İdrar Elektrolitleri ve Böbrek Dokusu TGF β -1 Düzeylerine Etkisi. Uzmanlık Tezi: Ankara: Gazi Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, 2008.
50. Chevalier RL, Sturgill BC, Jones CE, Kaiser DL. Morphologic correlates of renal growth arrest in neonatal partial ureteral obstruction. Pediatr Res 1987; 21: 338-346.
51. Peters CA. Lower urinary tract obstruction: clinical and experimental aspects. Br J Urol 1998; 81: 22-25.
52. Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1997; 157: 1963.
53. Yoon JY, Kim JC, Hwang TK, Yoon MS, Park YH. Collagen studies for pediatric ureteropelvic junction obstruction. Urology 1998; 52(3): 494-497.
54. Kajbafzadeh AM, Payabvash S, Salmasi AH. Smooth muscle cell apoptosis and defective neural development in congenital ureteropelvic junction obstruction. J Urol 2006; 176: 718.
55. Anderson KR, Weiss RM. Physiology and evaluation of ureteropelvic junction obstruction. J Endourol 1996; 10: 87-90.
56. Salem YH, Majd M, Gil H. Outcome analysis of pediatric pyeloplasty as a function of patient age, presentation and differential renal function. J Urolog 1995; 154: 1889.
57. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM. Renal transplant pyelocaliectasis: role of duplex doppler us in evaluation. Radiolog 1991; 179: 425-428.

58. González R, Schimke CM. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1505-1518.
59. McAleer IM, Kaplan GW, LoSasso BE. Congenital urinary tract anomalies in pediatric renal trauma patients. *J Urol* 2002; 168: 1808-1810.
60. de Waard D, Dik P, Lilien MR. Hypertension is an indication for surgery in children with ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2008; 179: 1976-1979.
61. Kogan BA. Disorders of the ureter & ureteropelvic junction. *Smith's General Urology*. Emil AT, Jack W (eds). McAninch and Ebrary Inc. New York: McGrawHill, 2008; 11: 756-757.
62. Ulman İ. Çocukda hidronefroz ve üriner obstrüksiyon. *Türkiye Klinikleri, J Pediatr Sci* 2005; 1: 1-4.
63. Grignon A, Filiatrault D, Homsy Y. Ureteropelvic junction stenosis: antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation, and follow-up. *Radiology* 1986; 160: 649-651.
64. Bayram Y. Tek Taraflı Üreteroplevik Darlıklı Hastalarda Prognostik Belirteçler. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2011.
65. Thomas DF. Prenatal diagnosis: what do we know of long-term outcomes? *J Pediatr Urol* 2010; 6(3): 204-211.
66. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010; 6(3): 212-231.
67. Emre S, Topaloglu R, Kavukçu S, Gündüz Z, Akil İ, Yavaşcan Ö, et al. Çocuk Nefroloji derneği CAKUT çalışma grubu antenatal hidronefroz tanılı bebeklerde izlem kılavuzu, <http://cocuknefroloji.org/images/cankut-klavuz.pdf>.
68. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, et al. Guidelines on Pediatric Urology. European Society for Paediatric Urology, 2008: 1-78 <http://www.cocukuroloji.org.tr/guideline.pdf> Erişim Tarihi 22.12.2019

69. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 118: 586-590.
70. Mouriquand P. Congenital anomalies of the pyeloureteral junction and the ureter. O'Neill, Rowe M (eds), *Pediatric Surgery*. 5th ed. Mosby-Year Book, St Louis, 1998: 159-160.
71. Ebel KD. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 630-635.
72. Basaklar AC. Konjenital ureteropelvik tikaniklik, Basaklar AC (ed). *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Urolojik Hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2001; 1259-1287.
73. Timberlake MD, Herndon CDA. Mild to moderate postnatal hydronephrosis - grading systems and management. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 649-656.
74. Koff SA, Peller PA, Young DC, Pollifrone DL. The assessment of obstruction in the newborn with unilateral hydronephrosis by measuring the size of the opposite kidney. *J Urol* 1994; 152: 596-599.
75. Brandell RA, Brock JW, Hamilton BD, Cartwright PC, Snow BW. Unilateral hydronephrosis in infants: are measurements of contralateral renal length useful? *J Urol* 1996; 156: 188-189.
76. Passerotti CC, Kalish LA, Chow J, Passerotti AM, Recabal P, Cendron M, et al. The predictive value of the first postnatal ultrasound in children with antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2011; 7(2): 128-136.
77. 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* 2007; 3(3): 2005-2009.
78. Önen A. Treatment and outcome of prenatally detected newborn hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2007; 3(6): 469-676.
79. Önen A. Neonatal Hidronefrozlar. Önen A (ed): *Çocuk Cerrahisi ve Çocuk Ürolojisi*. İstanbul: Nobel Kitabevi 2006: 345-366.

80. Wiener JS, O'Hara SM. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis. *The Journal of Urology* 2002; 168: 18269.
81. Montero M, Fontanillo M, del Campo V, Pais E, Vela D, Outomuro J, et al. Prognostic value of the ultrasound and diuretic renogram in the evolution of ureteropelvic junction obstruction. *Cirugia Pediatrica: Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica* 2008; 21(2): 62-69.
82. Fung LCT, Lakshmanan Y. Anomalies of the renal collecting system: Ureteropelvic junction obstruction (pyelocalyctasis) and infundibular stenosis. Belman AB, King LR, Kramer SA (eds). *Clinical Pediatric Medicine*. 4th ed. UK: Martin Dunitz, 2002: 559-620.
83. Koff SA, Peller PA. Diagnostic criteria for assessing obstruction in the newborn with unilateral hydronephrosis using the renal growth-renal function chart. *J Urol* 1995; 154: 662-666.
84. Türk IA, Davis JW, Winkelmann B, Deger S, Richter F, Fabrizio MD, et al. Laparoscopic dismembered pyeloplasty-the method of choice in the presence of an enlarged renal pelvis and crossing vessels. *Eur Urolog* 2002; 42(3): 268-275.
85. Khanna PC, Karnik ND, Jankharia BG, Merchant SA, Joshi AR, Kukreja KU. Magnetic Resonance Urography (MRU) Versus Intravenous Urography (IVU) in Obstructive Uropathy: A Prospective Study of 30 Cases. *J Assoc Physicians India* 2005; 53 527-534.
86. Shokeir AA, El-Diasty T, Eassa W. Diagnosis of noncalcareous hydronephrosis: role of magnetic resonance urography and noncontrast computed tomography. *Urology* 2004; 63: 225-228.
87. Elmore J, Kirsch AJ. Assesment of renal obstuctive disorders: ultrasound, nucleer medicine and magnetic resonance imaging. Docimo SG, Canning DA, Khoury AE, (eds). *Kelalis-King-Belman Textbook Clinical Pediatric Urology*. Informa, 2007: 447–460.
88. Kass EJ, Fink-Bennett D. Contemporary techniques for the radioisotopic evaluation of the dilated urinary tract. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 273-289.

89. Treves ST, Harmon WE, Packard AB, Kuruc A. Kidneys. Treves ST (eds). Pediatric Nuclear Medicine 3rd ed. Springer, 2007: 239-285.
90. Lima MC, de Lima ML, Pepe CF, Etchebehere EC, Santos AO, Amorim BJ, et al. Technetium-99m-L, Lethylenedicysteine is more effective than technetium-99m diethylenetriamine pentaacetic acid for excluding obstruction in patients with pyelocalicinal dilation. Urology 2010; 76(2): 283-288.
91. O'Reilly P, Aurell M, Britton K, Kletter K, Rosenthal L, Testa T. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. J Nucl Med 1996; 37(11): 1872-1876.
92. Mandell GA, Cooper JA, Leonard JC, Majd M, Miller JH, Parisi MT, Sfakianakis GN. Procedure guideline for diuretic renography in children. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1997; 38(10): 1647-1650.
93. Sfakianakis GN, Vonorta K, Zilleruelo G, Jaffe D, Georgiou M. Scintigraphy in acquired renal disorders. Nuclear Medicine Annual 1992. New York: Raven Press, 1992; 157-224.
94. Kass EJ. Pyeloplasti. Graham SD (ed). Glenn Ürolojik Cerrahi. 7 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2011: 647-649.
95. Güngör F, Gökçora N, Alan N, Dirlik A, Erbaş B, Ergün E, et al. Çocuklarda standart ve diüretik dinamik renal sintigrafi protokolü. Turk J Nucl Med 2001; 10: 153-159.
96. O'Reilly PH. Obstructive uropathy. Q J Nucl Med 2002; 46(4): 295-303.
97. Whitaker R. Diagnosis of obstruction in dilated ureters. Ann Royal College Surgeons Eng 1973; 53(3):153.
98. Whitaker RH. Methods of assessing obstruction in dilated ureters. Br J Urol 1973; 45: 15-22.
99. Yang SP, Woolf AS, Yuan HT, Scott RJ, Risdon RA, O'Hare MJ, Winyard PJ. Potential biological role of transforming growth factorbeta1 in human congenital kidney malformations. Am J Pathol 2000; 157: 1633-1647.

- 100.** Chung KH, Chevalier RL. Arrested development of the neonatal kidney following chronic ureteral obstruction. *J Urol* 1996; 155: 1139-44.
- 101.** Tataranni G, Farinelli R, Zavagli G, Logallo G, Farinelli A. Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: the value of enzymuria and microproteinuria. *J Urol* 1987;138(1): 24-27.
- 102.** Zanardo V, Da Riolo R, Faggian D, Plebani M, Largajolli G, Zacchello G. Urinary beta-2-microglobulin excretion in prematures with respiratory distress syndrome. *Child Nephrology and Urology* 1990; 10(3): 135-138.
- 103.** Huland H, Gonnermann D, Werner B, Possin U. A new test to predict reversibility of hydronephrotic atrophy after stable partial unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1988; 140(6):1591-1594.
- 104.** Santos TEJ, Gonçalves RP, Barbosa MC. Monocyte chemoattractant protein-1: A potential biomarker of renal lesion and its relation with oxidative status in sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis* 2015; 54(3): 297-301.
- 105.** Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, Ranieri E, Monno R, Leggio A, et al. 'Mcp-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 182-192.
- 106.** Waanders F, Timmeren MM, Stegeman CA. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol* 2010; 220: 7–16.
- 107.** Han WK, Bailly V, Abichandani R. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.
- 108.** Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. Kim-1 and Ngal: New markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 579-586.
- 109.** Tan BJ, Smith AD. Ureteropelvic Junction Obstruction Repair: When, How, What? *Curr Op Urol* 2004; 4: 55-59.
- 110.** Tekgül S, Riedmiller H, Dogan H. Dilation of the upper urinary tract ureteropelvic junction and ureterovesical junction obstruction. *Eur Soc Paediat Urol* 2009; 1224: 12-16.

111. Moslehi J, Herndon CD, McKenna PH. Posterior urethral valves presented at birth despite normal prenatal ultrasound scans. *Urolog* 2001; 57: 1178.
112. Roth CC, Hubanks JM, Bright BC. Occurrence of urinary tract infection in children with significant upper urinary tract obstruction. *Urolog* 2009; 73: 74-78.
113. Gupta DK, Chandrasekharam VV, Srinivas M, Bajpai M. Percutaneous nephrostomy in children with ureteropelvic junction obstruction and poor renal function. *Urolog* 2001; 57: 547-550.
114. Poulakis V, Witzsch U, Schultheiss D, Rathert P, Becht E. History of ureteropelvic junction obstruction repair (pyeloplasty). From Trendelenburg (1886) to the present. *Der Urologe Ausg A* 2004; 43(12): 1544-1559.
115. Hibi H, Ohori T, Taki T, Yamada Y, Honda N. Long-Term Results of Endoureterotomy Using a Holmium Laser. *Int J Urol* 2007; 14, 872-874.
116. Soroush M, Bagley DH. Ureteroscopic Retrograde Endopyelotomy. *Techniques in Urology* 1998; 4: 77-82.
117. Tekgül S, İnci K, Aslan G. Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonu. Öztürk B, (ed). *Üroloji Masaüstü Başvuru Kitabı*. İris, 2013: 185-191.
118. Ramani AP. Laparoscopic Pyeloplasty. Novick AC (ed). *Operative Urology at the Cleveland Clinic*: Humana Press, 2008: 16175.
119. Jacobs BL, Kaufman SR, Morgenstern H. Trends in the treatment of adults with ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol* 2013; 27: 355.
120. Bansal P, Gupta A, Mongha R. Laparoscopic versus open pyeloplasty: Comparison of two surgical approaches-a single centre experience of three years. *J Minimal Access Surgery* 2008; 4: 76.
121. Braga LHP, Pace K, DeMaria J. Systematic review and meta-analysis of robotic-assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with ureteropelvic junction obstruction: effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. *Eur Urolog* 2009; 56: 848-850.

122. Rassweiler JJ, Subotic S, Feist-Schwenk M. Minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction: long-term experience with an algorithm for laser endopyelotomy and laparoscopic retroperitoneal pyeloplasty. *J Urolog* 2000; 177: 1000-1002.
123. Dimarco DS, Gettman MT, McGee SM. First prize: longterm success of antegrade endopyelotomy compared with pyeloplasty at a single institution. *J Endourol* 2006; 20: 707-710.
124. Van Cangh PJ, Wilmart JF, Opsomer RJ. Long-term results and late recurrence after endoureteropyelotomy: a critical analysis of prognostic factors. *J Urolog* 1994; 151: 934.
125. Şimşek F, Tınay İ. Çocuklarda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonları. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (eds). *Temel Üroloji*, 4. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 2011: 346-351.
126. Sheu JC, Koh CC, Chang PY, Wang NL, Tsai JD, Tsai TC. Ureteropelvic junction obstruction in children: 10 years' experience in one institution. *Pediatric Surgery International* 2006; 22(6): 519-523.
127. Percival M. Antioxidants. *Clin Nutr Insign* 1998; 10: 1-4.
128. Schoneich C. Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach. *Exp Geronto* 1999; 34: 19-22.
129. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietray antioxidants, redox status and disease: Is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep* 2004; 9: 145-52.
130. Song O. Oxidative Stress: A theoretical model or biological reality? *Biologies* 2004; 327: 649-662.
131. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford Universty Press, 2007.
132. Wickens AP. Ageing and free radical theory. *Respiration Physiology* 2001; 128: 379–391.

133. Antioxidants: <http://lilywell.com/free-radicals-antioxidants/> Erişim Tarihi 20.12. 2019.
134. Cheseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993; 49(3): 481-493.
135. Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ, Valko M. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. Trends Pharmacolog Sci 2017; 38, 7: 592-607.
136. Ekici L, Sağdıç O, Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu. GIDA 2008; 33: 5, 251-260.
137. Oyewole AO, Birch-Machin MA. Mitochondria-targeted antioxidants. FASEB J 2015; 12: 4766-4771.
138. Nimse SB, Pal D, Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. Rsc Advances 2015; 5: 35, 27986-8006.
139. Karabulut H, Gülay MŞ, Serbest Radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2016; 4: 1.
140. Kasnak C, Palamutoğlu R. Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology 2015: 3: 226-234.
141. Süleyman H, Gül V, Erhan E, Oksidatif stres ve doku hasarı. Erzincan Tıp Dergisi 2018; 1: 1-4.
142. Sezer K, Keskin M. Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. FÜ Sağ Bil Vet Dergisi 2014; 28: 49-56.
143. Góth L, Rass P, Páy A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. Molecular Diagnosis 2004; 8: 141-149.
144. Ighodaro O, Akinloye O. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX). Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria J Med 2018; 54: 287-293.

145. Kilic M, Ada AO, Oğuztüzün S, Demirağ F, Celik S, Bıçakçioğlu P, Işcan M. Polymorphisms and protein expressions of glutathione s-transferase M1 and T1 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017; 14: 3-5.
146. Mleiki A, Marigómez I, El Menif NT. Effects of dietary Pb and Cd and their combination on Glutathion-S-Transferase and Catalase enzyme activities in digestive gland and foot of the green garden snail, *Cantareus apertus* (Born, 1778). *Bull Environmental Contamination Toxicol* 2015;94, 6, 738-743.
147. Berndt C, Lillig CH, Glutathione, glutaredoxins, and iron. *Antioxidants Redox Signal* 2017; 27: 1235-1251.
148. Gressner A, Gressner O, (Eds). *Glutathion. Lexikon der Medizinischen Laboratoriums Diagnostik*. Springer, 2019; 995-1000.
149. Ziberna L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells. *Scientific Reports* 2016; 6: 29240.
150. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Letters* 2008; 582; 1783-1787.
151. Ulatowski LM, Manor D. Vitamin E and neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*, 2015; 84: 78- 83.
152. Oroian M, Escriche I. Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. *Food Res Int* 2015; 74, 10-36.
153. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein Measurements with the Folin-Fenol Reagent. *J Biol Chem* 1951; 193(1): 265-275.
154. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animals and tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95; 351-358.
155. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34(3): 497-500.
156. Aebi H. Catalase. *Vitro. Methods Enzymol* 1984; 105: 121-126.
157. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158–169.

- 158.** Boster, Katalog no; EK0525, 3942 B Valley Ave, Pleasanton, CA 94566.
- 159.** Boşoteanu M, Boşoteanu C, Deacu M, Aşchie M, Bordei P. Etio-pathogenic and morphological correlations in congenital hydronephrosis. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52 (1):129–136.
- 160.** Fotios Papachristou, Antigoni Pavlaki, Nikoleta Printza. Urinary and serum biomarkers in ureteropelvic junction obstruction: a systematic review. *Biomarkers* 2014; 19(7): 531–540.
- 161.** Lang RJ, Hashitati H, Tanta MA, Parkington HC, Suzuki H. *J. Physiol.* 2007; 583: 1049–1068.
- 162.** Cachat F, Lange-Sperandio B, Chang AY. Ureteral obstruction in neonatal mice elicits segment-specific tubular cell responses leading to nephron loss. *Kidney Int* 2003; 63: 564–575.
- 163.** Kinter M, Wolstenholme JT, Thornhill BA, Newton EA, McCormick ML, Chevalier R. Unilateral ureteral obstruction impairs renal antioxidant enzyme activation during sodium depletion. *Kidney Int* 1999; 55: 1327–1334.
- 164.** Chung KH, Gomez RA, Chevalier RL. Regulation of renal growth factors and clusterin by angiotensin AT1 receptors during neonatal ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1995; 268: 1117–1123.
- 165.** Merendino RA, Salvo F, Saija A, Di Pasquale G, Tomaino A, Minciullo PL, et al. Malondialdehyde in Benign Prostate Hypertrophy: a Useful Marker? *Mediat Inflamm* 2003; 12 (2): 127-128.
- 166.** Meagher EA, Fitzgerald GA. Indices of Lipid Peroxidation in Vivo: Strengths and Limitation. *Free Radical Bio Med* 2000; 28: 1745-1750.
- 167.** Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS* 2000; 25: 502-507.
- 168.** Scandalios J.G. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences.* 2002; 27: 483-486.

169. Peng T, Shen H, Liu ZM, Yan LN, Peng MH. Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes and its association with expression and polymorphisms of hOGG1: A study of adolescents in a high risk region for hepatocellular carcinoma in China. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2186-2193.
170. Zhe-Ming Xu, Min-Ju Li, Chang Tao. Serum and urinary thioredoxin concentrations are associated with severity of children hydronephrosis, *Clinica Chimica Acta* 2017; 466: 127–132.
171. Manucha W, Carrizo L, Ruete C, Molina H, Valle's P. Angiotensin II type I antagonist on oxidative stress and heat shock protein 70 (HSP 70) expression in obstructive nephropathy. *Cell Mol Biol* 2005; 547–555.
172. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor- α . *Eur J Biochem* 1991; 202:3-14.
173. Warner SJC, Libby P. Human vascular smooth muscle cells target for and source of tumor necrosis factor. *J Immun* 1989; 142: 100-109.
174. Koca O, Kaya C, Ozturk M.I, Gunes M, Gumrukcu G, Karaman M.I. Analysis of expression of TNF- α and TGF- β 3 in intrinsic ureteropelvic junction obstruction. *Bratislava Med J* 2013; 114: 498-502.
175. Shirazi, M, Eslahi A, Sharifi V, Rahimi F, Safarpour A. Evaluation of Caspase 3 Enzyme and TNF α as Biomarkers in Ureteropelvic Junction Obstruction in Children- a preliminary report. *Pak J Med Sci* 2017; 332): 315-319.
176. Madsen MG. Urinary biomarkers in hydronephrosis. *Dan Med J* 2013; 60(2): 4582.
177. Piringçi N, Kaba M, Geçit İ, Güneş M, Yüksel MB, Tanık S, et al. Serum prolidase activity, oxidative stress, and antioxidant enzyme levels in patients with renal cell carcinoma. *Toxicol Ind Health* 2016; 32(2): 193-199.
178. Yang AH, Oberley TD, Oberley LW, Schmid SM, Cummings KB. In vitro modulation of antioxidant enzymes in normal and malignant renal epithelium. *In Vitro Cell Dev Biol* 1987; 23(8): 546-558.

179. Geçit İ, Eryılmaz R, Kavak S, Meral İ, Demir H, Pirinççi N, et al. The prolidase activity, oxidative stress, and nitric oxide levels of bladder tissues with or without tumor in patients with bladder cancer. *J Membr Biol* 2017; 250(5): 455-459.
180. Jung K, Seidel B, Rudolph B, Lein M, Cronauer MV, Henke W, et al. Antioxidant enzymes in malignant prostate cell lines and in primary cultured prostatic cells. *Free Radical Bio Med* 1997; 23: 127-133.
181. Gate L, Paul J, Nguyen BG, Tew KD, Tapiero H, Oxidative Stress Induced in Pathologies: the Role of Antioxidants. *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 169-180.
182. Kumaragurparan R, Subapriya R, Kabalimoorthy J, Nagini S. Antioxidant Profile in the Circulation of Patients with Fibroadenoma and Adenocarcinoma of the Breast. *Clin Biochem* 2002; 35: 275-279.
183. Evliyaoglu Y, Kayrin L, Kaya B. Effect of allopurinol on lipid peroxidation induced in corporal tissue by venoocclusive priapism in a rat model. *Br J Urol* 1997; 80(3): 476-479.
184. Murawski M, Saczko J, Marcinkowska A, Chwilkowska A, Grybooe M, Banaoe T. Evaluaotion of superoxide dismutase activity and its impact on semen quality parameters of infertile men. *Folia Histochem Cytobiol* 2007; 45: 123-126.
185. Matsumoto T, Mizunoe Y, Ogata N. Role of superoxide in renal scarring following infection by mannose-sensitive piliated bacteria. *Urol Res* 1991; 19: 229-233.
186. Sadeghi Z, Kajbafzadeh AM, Tajik P. Vitamin E administration at the onset of fever prevents renal scarring in acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1503–1510.
187. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015; 97: 55-74.
188. Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: involvement in vascular physiology and pathology. *Cell. Tissue Res* 2010; 342: 325-339.
189. Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Bardi GH. Oxidative stress: a novel strategy in cancer treatment, *JK Sci* 2005;7(1): 1-3.

- 190.** Sequeira S, Rao AV, Rao A. Increased oxidative stress and altered antioxidants status in patients with chronic allergic rhinitis. *Adv Biosci Biotechnol* 2012; 3: 951-956.
- 191.** Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. The role of reactive oxygen species in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol* 2008; 7: 195-202.
- 192.** Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 265-278.



6. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğretimimi Kovancılar İsmet Paşa İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Kovancılar Lisesi'nden 2005 yılında mezun oldum. 2006 yılında başladığım Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2013 yılında mezun oldum. Eylül 2013 – Mart 2015 tarihleri arasında Elazığ Kovancılar Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Doktor araştırma görevlisi olarak Nisan 2015'te başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji bölümünde halen ihtisas eğitimime devam etmekteyim.

