

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**İn Vivo Oluşturulan Unilateral Hidronefroz Modelinde, İpsilateral ve
Kontralateral Böbrek Dokusu Üzerinde Timokinon'un Antioksidan
Etkinliğinin İncelenmesi: Sıçanlarda Deneysel Çalışma**

Dr. Erdem ÖZATMAN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Şubat, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**İn Vivo Oluşturulan Unilateral Hidronefroz Modelinde, İpsilateral ve
Kontralateral Böbrek Dokusu Üzerinde Timokinon'un Antioksidan Etkinliğinin
İncelenmesi: Sıçanlarda Deneysel Çalışma**

Dr. Erdem ÖZATMAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Çiğdem ULUKAYA DURAKBAŞA

İSTANBUL
Şubat, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Erdem ÖZATMAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "In Vivo Oluşturulan Unilateral Hidronefroz Modelinde İpsilateral ve Kontralateral Böbrek Dokusu Üzerinde Timokinon'un Antioksidan Etkinliğinin İncelenmesi: Sıçanlarda Deneysel Çalışma" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD ve SOYAD

KURUMU

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi

Temizle Gönder Yazdır

Yazar Bildirimi

“ In Vivo Oluşturulan Unilateral Hidronefroz Modelinde, İpsilateral ve Kontralateral Böbrek Dokusu zerinde Timokinon'un Antioksidan Etkinliğinin İncelenmesi: Sıçanlarda Deneysel alışma” isimli uzmanlık tezinde Dr. Erdem ÖZATMAN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Ocak,2019

Dr. Erdem ÖZATMAN

İmza:

- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Prof. Dr. ığdem ULUKAYA DURAKBAŞA
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar iliŐkim yoktur.

Dr. Erdem ÖZATMAN



Teşekkür

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve eğiticiliğiyle her zaman örnek aldığım, disiplinli ve düzenli çalışma anlayışına saygı duyduğum, desteğini hep hissettiğim, sevgili ablam, tez danışmanım, değerli hocam, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Çiğdem Ulukaya Durakbaşa'ya;

Tez çalışmam sürecinde en büyük desteği gördüğüm, en zora düştüğüm zamanlarda hep yanımda olan, manevi abim, Doç. Dr. Burhan Aksu'ya;

Eğitimim süresince, bana her konuda bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli uzmanlarımıza; tez çalışmam sürecinde yardım ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. İtir Ebru Zemheri, Doç. Dr. Ferruh Kemal İşman ve Uzm. Dr. Hayriye Çiçekçi Erman'a;

Uzun ve zor bir süreç olan asistanlık dönemimde birlikte çalışmaktan onur duyduğum, iyi-kötü günleri birlikte göğüslediğimiz, varlığını her zaman yanımda hissettiren, canım arkadaşım Dr. Gonca Gerçel başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Saygı, sevgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, klinik ve ameliyathanenin yükünü beraber omuzladığımız tüm hemşire arkadaşlarıma, bilgi işlem ekibimize ve yardımcı sağlık personellerine;

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan, beni her zaman destekleyen, bana inanan ve güvenen canım ailem, annem, babam ve ablama sonsuz teşekkürler...

Dr. Erdem ÖZATMAN

drerdemo@hotmail.com

İn Vivo Oluşturulan Unilateral Hidronefroz Modelinde, İpsilateral ve Kontralateral Böbrek Dokusu Üzerinde Timokinon'un Antioksidan Etkinliğinin İncelenmesi: Sıçanlarda Deneysel Çalışma

Giriş ve Amaç: Üreteropelvik bileşke (ÜPB) obstrüksiyonu çocuklardaki hidronefrozun (HN) en sık sebebidir. Bu çalışmada sıçanlarda unilateral tam ÜPB obstrüksiyonu oluşturularak, ipsilateral ve kontralateral böbrek dokusu üzerinde timokinonun antioksidan etkinliğinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2018-Mayıs 2018 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınarak aynı merkezde yapıldı. Ağırlıkları 90 ile 120 gram arasında değişen 34 adet erkek Wistar sıçan kullanıldı. Randomize 4 grup oluşturuldu. MY: Mısır yağı verilen grup (n=8), TK: Timokinon verilen grup (n=8), HNMY: HN yapılan ve mısır yağı verilen grup (n=9), HNTK: HN yapılan ve timokinon verilen grup (n=9). Çalışma gruplarında sol ÜPB kılavuz tel ile birlikte 4/0 ipek kullanılarak bağlandı. 21 gün beklendi. Timokinon 1 ml mısır yağında çözünerek 40 mg/kg/gün dozunda oral yoldan verildi. Böbrek dokularında biyokimyasal olarak malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz (GR), total oksidan ve antioksidan seviyeleri (TAS ve TOS) ve KIM-1 (böbrek hasar molekülü) çalışıldı. Histopatolojik olarak hematoksilin eozin ve Masson trikrom boya kullanılarak pelvisin epitelyum hasarı, glomerüler büzüşme ve skleroz, tübül hasarı, interstisyel ödem, inflamasyon, fibrozis ve damarsal konjesyon açısından değerlendirildi. Çalışma verileri Shapiro-Wilk testi, Kruskal-Wallis testi, Dunn-Bonferroni testi, Wilcoxon testi, Fisher-Freeman-Haltonexact testi kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 33 wistar sıçan dahil edildi. 21. günde sakrifikasyon sonrası ÜPB oluşturulan böbreklerde makroskopik HN olduğu görüldü. Biyokimyasal açıdan yağ doku ve protein başına MDA, SOD, GR, TAS, TOS, KIM-1 düzeyleri ve histopatolojik açıdan PEH, GSB, THV, İÖFİ ve DK değerleri ÜPB obstrüksiyonu oluşturulan gruplarda (HNTK ve HNMY) kontrol gruplarına (MY ve TK) göre farklılık gösterdi ($p<0,05$). HNMY ile HNTK kendi arasında karşılaştırıldığında, timokinonun histopatolojik olarak GSB ve İÖFİ üzerinde olumlu etkileri olduğu istatistiksel analizle belirtildi ($p<0,05$). MDA, SOD, GR, TAS, TOS, PEH, THV, DK seviyeleri açısından timokinonun mısır yağına üstünlüğü görülmedi ($p>0,05$). KIM-1, timokinonun antioksidan

etkinliğini gösteren tek biyokimyasal parametre oldu ($p<0,001$). Kontralateral böbrek dokuları karşılaştırıldığında hem biyokimyasal hem histopatolojik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı.

Sonuç: ÜPB obstrüksiyonu progresif süreçle kalıcı böbrek hasarı oluşturabilir. Sıçanlarda oluşturulan unilateral ÜPB obstrüksiyon modeli ipsilateral böbrek hasarını değerlendirmek için uygundur. KIM-1 böbrek hasarını değerlendirmede etkili bir belirteçdir. Antioksidan özelliği bilinen timokinonun nefroprotektif etkisi ÜPB obstrüksiyonu sonrası olmamıştır.

Anahtar Kelimeler:

Timokinon, KIM-1, ÜPB obstrüksiyonu, Deneysel, Sıçan



Abstract

Investigation of Antioxidant Efficacy of Thymoquinone on Ipsilateral and Contralateral Kidney Tissues In Vivo Unilateral Hydronephrosis

Model: An Experimental Study on Rats

Introduction and Aim: Ureteropelvic junction (UPJ) obstruction is the most common cause of hydronephrosis (HN) in children. The aim of this study was to investigate the antioxidant activity of thymoquinone (TQ) on ipsilateral and contralateral renal tissue by creating unilateral complete UPJ obstruction in rats.

Materials and Methods: Between April 2018 and May 2018, it was approved by Bezmialem University Ethics Committee of Experimental Animals. 34 male Wistar rats weighing between 90 and 120 grams were used. Randomized 4 groups created. MY: Corn oil administered group (n = 8), TK: TQ administered group (n = 8), HNMY: HN and corn oil administered group (n = 9), HNTK: Group with HN and TQ administered (n = 9). Left UPJ was ligated with guidewire using 4/0 silk in study groups. 21 days were waited. TQ was dissolved in 1 ml of corn oil and given at 40 mg/kg/day doses. Malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione reductase (GR), total oxidant and antioxidant levels (TOL, TAL) and KIM-1 (kidney injury molecule) were studied biochemically in kidney tissues. Histopathologically, hematoxylin eosin and masson trichrome stain were evaluated for epithelium damage of the pelvis (PED), glomerular shrinkage and sclerosis (GSS), tubular damage (TD), interstitial edema, inflammation, fibrosis (IEIF) and vascular congestion (VC). Shapiro-Wilk test, Kruskal-Wallis test, Dunn-Bonferroni test, Wilcoxon test, Fisher-Freeman-Halton exact test were used for statistical analysis.

Results: 33 wistar rats were included in the study. Macroscopic hydronephrosis was observed in the kidneys after the sacrifice on the 21st day. MDA, SOD, GR, TAL, TOL, KIM-1 levels and histopathologically PED, GSS, TD, IEIF and VC values were determined. UPJD-induced groups (HNTK and HNMY) differed according to control groups (MY and TK) showed difference ($p < 0.05$). When HNMY and HNTK were compared among themselves, it was determined by the statistical analysis that TQ had positive effects only on GSS and IEIF histopathologically ($p < 0.05$). MDA, SOD, GR, TAL, TOL, PED, TD, VC levels

Özet

in terms of TQ was not seen superiority to corn oil ($p>0,05$). KIM-1 was the only biochemical parameter indicating the antioxidant activity of TQ ($P <0.001$). When the contralateral kidney tissues were compared, no statistically significant difference was found between both biochemical and histopathological findings

Conclusion: UPJ obstruction may lead to permanent renal damage by progressive process. Unilateral UPJ obstruction model in rats is suitable for evaluating ipsilateral renal damage. KIM-1 is an effective predictor of kidney damage. The nephroprotective effect of the antioxidant-known TQ was not seen after UPJ obstruction

Keywords:

Thymoquinone, UPJ obstruction, experimental, rat, KIM-1

İçindekiler

ŞEKİL LİSTESİ	xiii
TABLO LİSTESİ	xv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
TANIM	2
BÖBREK ANATOMİSİ	2
BÖBREK VE ÜRETER EMBRİYOLOJİSİ	6
HİDRONEFROZ	8
ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE TIKANIKLIĞI	9
OBSTRÜKSİYONDA OKSİDATİF STRES VE SERBEST RADİKALLER	15
ANTİOKSİDANLAR	16
TİMOKİNON	18
GEREÇ VE YÖNTEM	19
ANESTEZİ	19
HİDRONEFROZ MODELİ	19
DENEY GRUPLARI	21
HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	22
BİYOKİMYASAL ANALİZLER	22
İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	24
BULGULAR	25
MAKROSKOPİK BULGULAR	25
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	26
BİYOKİMYASAL BULGULAR	33
TARTIŞMA VE SONUÇ	50
KAYNAKLAR	57
ETİK KURUL ONAY FORMU	68
TEZ DEĞERLENDİRME FORMU	69

Şekil Listesi

1	Böbreğin anatomik yapısı ve damarları.....	2
2	Nefronun yapısı.....	5
3	Böbreğin gelişim aşamaları.....	7
4	Timokinonunkimyasal yapısı.....	18
5	Hidronefroz modeli.....	20
6	Operasyon Sonu Sıçan görünümü.....	20
7	Gavaj yoluyla timokinon verilmesi.....	21
8	Üreter obstruksiyonu uygulanıp, sakrifikasyon sonrası böbrek değerlendirilen dokularının makroskopik görünümü.....	25
9	İpsilateral PEH 1 düzeyi H&E boyama (x 20).....	26
10	Kontralateral PEH 0 düzeyi H&E boyama (x 20).....	27
11	İpsilateral GSB 1 düzeyi H&E boyama (x 20).....	27
12	Kontralateral GSB 0 düzeyi H&E boyama (x 20).....	28
13	İpsilateral AT grubu THV 1 düzeyi H&E boyama (x 20).....	28
14	Kontralateral AT grubu THV 2 düzeyi H&E boyama (x 20).....	29
15	İpsilateral AM grubu İÖFİ 3 düzeyi H&E boyama (x 20).....	30
16	Kontralateral M grubu İÖFİ 1 düzeyi H&E boyama (x 20).....	30
17	İpsilateral DK 2 düzeyi H&E boyama (x 100).....	31
18	Kontralateral DK 1 düzeyi H&E boyama (x 100).....	32
19	YDB MDA değerlerinin dağılımı.....	35
20	YDB SOD değerlerinin dağılımı.....	36
21	YDB GR değerlerinin dağılımı.....	37
22	YDB KIM-1 değerlerinin dağılımı.....	38
23	YDB TAS değerlerinin dağılımı.....	40
24	YDB TOS değerlerinin dağılımı.....	42
25	PB MDA değerlerinin dağılımı.....	43
26	PB SOD değerlerinin dağılımı.....	44
27	PB GR değerlerinin dağılımı.....	45
28	PB KIM-1 değerlerinin dağılımı.....	47
29	PB TAS değerlerinin dağılımı.....	48
30	PB TOS değerlerinin dağılımı.....	49

Tablo Listesi

1	Gruplar arasında (ipsilateral) PEH değerlerinin kıyaslanması.....	26
2	Gruplar arasında (kontralateral) PEH değerlerinin kıyaslanması.....	26
3	Gruplar arasında (ipsilateral) GSB değerlerinin kıyaslanması.....	27
4	Gruplar arasında (kontralateral) GSB değerlerinin kıyaslanması.....	27
5	Gruplar arasında (ipsilateral) THV değerlerinin kıyaslanması.....	28
6	Gruplar arasında (kontralateral) THV değerlerinin kıyaslanması.....	29
7	Gruplar arasında (ipsilateral) İÖFİ değerlerinin kıyaslanması.....	29
8	Gruplar arasında (kontralateral) İÖFİ değerlerinin kıyaslanması.....	30
9	Gruplar arasında (ipsilateral) DK değerlerinin kıyaslanması.....	31
10	Gruplar arasında (kontralateral) DK değerlerinin kıyaslanması.....	31
11	Genel dağılıma ilişkin bilgiler.....	33
12	Gruplara ve taraflara göre yaş doku başına MDA değerlerinin kıyaslanması.....	34
13	Gruplara ve taraflara göre yaş doku başına SOD değerlerinin kıyaslanması.....	35
14	Gruplara ve taraflara göre yaş doku başına GR değerlerinin kıyaslanması.....	36
15	Gruplara ve taraflara göre yaş doku başına KMI-1 değerlerinin kıyaslanması.....	38
16	Gruplara ve taraflara göre yaş doku başına TAS değerlerinin kıyaslanması.....	39
17	Gruplara ve taraflara göre yaş doku başına TOS değerlerinin kıyaslanması.....	41
18	Gruplara ve taraflara göre protein başına MDA değerlerinin kıyaslanması.....	42
19	Gruplara ve taraflara göre protein başına SOD değerlerinin kıyaslanması.....	43
20	Gruplara ve taraflara göre protein başına GR değerlerinin kıyaslanması.....	44
21	Gruplara ve taraflara göre protein başına KMI-1 değerlerinin kıyaslanması.....	46
22	Gruplara ve taraflara göre protein başına TAS değerlerinin kıyaslanması.....	47
23	Gruplara ve taraflara göre protein başına TOS değerlerinin kıyaslanması.....	48

Alfabetik Sraya Göre

DK: Damar konjesyonu

GR: Glutasyon redüktaz

GSB: Glomeruler skleroz ve büzüşme

HN: Hidronefroz

HNTK: Hidronefroz yapılarak timokinon verilen grup

HNMY: Hidronefroz yapılarak mısır yağı verilen grup

İÖFİ: İnterstisyel ödem, fibrozis ve inflamasyon

KIM-1: Böbrek hasar molekülü-1

MDA: Malondialdehit

MY: Mısır yağı verilen grup

PB: Protein başına

PEH: Pelvisin epitelyum hasarı

SOD: Süperoksit dismutaz

SOR: Serbest oksijen radikali

TAS: Total antioksidan seviyesi

TBV: Tübüler hasar varlığı

TK: Timokinon verilen grup

TOS: Total oksidan seviyesi

ÜPB: Üreteropelvik bileşke

YDB: Yaş doku başına

GİRİŞ ve AMAÇ

Böbreğin temel işlevi, homeostazın sürdürülebilmesi için metabolik son ürünleri içeren uygun miktarda su ve elektrolit miktarına sahip ancak protein içermeyen bir ultrafiltrat oluşturmaktır. İdrarın böbrek üreteropelvisinde oluşan bir obstrüksiyona bağlı basınç artışı ile alt üriner sisteme aktarılamaması, organ kaybına kadar yol açan birçok soruna sebep olmaktadır.

Üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlığı, 1500 canlı doğumda bir görülen, infant ve çocuklardaki hidronefrozun (HN) en sık sebebidir (1). Antenatal HN, prenatal ultrasonografide gebelerde %1-5 oranında izlenen ve sık saptanan bir patolojidir. Antenatal HN'nin %41-88'inin geçici HN olduğu, yani doğum sonrası dönemde kaybolduğu bildirilmiştir (2). Randomize çalışmalarda, antenatal tanı konulan HN'de sadece %19-29 oranında cerrahi girişimin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (3,4). Olguların %10-30'unda ÜPB obstrüksiyonu saptanmaktadır (2).

Yapılan pek çok araştırmaya rağmen obstrüktif nefropatili fetüs, infant ve çocukların klinik seyri açısından değerlendirme ve tanıda kullanılan radyolojik ve biyokimyasal testler ile ilgili temel sorular halen devam etmektedir. Abdominal ultrasonografide (USG), HN'nin her ölçümde biraz daha artmış olması ve karşı böbreğin normalden daha hızlı büyümesi (kompansatuar hipertrofi) ÜPB tıkanıklık lehinde bulgular olarak kabul edilmektedir.

İnsan vücudunda oksidanlara karşı enzimatik antioksidanlar [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) gibi] devamlı üretilmektedir. Çörek otu (*Nigella sativa*) ve çörek otu yağı halk arasında iyi bilinen ve sıklıkla kullanılan antioksidanlardan biridir. Çörek otu, Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerinde 2000 yılı aşkın süredir birçok hastalığın tedavisinde kullanılan şifalı bir bitki olmasına karşın, etken kristal maddesi nigellon ancak 1959'da izole edilebilmiştir. *Nigella Sativa* tohumu %0,4-2,5 oranında uçucu yağ içermektedir. En önemli bileşiklerinden biri olan timokinon, uçucu yağda %27,8-57 oranında bulunmaktadır. Timokinonun hücresel bileşenlerdeki serbest radikalleri tuttuğu ve lipid ile lipoproteinlerin oksidasyonunu azalttığı ve bu sebeple

antikanserojenik, antidiyabetik, antioksidan, antihistaminik, hepatoprotektif, antiinflamatuvar, immunomodülatör, gastroprotektif etkileri olduğu bilinmektedir (5,6,7).

ÜPB obstrüksiyonu sonrasında serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif hasar bilinmektedir (6,7). Bu hasar sonrasında ipsilateral böbreğin biyokimyasal değerlerinde, anatomisinde ve histolojisinde önemli değişiklikler gerçekleşir. Literatürde böbrekte iskemi/reperfüzyon modelleriyle bu değişiklikler ortaya konmuştur. (6,7,13,14,32) Yayınlanan çalışmalarda unilateral HN modeli oluşturularak, serbest oksijen radikallerin oluşturduğu oksidatif hasarın önlenmesine dair timokinon kullanılmış ve yararlı olduğu gösterilmiştir (13, 71, 99, 106). Bu çalışmada da tek taraflı üreter obstrüksiyonu yapılarak HN oluşturulması ve timokinonun oluşturulan modeldeki etkilerinin araştırılması amaçlandı. Değerlendirme, biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerle yapıldı.

Tek taraflı HN'de kontralateral böbrekteki biyokimyasal ve histolojik değişimleri ortaya koyan çalışma sayısı azdır (5,6,7,13). Timokinonun kontralateral böbrek dokusundaki etkinliğini araştıran çalışma ise yoktur. Bu çalışmada ayrıca timokinonun kontralateral böbrekteki etkisinin de incelenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

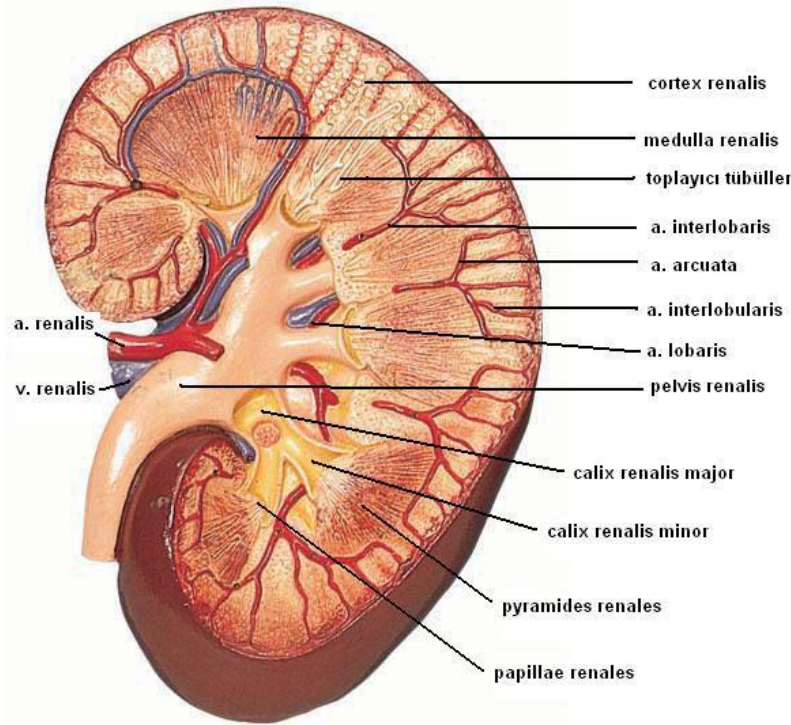
2.1 TANIM

HN böbreğin toplayıcı sistemlerinde dilatasyon anlamına gelir. Dinamik bir süreçtir. Hidrasyon durumuna, mesanenin doluluk derecesine ve hastanın pozisyonuna göre değişkenlik gösterebilir (8).

2.2 BÖBREK VE ÜRETER ANATOMİSİ

2.2.1 Böbrekler

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



ŞEKİL 1. Böbreğin anatomik yapısı ve damarları (9)

Ağırlığı ve Boyutları: Erişkinlerde ortalama 11 cm vertikal uzunluğa, 6 cm transvers ene ve 3 cm anteroposterior kalınlığa sahiptir. Yenidoğanda yaklaşık

12,5 gram olan böbrek, erişkin erkeklerde ortalama 150 gr, kadınlarda ise 135 gr a ulaşır (10).

Şekli: Fasulyeye benzeyen böbreğin ön ve arka yüzleri (facies anterior, facies posterior), iç ve dış kenarları (margo medialis, margo lateralis) ile üst ve alt olmak üzere iki ucu (extremitas superior, extremitas inferior) vardır. Doğumda lobule olan böbreklerin bu görünümü süt çocukluğu döneminde kaybolur (10)

Histolojik yapısı: Böbreği dıştan içe doğru saran tabakalar fascia renalis, capsula adiposa ve capsula fibrosadır. Böbrek parankimi ise dışta cortex renalis ve içte medulla renalis olmak üzere iki kısımdan oluşur (**Şekil 1**). Cortex renalisin medullayı dıştan saran kısmına arcus corticalis, meduller piramitlerin arasına girerek pelvis renalise kadar uzanan parçasına ise columna renalis (Bertini kolonları) adı verilir. Medulla tabanı renal kortekse, tepesi renal sinuslara bakan, sayıları 8-14 arasında değişen koni şekilli renal piramidlerden oluşmuştur. Tepelerindeki minör renal kalikslerin içine doğru uzanan yapılar renal papilla denir. Genellikle bir, bazen de iki veya üç papillayı içine alan minör renal kalikslerin birkaç tanesinin birleşmesi ile majör renal kaliksler oluşur ve bunların sayısı her böbrekte iki veya üç tanedir. Majör renal kaliksler de birleşik renal pelvisi oluştururlar. Huni şeklindeki pelvis renalis birinci lumbal vertebranın spinal çıkıntısı hizasında üreter ile devam eder (10,11).

Mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi, her bir böbrekte sayısı yaklaşık 2 milyon kadar bulunan nefrondur. (**Şekil 2**) Bir nefronun yapısı glomerül ve Bowman kapsülü, proksimal tübülüs, henle kulpu, distal tübülüs ve kollektör kanallardan oluşmaktadır. Glomerüller, proksimal ve distal tubuluslar kortekte, kollektör kanallar ve henle kulpunun bir kısmı medullada bulunmaktadır (12).

Damarları: Birinci ve ikinci lomber vertebralar arasındaki intervertebral disk seviyesinde pars abdominalis aortadan ayrılan renal arterin sağ böbreği besleyeni sola göre daha uzun ve aşağıdadır. Arterler böbrek hilusuna gelmeden önce iki dala (ramus anterior ve ramus posterior) ayrılır. Bu dallar da hilum renalede 5 adet segmental arteri oluşturur. Segmental arterler her renal piramide bir tane lobar arter gidecek şekilde dallara ayrılırlar (**Şekil 1**). Her bir lobar arter ise renal piramidlerin kenarlarından kortekse doğru uzanan iki veya üç adet interlober artere ayrılır. Kortikomeduller sınırda interlober arterler dallanarak piramidlerin tabanlarında birbirleriyle anastomoz yapmayacak şekilde bir ark oluşturan arcuat arterleri meydana getirirler (**Şekil 1,2**). Arcuat arterlerden ayrılan interlobuler arterler ise Bowman kapsülüne girerek bir kılcıl damar

yumağı oluşturan getirici glomerüler arteriollere ayrılır (**Şekil 2**). Bu kapiller yumak arteriola glomerularis efferens şeklinde Bowman kapsülünü terk eder. Bu efferent arteriyol proksimal ve distal tübüleri besleyecek olan peritübüler kapiller ağı (plexus capillaris peritubularis) oluşturur (**Şekil 2**). Ayrıca arcuat arterler veya götürücü glomerüler arteriollerden ayrılarak peritübüler kapiller ağın özelleşmiş bir kısmını oluşturan vasa recta dalları ise medullayı besler. Peritübüler kapiller ağdan ayrılan venüller sırasıyla İnterlobuler venler, arcuat venler, interlober venler ve renal vene dökülürler. Renal hilustan çıkan renal ven ise vena cava inferiora (VCI) açılır (12).

Renal arter ve venin varyasyonları %25-40 oranında görülür. En sık görülen tip aksesuar renal arterdir (genellikle 2 veya 3 adet). Bunlar ana arterin alt ya da üstünde ve ona paralel uzanarak hiluma girerler. Ancak bazı aksesuar arterler alt ya da daha sık olarak üst kutba doğrudan girebilirler. Nadiren ve daha sıklıkla ektopik böbreklerde çöliak plexus, superior mezenterik arter ve iliak arterlerden aksesuar dallar gelebilir. Alt kutba giden aksesuar arterler ÜPB'yi çaprazlayarak doğumsal darlık izlenimi verirler. Sağ alt polün aberran arteri VCI 'yı daha çok yukardan çaprazlarlar (12).

Sinirleri: Çöliak ganglion, çöliak plexus, aorticorenal ganglia, splenik imus siniri, lumbal splenik 1. sinir ve aortikoabdominal ganliondan gelen sempatik lifler ve vagal sinirden gelen parasempatik lifler renal plexusu oluşturur. Sempatik lifler damarları kasarak geçen kan miktarının azalmasını sağlarlar (13).

Renal kapsülün ani gerilmesine neden olan patolojilerde ağrının olması kadar, kronik olaylarda (kronik üreteral obstrüksiyona bağlı HH'de) ağrının az ya da hiç olmaması da önemlidir (13).

2.2.2. Üreter

Renal pelvis renal sinüsden çıktıktan sonra daralarak, böbreklerde üretilen idrarı peristaltik hareketlerle mesaneye taşımakla görevli olan üreter ile devam eder. Üreter, erişkinlerde yaklaşık 25-30 cm uzunlukta olup retroperitoneal yerleşimli bir kanaldır. Abdominal ve (pars abdominalis) pelvik parça (pars pelvica) olmak üzere iki kısımda incelenir. Üreter içten dışa mukoza, kas tabakası ve seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Mukozal tabakada üreterde idrar olmadığında lümeneye doğru çıkıntı yapan kıvrımlar vardır. Mukozal tabakanın lümeneye bakan kısmında tranzisyonel epitelyum hücreleri bulunur. Epitel alttaki lamina propriadan daima bir bazal lamina ile ayrılır. Lamina proprianın dış yaprağı gevşek karakterdedir; burası bazı yazarlarca submukoza olarak kabul edilir.

Kas tabakası, içte longitudinal, dışta sirküler ve oblik yapıda iki düz kas tabakası içerir. İntramural üreterde ise sadece longitudinal kas lifleri yer almaktadır. Tunika adventisya en dışta ince bir tabaka halindedir ve kan damarları, lenfatikler ve zengin bir sinir ağı içermektedir (14,15).

Üreterin üç yerinde rölatif darlık bölgeleri vardır:

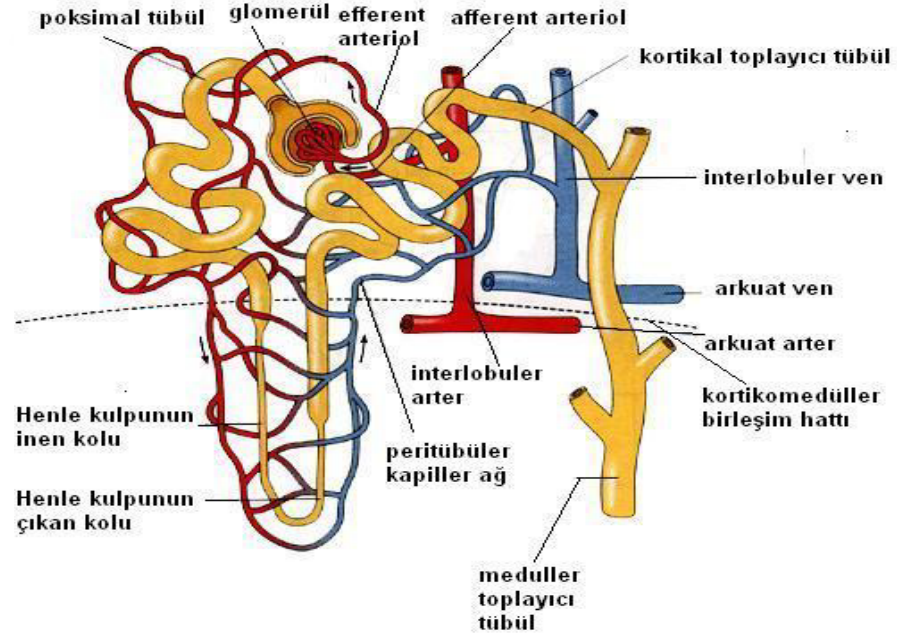
-ÜPB

-Üreterlerin iliak damarları çaprazladığı bölge

-Üreterlerin mesaneye girdiği yerler (en dar yeri) (16).

Damarları: Renal arter, abdominal aorta, testiküler ya da ovaryan arter, ana iliak arter, internal iliak arter, superior vezikal arter, erkeklerde inferior vezikal arter ve kadınlarda uterin arterden gelen dallar üreterin seyri boyunca uzunlamasına anastomoz yaparak üreteri beslerler. Arterlere venler eşlik eder (10).

Sinirleri: Medulla spinalis'in T10-12 ve L1 segmentlerinden renal plexus, aortic plexus, üst ve alt hipogastrik plexus aracılığı ile gelen sempatik lifler ile S2-4 segmentlerinden gelen parasempatik lifler ureteric plexusu oluştururlar. Bu sinir liflerinin peristaltik hareketlerden sorumlu oldukları sanılmaktadır (10).



ŞEKİL 2. Nefronun yapısı (17)

2.3 BÖBREK VE ÜRETER EMBRİYOLOJİSİ

Ürogenital sistem büyük ölçüde embriyonun dorsal vücut duvarı boyunca yerleşen intermediyer mezoderm plağından gelişir. İnsanlarda üriner sistem, intrauterin yaşam boyunca nefrojenik kord üzerinde kranialden kaudale birbirinden farklı üç sistem tarafından oluşturulur (**Şekil-3**). Bu sistemlerden birincisi olan pronefroz, rudimenter ve işlevsizdir sadece bazı primitif amnionlu vertebralılarda üropoetik fonksiyona sahiptir ve 6-10 çift tübülden ibarettir (17). İkinci sistem olan mezonefrozun ise intrauterin yaşamın erken evrelerinde kısa bir süre işlev gösterdiği düşünülmektedir (18). 4-8 haftalarda erken embriyonik yaşamın başlıca ekskretuar organıdır (19).

Bununla birlikte mezonefrik (Wolffian) kanaldan ayrılarak üçüncü ve son sistem olan metanefrozu farklanması için uyarıcı üreter tomurcuğu insan üriner sisteminin gelişiminde kilit bir öneme sahiptir. İntrauterin 5. haftada belirmiş olan metanefrik doku da üreter tomurcuğunu uyarır. Üretral tomurcuk sefalik pozisyonda metanefrik blasteme penetre olur ve bu karşılıklı etkileşim sonucunda üreter tomurcuğundan toplayıcı sistem (üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve toplayıcı tübüller) gelişirken, yeni oluşan her bir toplayıcı tübülü örten metanefrik doku şapkasından ise boşaltım birimleri (nefronlar) oluşur (18). İntrauterin 10. hafta da nefron matür hale gelir ve idrar yapmaya başlar. Amniyotik sıvının tamamı 18. haftadan sonra fetal idrardan oluşmaya ve 18. haftadan itibaren amniyotik sıvı volumünün devamlılığını sağlama kabiliyeti fetusun büyüme ve gelişmesini etkilemeye başlar (18). Yirminci haftada toplayıcı sistemin tamamı ve nefronların 1/3'ü mevcuttur. Nefrogenezis 34-36. haftaya kadar devam eder. Doğumda yenidoğan böbrekleri erişkinlerdeki gibi toplam iki milyon nefron içermesine rağmen erişkinlerin ancak %17'si kadar hücreye sahiptirler (19).

Başlangıçta pelviste yer alan kalıcı böbrekler, 9-12. haftalar arasında yükselerek normal seviyelerine yerleşirler. Bu yükseliş sırasında böbrek, aortanın gittikçe daha yukarı kesimlerinden aldığı arterler yoluyla beslenmesini sürdürürken aşağıda kalan arterler genellikle kaybolurlar.

Aynı anda mediale doğru 90° dönen böbrek, öne bakan pelvisinin mediale bakmasına neden olur (18).

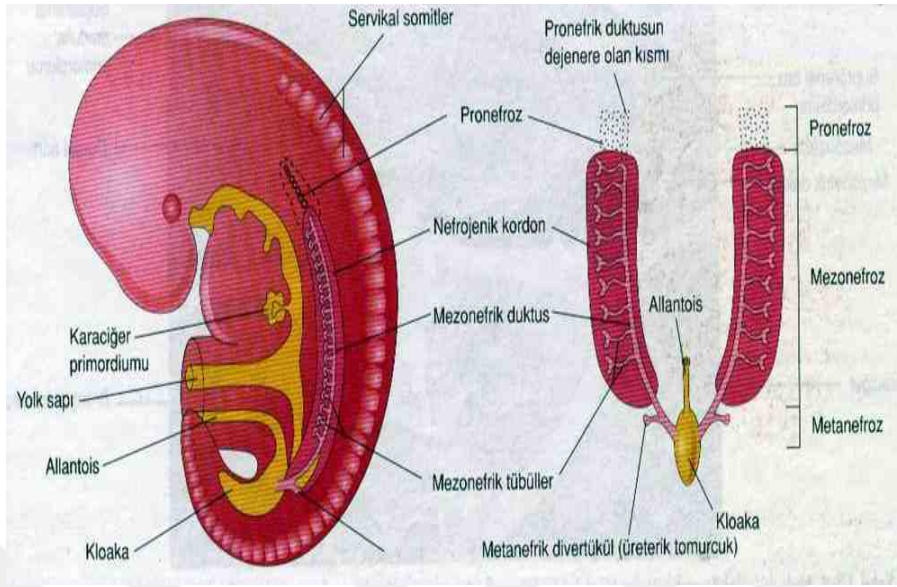
Üreterlerin gelişimi sırasında tıkanma ve rekanalizasyon evrelerinden geçtiği düşünülmektedir (19). Bütün bu embriyolojik gelişim süreciyle birlikte üreteropelvik bileşke etkilenmesi özellikle şu aşamalarda olmaktadır. Üreterik tomurcuğun ya da metanefrozun farklılaşması beraberinde çeşitli renal ve

kollektör sistem anomalilerine neden olur (18). Üreter 6. gestasyon haftasında solid doku formundadır ve midüretal segment ile başlayan kanalizasyon genişleyerek devam eder. Obstrüksiyon ve rekanalizasyon prosesinde seviye bu nedenle midüretal seviyededir. Başlangıçta daha uzun ve büküntülü olan fetal üreterler, fetus boyunun uzaması ve böbreklerin yükselmesiyle düzleşirler. Kıvrım ve büküntülerin kaybolması konjenital üreteral tıkanıklıkların bir başka açıklaması olabilir (19).

Bazı araştırmacılar ÜPB ve üreterovezikal bileşke (ÜVB) obstrüksiyonlarının sefalokaudal inkomplet rekanalizasyonun sonucunda meydana geldiğini speküle etmişlerdir. ÜPB ve ÜVB son kanalize olan segmentlerdir. Bunların kanalizasyonu sırasında gelişen membranların (Ostling-Chwalle) kaybolmasının gecikmesi HN veya hidroüreteronefroza yol açabilir (20).

İnsan fetüsünün üriner sistemde düz kas diferansiasyonu, gestasyonun 7. haftasında mesanede başlayıp, yukarı doğru ilerleyerek 16. hafta da üreterin üst kısımlarına ulaşır. Bir nedenle ÜPB’de düz kas diferansiasyonu yeterli gerçekleşmediğinde bu bölgede aperistaltik bir üreter segmenti ortaya çıkmaktadır. Bu durum ÜPBD etyopatogenezinde anatomik defektler yanında fonksiyonel etkenlerin rol aldığı da düşündürmektedir (21,22).

Normalde ÜPB’nin luminal çapı fetüste olduğu gibi erişkinde de istirahat halindeki üreterin çapından daha küçüktür ve düz kas hücrelerinin sayısı ÜPB’nin gelişim süresince sürekli olarak azalır (23,24). Klinik olarak ÜPB darlığı bu bölgede var olan normal darlığın anlamlı patolojik sonucu yüzünden olabilir. Genetik spesifik rekombinasyon mühendisliği sayesinde ÜPB obstrüksiyonunun nedeni ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır (25). Üreter tomurcuğu ve metanefrik blastem arasındaki etkileşim bozulduğunda blastemin normal nefronlara dönüşemediği gösterilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde üreterin erken gelişim aşamalarında üreter tomurcuğunun sap kısmına yakın yerleşimli olan anjiotensin 2 (AT2) geninin zedelenmesiyle, ÜPB obstrüksiyonunu da içeren üriner sistemin konjenital anomalilerinin daha sıklıkla görüldüğü izlenmiştir (14).



Şekil-3 Böbreğin gelişim aşamaları (26)

2.4 HİDRONEFROZ

HN idrarın böbrekten daha aşağı sistemlere akışını engelleyen tam veya tam olmayan bir tıkanıklık nedeni ile idrarın böbrek içinde birikmesi ve buna bağlı olarak böbrek pelvisinin ve intrarenal kalikslerin hidrostatik distansiyonudur (27). Prenatal ultrasonografinin ilerlemesi ile üst üriner sistemdeki minör dilatasyonlar da dahil edildiğinde, HN prevalansı %0,2-0,5'e kadar çıkmaktadır (27,28,29). Genel olarak, böbreğin pelvisi ile mesane arasında her noktada görülebilen bir obstrüksiyon HN sebebi olabilir. Bu obstrüksiyon idrar yollarının herhangi bir noktasının dışarıdan kompresyonu veya içeriden oklüzyonudur. İnkomplet obstrüksiyon, bulunduğu yerin üzerindeki idrar akımını engeller. Basınç yükselmesi böbreklerde önce kaliksleri etkiler. Kalikslerin konkav görüntüsü bozulur, forniksler küntleşir veya yuvarlaklaşır, intrapelvik basınç yüksekliği devam ettikçe papilla yassılaşır, konkav durumdan konveks bir görüntüye girer (30,31).

İleri devrelerde ise kaliksler 3-4 cm'lik hidronefrotik poşlar haline gelir. Kaliks içerisindeki basınç artımı ve genişlemeler ile oluşan iskemi papilla atrofisi ve kaliks genişlemeleri ile sonuçlanır. Genellikle kalikslerdeki genişleme ile parankimal atrofi doğru orantılıdır ve intrapelvik basıncın artması sonucu böbrek parankimi renal kapsül ile kaliksler arasına sıkıştığından parankimal atrofi başlar. Normalde böbrek parankim kalınlığı 20 mm iken, kaliksleri 4-6 cm'lik poşlar halini almış hidronefrotik böbrekte 4-6 mm'ye kadar incelir. Obstrüksiyon düzeltilse dahi parankim kaybı fazla olduğundan böbreğin düzelmeye şansı kalmaz. Az miktarda kalitesiz bir idrar çıkarabilir. Öndeki obstrüktif engel kalkınca boyutları çok büyük hidronefrotik böbrek küçülür ve atrofik görüntü verir. Renal hipertansiyon ve enfeksiyona neden olabilir (30,31).

Prenatal HN'nin belli başlı nedenleri ÜPD, ÜVB, vezikoureteral reflü (VUR), ureteral stenoz, posterior uretral valv (PUV), ureterosel ve Prune Belly sendromudur (32). Antenatal HN'nin en sık nedeni ise ÜPBD'dir (33).

2.4.1 Hidronefrozun Sınıflandırılması

Renal pelvis ve kaliksteki genişlemeye pelviektazi denir. Birlikte renal parenkimde basınç atrofisi de varsa bu tablo HN olarak adlandırılır. Patolojik bir terim olan HN radyolojide, parankim atrofisi olsun veya olmasın toplayıcı sistem dilatasyonu için kullanılmaktadır. HN, pelviektazinin derecesine göre hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilir. Dört dereceye ayrılarakta bahsedilebilir. 1.derecede kalisiyel sistemde minimal küntleşme görülür. Örneğin abdominal kompresyonla çekilen ürografide kalikslerde görülen küntleşmedir. 2. derecede

kalisiyel sistemde hafif genişleme ile birlikte kalisiyel fornikslerde belirgin küntleşme vardır; fakat papillaların negatif gölgeleri kaliksler içerisinde görülmeye devam eder. Papilla gölgelerinin görülmediği yuvarlaklaşmış kalisiyel sistemler 3.dereceye tekabül eder. Aşırı derecede kalisiyel balonlaşma ise 4. derecededir. Genellikle 3.ve 4. derece HN'de renal parankimde incelmeye vardır. (34).

2.5 ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE TIKANIKLIĞI

ÜPBD, idrarın pelvisten üretere geçişinin anatomik veya fonksiyonel sebeplerle engellenmesidir. ÜPBD, çocukluk çağındaki HN'nin en sık sebebidir. Yaklaşık 1500-2000 doğumda bir görülür (35). Erkeklerde 3-4 kat daha fazladır (36). Genellikle sporadik olmasına rağmen ailevi bir eğilimi de vardır (35). Olguların 2/3'ü sol taraftadır (36). Çift taraflı görülme olasılığı 6 aydan küçük çocuklarda %21-36 iken daha büyük yaşlarda %5-10'dur (36,37).

2.5.1 Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonlarının Histopatolojisi

Histopatolojik değişiklikler Pinter ve arkadaşları tarafından 5 gruba ayrılmıştır (118).

Grup 1: Normal üreteropelvik bileşke.

Grup 2: Lümen bir miktar komprese olmuş ve longitudinal ve sirküler kas lifleri görülebiliyor, proksimalde hafif hipertrofi ve kısmi kollajen birikimi mevcut.

Grup 3: Lümen daralmış ve iyice komprese olmuş, longitudinal ve sirküler kas lifleri halen fark edilebiliyor. Submukozal kollajen birikimi ve proksimalde ve renal pelviste belirgin musküler hipertrofi mevcut.

Grup 4: Lümen iyice daralmış. Kollajen birikiminin belirgin olduğu düz kas atrofisi, renal pelvis duvarında düz kas hipertrofisi mevcut.

Grup 5: Lümeni olmayan ve duvarı ileri derecede kalınlaşmış bir üreteropelvik bölge. ÜPB duvarını belirgin derecede infiltre eden kollajen birikimi arasında komprese olmuş düz kaslar mevcut (38).

2.5.2. Üreteropelvik Darlık Patofizyolojisi

Fetal ve neonatal böbrek, erişkin böbreği ile karşılaştırıldığında olağanüstü bir kompliyansa sahiptir. En küçük hacim ve basınç değişikliklerine ve reflüye bile dramatik şekilde genişleyerek yanıt verebilmektedir (39). Hem bu pelvik genişleme yeteneği hem de Anjiyotensin II ve ADH etkisiyle idrar akımının

azaltılması sonucu üretereopelvik dalıkta intrapelvik basınç tıkanıklık oluştuktan sonra artmasına rağmen birkaç saat içinde normale dönmektedir. ÜPBD'de intrapelvik basıncın normal olması nedeni ile böbrek fonksiyon bozukluğunun doğrudan nefronlara basınç yansımından kaynaklanmadığı anlaşılmıştır (40).

Sıçan fetüslerinde yapılan çalışmalar, düz kas hücrelerinin önce ureterin mesaneyeye yakın kısmında görülmeye başladığını ve ÜPB'ye doğru ilerlediğini göstermiştir (41).

Bu ilerleme ÜPB'ye yakın bir bölgede herhangi bir nedenle durursa aperistaltik segment ortaya çıkmaktadır. Gelişim evreleri dahil olmak üzere ÜPB ureterin diğer segmentlerinden hem daha dardır hem de daha az düz kas hücresi içerir (42). Bu nedenle semptomatik ÜPBD'nin normalin patolojik bir varyantı olduğu kabul edilebilir.

Kronik ureter tıkanıklıklarında HN yanıtı 1-2 hafta içinde maksimuma ulaşmasına rağmen parankimal hasarın önemli bir kısmı tıkanıklığın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (43). Ayrıca tıkanıklık ne kadar uzun sürerse, tıkanıklık geri döndürüldüğünde böbrek fonksiyonlarının geri dönmesi de o kadar uzun sürmektedir. Gelişmekte ve büyümekte olan böbreklerin tıkanıklıklardan matür böbreklere göre daha fazla etkilendikleri gösterilmiştir (44). Buna karşın büyük çocuk ve erişkin HN'lerden farklı olarak yenidoğanlarda tıkanıklığın giderilmesi ile böbrek fonksiyonları hemen hemen normale dönmektedir (45).

Bazı fizyolojik faktörler böbreğin HN'ye doğru ilerlemesinde ve HN derecesinde etkilidir: (a) diürez durumunda idrar miktarı ve akım hızı, (b) ÜPB anatomisi ve fonksiyonu, (c) glomerüller ve tübüler fonksiyon, (d) pelvik kompliyans.

Tıkanıklık sonrası idrar akımının engellenmesi ile oluşan genişleme ilk birkaç gün içinde papillalarda düzleşme, nefronların proksimal tübüllerinde yavaşça atrofiye neden olur. Yedinci günde dilate toplayıcı kanallarda atrofi ve nekroz gelişir. 14. günde distal tübülüslerde dilatasyon artar, proksimal tübül epitelinde atrofi gözlenir. Üçüncü haftadan itibaren medullar kalınlıkta %50 azalma ve kortekste incelmeye gözlenir, glomerüllerde ve tübüllerde fibrozis eşlik eder (46).

ÜPBD yapılan böbrek atrofi bulgusu içermemesine rağmen karşı taraftaki böbreğe göre küçüktür. ÜPBD yapılan böbrekte glomerüller hacimde azalma, tübüler dilatasyonda artma, glomerüller skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis meydana gelir (47). ÜPBD'nin patofizyolojisi net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen tıkanıklığın zamanla azalabileceği, artabileceği veya intermitan hal alabileceği bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda ÜPBD'de erken dönemden

ziyade, izlem sırasında kötüleşme olanlara cerrahi müdahale yapılması benimsenmiştir (48).

2.5.3. Etyolojisi

Intrinsik darlık, valv, polipler: Üreter lümeninin intrinsik bir nedenle idrar akışını engelleyecek şekilde daralması üreter boyunca herhangi bir yerde olsa bile, klinik olarak bu duruma daha çok ÜPB' de rastlanır. ÜPB lümeni dardır fakat açıktır. ÜPB tıkanıklıklarının %75'ini meydana getirir. ÜPB'de anatomik bir yapı bozukluğuna fonksiyonel bir sorun da eşlik etmektedir. Buradaki asıl sorun, anormal müsküler aktivite nedeniyle peristaltik dalgaların iletilmemesinden kaynaklanmaktadır (48). Histolojik olarak dar ÜPB bölgesinde beklenenden daha az sayıda düz kas hücresi mevcuttur. İntrinsik lezyonların çok nadir bir nedeni de fetal üreter kıvrımlarının kalıntıları olan valv ve poliplerdir (49).

Üreterin pelvise yukarıdan giriş yapması (insersiyon anomalisi): İdrarın huni şeklindeki böbrek pelvisinden rahatça üretere boşalabilmesi için üreter normalde pelvise en alt noktadan bağlanır. ÜPB obstrüksiyonlarının bir kısmında, üreterin pelvise daha yukarıdan ve sıklıkla da oblik bir giriş yaptığı görülür (48). Üreterin böbrek pelvisine yüksek giriş yapması başlangıçta obstrüksiyona neden olmayabilir. Fakat üreterde bir tıkanıklık olduğunda pelvisin genişlemesiyle yüksek giriş yapmış üreter, ÜPB obstrüksiyonun nedeni olabilir. İnsersiyon anomalilerine bağlı ÜPBD vakaların %7'sini meydana getirir.

Fibröz bantlar ve yapışıklıklar: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), perkutan nefrostomi yapılması ve radyasyon uygulaması ÜPB fibrozise neden olabilir. Fibröz bant veya retroperitoneal yapışıklıklara bağlı ÜPBD vakaların yaklaşık %3'ünü oluşturur (48,49).

Aberan damarlar: Özellikle sol böbrekte alt kutbu besleyen segmental arterler ana renal arterden veya doğrudan aorta veya iliak arterden köken alabilir. Bu aberan arterin oluşumu, intrauterin dönemde böbreğin yükselmesi ve rotasyonu sırasında aortadan gelen ve böbreği geçici sürelerle besleyen arterlerin yok olmamasına bağlanmaktadır. Aberan damar basısına bağlı gelişen ÜPBD tüm olguların %11'ini meydana getirmektedir (50).

2.5.4 Üreteropelvik Darlıklarda Tanı Yöntemleri

ÜPBD tanı çocukluk çağından erken erişkinlik çağına kadar konulamazsa; kronik obstrüksiyon böbrek fonksiyonunda progressif azalmaya yol açabilir. Stazla beraber tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve kalkül oluşumu görülebilir.

ÜPBD tanısında radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle birlikte basınç akım çalışmalarında kullanılmaktadır.

1- Radyolojik Yöntemler

Radyolojik çalışmalarda amaç obstrüksiyon olduğu düşünülen bölgeyi anatomik ve fonksiyonel olarak görüntülemektir.

a. Ultrasonografi

Prenatal USG ile saptanan HN, doğumdan sonraki ilk birkaç haftada desteklenmelidir (51). Tanı yenidoğan döneminde radyoizotop çalışmalar ile de doğrulanmalıdır. Prenatal USG ile bulunan patolojik lezyonların %50'si HN'dir (52). Günümüzdeki tanısal yöntemler üriner sistem anomalilerinin gebeliğin 12 ile 14. haftası gibi erken dönemlerinde tanınabilmesine olanak sağlamaktadır (53). Prenatal USG ile ürolojik anomaliler %84,4 ile %97 oranında saptanabilmektedir (53). Gelişen böbrekler tam matürasyonunu kazanana kadar, piramid ve medullalar bölgesindeki sonolusen alan nedeniyle fetal veya neonatal böbrek USG'si yanıltıcı olabilir. İdeal USG, kollektör sistemin dilatasyonunu gösterebilmeli, ÜPB obstrüksiyonunu multikistik böbrek hastalığından (MKBH) ayırabilmeli ve obstrüksiyonun düzeyini belirlemeye yardımcı olmalıdır. ÜPB obstrüksiyonunda pelvis dilate, mediali sonolusen ve etrafında küçük yuvarlak sonolusen yapılarla karakterize dilate kaliksler görülür. Burada dilate kalikslerin dilate infundibulum aracılığıyla pelvis renalisle birleştiği görülür. Bazende dilate kalikslerle ayrılmış ya da sonolusen alanlarla çevrilmiş solid görünümlü korteks görülebilir. Buna karşılık MKBH'da kistler rastgele dağılmış değişik boyuttaki sonolusen alanlar olarak görülürler. USG ile kistlerin birleştiği nadiren görülebilir. Kist etrafında rastgele dağılımlı küçük solid dokular görülebilir. Nadiren merkezi geniş olan lokalize kist tanıda karışıklığa neden olabilir. Bu iki patolojinin ayrılmasında nükleer sintigrafi yöntemlerinden yararlanılabilir. Multikistik böbrek hastalığında radyoizotop tutulumu gözlenmez. USG ilk tanının konulması ve takipte en sık başvuru ve non-invaziv olan yöntemdir.

b. Doppler Ultrasonografi

USG tekniğindeki gelişmeler sonucunda dupleks Doppler USG ile intra renal kan akımı değerlendirilebilir hale gelmiştir. Doppler USG'de renal damarların kan akım hızları ölçülüp, rezistif index (RI) değerleri bulunarak nonobstrüktif ile obstrüktif HN ayırımı yapılmaya çalışılmıştır (54). $RI = \frac{\text{Sistolik kan akım tepe hızı} - \text{en düşük diastolik kan akım hızı}}{\text{Sistolik kan akım tepe hızı}}$ şeklinde hesaplanır. Obstrüktif nefropatilerde renal arterlerde vasküler rezistansın artışı diastolik akımın sistolik akıma göre daha fazla azalmasına yol

açar. Böylece artan vasküler rezistans ile RI'de de artış görülmektedir. RI normal değerleri, 4 yaşın altındaki çocuklarda 0,70'den yüksek olmakla beraber, 4 yaşın üzerinde RI<0,70 normal olarak kabul edilmiştir/ (55).

Ayrıca obstrüksiyon olduğu düşünülen böbreğin RI'i ile kontralateral normal böbreğin RI'i arası farkın 0,08'den fazla oluşu unilateral obstrüksiyon lehinde değerlendirilmektedir (56). Günümüzde obstrüktif nefropatilerdeki Doppler USG çalışmalarında intravezikal basıncın etkisini ortadan kaldırmak ve obstrüksiyonun diürece olan cevabını da değerlendirmek amacıyla hidrasyon üretral kateter konulması ve diüretik enjeksiyonu ile karakterize renal sintigrafi şartları uygulamaya dahil edilmiştir. Hidrasyonu oral ve parenteral olarak sağlanan hastalarda diüretik öncesi ve sonrası dakikalardaki RI'ler karşılaştırılarak obstrüksiyonun varlığı değerlendirilmeye çalışılmaktadır.

c. İntravenöz Pyelografi(IVP)

Ekskretuar ürografi ürolojik tanı yöntemleri içerisinde en klasik yöntemdir. USG'den farklı olarak hem morfoloji hem de fonksiyon hakkında bilgi verir. Alınan radyasyon ve intravenöz opak madde kullanımı nedeniyle daha invaziv bir yöntemdir. IVP'de ciddi dilate kaliksler ve genişlemiş pelvis renalis görülürken ÜPB düzeyinde aniden bu dilatasyon kesintiye uğrar. Kontrast maddenin atılımı normal kontralateral böbreğe göre gecikmiştir. Dilate kolektör tüpler nedeniyle üst üriner obstrüksiyonun nonspesifik bir bulgusu olan kaliksiyel kresentler görülebilir (57).

d. Retrograd Pyelografi

Anatomik yapı hakkında diğer yöntemlerle yeterli bilgi edinilemediği şüphesi olan durumlarda retrograd pyelografiye nadir olarak başvurulabilir. Böyle bir gereksinimde işlemin peroperatuar yapılması invazivliği azaltır.

e. Antegrad Pyelografi

IVP'de gecikmiş filmlerde obstrüksiyon yeri sınırlanamayan vakalarda antegrad pyelografi, retrograd pyelografiye alternatif olarak düşünülebilir.

f. Radyonüklid Sintigrafi

Nükleer inceleme IVP'de vizualize edilemeyen vakalarda fonksiyonu göstermede değerlidir. Bu yöntemle fonksiyon ve obstrüksiyon hakkında sayısal değerler elde etmek mümkün olur. Statik sintigrafik yöntem olan Teknesyum 99m Dimercaptosuccinicacid (DMSA) fonksiyonel renal parankim hakkında bilgi verir. Non fonksiyone böbreklerde nefrektomi kararı verilmesinde ve separe böbrek fonksiyonlarının ortaya konulmasında değer taşır (57,58). Dinamik bir yöntem olan Teknesyum 99m Diethylenetriaminepentaaseticacid (DTPA) ise hem renal parankimal fonksiyonu hem de topplayıcı sistem boşalmasını

değerlendirebilir. Standart çalışmalar obstrüksiyonun yerini belirlerken nükleer incelemeler obstrüksiyonun derecesini saptamaya yarar (57). İzotopik çalışmada normal tutulum görülmesine rağmen renal pelvisden gecikmiş süzülme göllenme olur. Dinamik yöntemler kullanılarak yapılan diüretik renografiden iki saat öncesinde oral ve parenteral sıvı ile hidrate edilen hastalara yaşa uygun üretral kateterizasyon yapıldıktan sonra posterior pozisyonda kamera altında bolus radyonüklid madde injeksiyonunu takiben kanlanma ve fonksiyon fazları incelenmektedir. Yirminci dakikada yapılan diüretik injeksiyonu sonrası renal fonksiyonlar toplam 40 dakika süreyle izlenmektedir. Bilateral renal konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonları incelenen hastaların yapılan diüretik injeksiyonu sonrasında da ekskresyon değerlendirilmeleri yapılmaktadır. Separe renal fonksiyonları radyonüklid maddenin pelvis renaliste yarılanma zamanı ekskresyon fraksiyonları hesaplanarak renogram eğrileri ortaya konulmaktadır. (58). Yapılan bu data analizle, yarılanma zamanı 20 dakikanın üzerinde olan sistemler obstrüktif kabul edilmektedir. Hesaplanan fonksiyonlardaki kayıp için kabul edilen sınır değerler değişkenlik göstermektedir. Diüretik renografi sayesinde obstrüktif-nonobstrüktif sistemlerin ayırımı daha güvenilir şekilde yapılabilmektedir.

g. Voiding Sistoüretrografi (VCUG)

Eşlik eden patolojiler arasında VUR'un görülmesi ve VUR'a sekonder ÜPB obstrüksiyonu olasılığının bulunması her hastada VCUG çekilmesini gerektirmektedir.

h. Bilgisayarlı Aksiyel Tomografi (CAT)

CAT ile bazı hastalarda USG'ye ek olarak obstrüksiyona neden olan ürotelial tümör veya radyolusen kalküllerin varlığı ortaya konabilir.

ı. Manyetik Rezonans Ürografi (MRÜ) ve Anjiografi (MRA)

Darlık olduğu düşünülen ÜPB'nin anatomik özelliğini göstermek amacıyla yapılan MRÜ'de intravenöz gadolinium–DTPA injeksiyonu sonrası dakikalık görüntülerin alınarak 20-30 dakikada yapılan diüretik injeksiyonu sonrasında ÜPB'deki obstrüksiyonun fonksiyonel özellikleri de değerlendirilebilir.

j. Intraluminal Ultrasonografi

Retrograd pyelografi sırasında, ureter içine yerleştirilen 6F intraluminal ultrasonografik kateter ile ÜPB'nin etrafındaki yaklaşık 2 cm'lik bölge görüntülenebilir. İntralüminal USG özellikle yüksek insersiyon anomalisi ile darlık olan obstrükte segment varlığının ayırımında yaygın olmamakla beraber kullanılmaktadır.

2 - Basınç – Akım Çalışmaları

Obstrüksiyon tanısının tam olarak konulabilmesi için fluoroskopik basınç akım çalışmaları (Whitaker testi) yapılabilir. Hastaya yaşa uygun kalibrasyonda üretral kateter konulduktan sonra perkütan nefrostomi yerleştirilir ve belirli hızda (10 ml/dk) infüzyon şeklinde sıvı (%0,9 NaCl veya kontrast madde verilerek çıkış ve giriş basınçları arası denge sağlanarak akım devam ederken oluşan intrapelvik basınç değişiklikleri moniterize edilir.

Renal pelvik basınçta, 0-10 cm/su olan değerler nonobstrüktif, 20 cm/su üzeri basınç değerleri obstrüktif olarak yorumlanmıştır. Bu tetkik obstrüksiyonun derecesi ve onarımının gerekliliği için bilgi verir (59). Bu yöntemle 10-20 cm/su arasında değere sahip önemlisayıdaki hastaların obstrüksiyonu hakkında fikir yürütülememektedir.

3- Biyokimyasal tetkikler

Üriner sodyum, kalsiyum, beta-2 mikroglobülin, üriner obstrüksiyona özgü belirteçlerdir. Son zamanlarda üriner Transforming growth factor-1, monosit kemotaktik protein-1, endotelin-1 artışları da obstrüksiyonlu hastalarda yüksek olarak saptanmıştır.

2.5.5. Üreteropelvik Darlıklarda Tedavi ve Prognoz

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

ÜPB obstrüksiyonunun takibinde merkezler arasında farklılıklar vardır. Bazı merkezler böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadan erken dönemde cerrahi önerirken, diğer merkezler USG ve diüretikli böbrek sintigrafisi bulgularında kötüleşme olduğunda cerrahiye tercih etmektedir. Cerrahi planlansın veya planlanmasın, HN düzelene kadar tüm hastalara antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (60).

Fetal Üroloji Derneği (SFU) cerrahi girişim endikasyonlarını, renal fonksiyonların bozulması (diferansiyel böbrek fonksiyonunun %40> olması), takiplerde renal fonksiyonda %10'dan fazla kayıp, ultrasonografik incelemede pelvis AP çapında artma ve grade 3-4 dilatasyon olması şeklinde tanımlamaktadır (48). Diğer endikasyonlar; ağrı, üriner sistem enfeksiyonu, taş, hematüri gibi semptomların bulunması, seri sintigrafi takiplerinde fonksiyon kaybı ve izlem

güçlüdür. Rölatif endikasyonlar ise bilateral ÜPBD bulunması, ciddi HN bulunması ve seri takiplerde progresyon görülmesidir.

ÜPBD cerrahi tedavisinde çeşitli pyeloplasti teknikleri kullanılmaktadır. Pyeloplastinin başarı oranı %91-98'dir. İlk bir yaş içinde, özellikle 3-6 aylıkken yapılan başarılı cerrahi girişimlerden sonra renal fonksiyonlarda ve renal büyüme kapasitesinde gelişme belirgin olmaktadır (49).

Günümüzde en çok kullanılan ve halen altın standart yöntem olarak kabul gören Anderson-Hynes dismembred pyeloplasti ameliyatı ilk kez 1949 yılında tariflenmiştir. Uzun obstrüktif segmentlerde flap yöntemleri ve Foley Y-V plasti, üreterin sekonder epitelizasyonla iyileşmesine olanak sağlayan Davis intübe üretrotomisi de tanımlanmış açık cerrahi tekniklerdir. Aberran damar varlığının ekarte edildiği vakalarda endopyelotomi uygulanabilir, etkin ve minimal invazif bir cerrahi yöntemdir. Balon dilatasyon yöntemi de günümüzde kullanımı azalmış olmakla birlikte birçok klinikte başarıyla gerçekleştirilen bir endoskopik yöntemdir. Laparoskopik pyeloplasti ve robot yardımlı pyeloplasti de deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirildiğinde minimal invazif ve düşük morbidite oranlarına sahip cerrahi tekniklerdir. Takiplerde genel kanı 6 hafta sonra USG, 3. ay sonunda ise renal diüretikli sintigrafi çekilmesi yönündedir (61).

Etkilenen böbrekte diüretikli böbrek sintigrafisinde diferansiye fonksiyon %10'un altında ise tedavide nefrektomi de düşünülebilir (49).

Günümüzde konservatif olarak takip edilen konjenital hidronefrotik böbreklerin yaklaşık %23'ü ağrı veya tekrarlayan İYE gelişmesi, fonksiyonun giderek bozulması veya tıkanıklığın derecesinin artması gibi nedenlerle eninde sonunda opere edilmektedirler. Cerrahi uygulanmayan hastaların genellikle birkaç yıl böbrek fonksiyonlarını korudukları bilinmesine rağmen bu hastaların uzun dönem takip serileri yetersiz olduğu için erişkin döneme nasıl ulaştıkları bilinmemektedir (48).

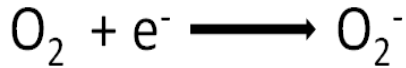
2.6 OBSTRUKSİYONDA OKSİDATİF STRES VE SERBEST RADİKALLER

Sağlıklı bir organizmada serbest radikallerin oluşumu ve ortamda birikim hızı ile bunların antioksidanlar tarafından ortamdaki kaldırılma ya da etkisizleştirilme hızı bir denge içerisinde dir. Bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Elektron transferi, enerji üretimi, inflamasyon oluşturan ajanlara karşı savunmada ve hücre sel sinyal iletiminde ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Serbest radikal zincir reaksiyonunun kontrolsüz bir davranış göstermesi ve oksidatif denge

halinin bozulması ise "oksidatif stres" olarak adlandırılır. Bu durumun nedeni, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliğin sonucunda organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlerin bozulup doku hasarının oluşmasıdır (62,63).

Vücuttaki savunma mekanizmaları sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitleri genellikle dış yörüngelerinde serbest oksijen içerirler (62). Serbest radikallerde denge, çevredeki moleküllerden bir elektron kopararak elektron çifti oluşturmasıyla yani oksidasyonla sağlanır. Elektronu koparılmış olan bu molekül eşlenmemiş elektron içerdiğinden serbest radikale dönüşür ve böylece tek bir radikal varlığı bile elektron transfer zincir reaksiyonlarını başlatabilir. Başlayan bu reaksiyon membrandaki yağ asitleri tükeninceye kadar devam eder. Sonuç olarak membran, selektif geçirgenliğini kaybeder ve hücre yıkılır (62).

İskemik dokuların reperfüzyonu, toksik SOR oluşumuna yol açar (62). Bunlar süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil anyonu (OH^-), hipoklorik asit ($HOCl$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksitten derive peroksinitrittir ($ONOO^-$). O_2 'nin bir elektron alarak indirgenmesiyle kararsız bir yapı olan O_2^- radikali oluşur (62).



O_2^- ye bir elektron eklenmesi (O_2^- dismutasyonu) veya O_2 'nin doğrudan indirgenmesiyle H_2O_2 oluşur. Dismutasyon spontan olarak veya SOD enzim aracılığı ile katalize edilebilir (62).



H_2O_2 'nin, demir ve diğer geçiş elementleri (bakır, çinko, mangan, krom, kobalt, nikel, molibden) varlığında indirgenerek OH^- radikali oluşturmasına Fenton Reaksiyonu denir (62). H_2O_2 'nin bakır ve demir tarafından katalizlenerek, O_2^- ile reaksiyona girmesiyle OH^- radikalini oluşturmasına ise Haber-Weiss Reaksiyonu denir. Aktive olan polimorf nüveli lökositler (PMNL), monositler, makrofajlar ve eozinofiller O_2^- radikali üretirler (62). Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem taşır. Özellikle PMNL'ler içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığı ile O_2^- 'nin dismutasyonu ile oluşan

H₂O₂'yi klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'ye dönüştürür. HOCL yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmamasına rağmen, SOR grubunda yer alır (62,64).

2.7 ANTIOKSİDANLAR

Obstruksiyon sonrası hücreler oksidan maddelerin saldırıları ile karşılaşılır. Bu saldırıyı nötralize edecek sistemler yetersiz kalırsa, geri dönüşümsüz yıkım ortaya çıkar. Oksidatif stresin oluşumunu ve meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta geliştirilmiş olan savunma sistemlerine "antioksidan savunma sistemleri" denir.

Organizmayı oksidatif strese karşı koruyan antioksidan moleküller, endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasar, hücre içi ve hücre dışı savunma mekanizmaları ile etkisiz hale getirilir. Antioksidanların başlıca etki mekanizmaları, SOR oluşumunun önlenmesi ve oluşan SR'lerin etkisiz hale getirilmesi şeklinde sıralanabilir (65,66). Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere, iki sınıfa ayrılırlar. Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir.

. Birçok deneysel çalışma, antioksidanların ÜPBD sonrası böbrekte oluşan oksidatif hasar üzerindeki yararlı etkilerini ortaya koymuştur. Atorvastatin, melatonin, L-karnitin, tokoferol gibi antioksidanların unilateral üreter obstruksiyonu sonrası nefroprotektif etkileri hem histolojik hem de biyokimyasal açıdan gösterilmiştir (122,123).

2.7.1 Enzimatik Antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar, SOD, katalaz, selenyum bağımlı glutasyon peroksidan, glutasyon-S-transferaz, GR, sitokrom oksidaz, glikoz-6-fosfatdehidrojenaz, UDP-glukroniltransferaz, fosfoglukonat dehidrojenaz, epoksit hidrolaz, NADPH-kinon hidrolaz ve sulfonil transferazdır.

2.7.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar, vitamin C, vitamin A, vitamin E, flavinoidler, melatonin, albümin, koenzim Q10, ürik asit, haptoglobulin, sistein, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, ferritin, oksipurinol, bilirubin, mannitol, lipoik asit vehemopeksindir.

2.7.3 Süperoksit Dismutaz

SOD, hücre içi kuvvetli antioksidan bir enzimdir. O₂⁻'yi, H₂O₂ ve O₂

çeviren reaksiyonu katalizler (67). SOD hücrel kompartmanlardaki O_2^- düzeylerini kontrol altında tutar. Süperoksidi ortamdan uzaklaştırıp NO ile reaksiyona girmesini engelleyerek peroksinitrit oluşumunu önler. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin hücre içinde ortamda öldürülmesinde önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle SOD, granülosit fonksiyonu için önemli bir enzimdir (67). Lenfositler, granülositlerden daha yüksek düzeyde SOD içerirler. Bu enzimlerin aktif merkezlerinde bulunan aminoasitlerin çeşitliliği, kofaktör ve diğer bazı özelliklerine göre farklı izoformları bulunmaktadır. İnsanda üç farklı izoformu vardır. Bunlar, sitoplazmik SOD, mitokondriyal SOD ve ekstrasellüler SOD' dur. Ancak yapılan araştırmalarda genellikle tümünü kapsayan enzim (total SOD) aktivitesi ölçülür (67).

2.7.4 Oksidatif Stresin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler

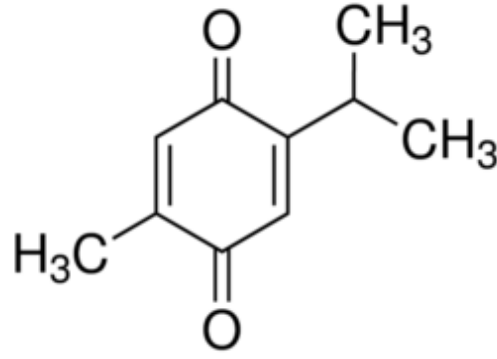
Oksidatif stresin, hastalıkların patogenezinde rolü anlaşıldıkça bu alandaki çalışmalar da yoğunlaşmıştır. Oksidatif stres çalışmalarında serbest radikallerin artışı veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği araştırılmaktadır (68). Bunun için plazma, serum, eritrosit, doku örnekleri gibi çeşitli ortamlarla analiz yapmaya uygun yöntemler geliştirilmiştir.

Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdürler. Bu yüzden direkt olarak ölçülmeleri zordur. Serbest radikal üretim artışının belirlenmesi için bunların lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli ürünlerin, ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır. Bu yöntemler arasında lipit peroksidasyonunun son ürünlerinin düzeyinin belirlenmesi en sık tercih edilen yöntemdir. Malondialdehit (MDA) ölçümü lipit peroksidasyonunun derecesinin belirlenmesi için en sık başvurulan testtir (65).

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, oksidatif stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının toplam etki gücü belirlediği için ve antioksidan moleküllerin tek tek incelenmesi hücre içi toplam oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabileceği düşünülerek total oksidan ve antioksidan kapasite ölçümü sıklıkla kullanılmaktadır (68).

2.8 TİMOKİNON

Timokinon ($C_{10}H_{12}O_2$, 2-izopropil-5-metil 1, 4-benzokinon) (Şekil 4) çörek otundan (*Nigella Sativa*) elde edilen bir etken maddedir (69).



Şekil 4: Timokinonun kimyasal yapısı (70)

Timokinon, *Nigella Sativana*'nın farmakolojik olarak bilinen en aktif içeriğidir (70). Uzun yıllar antioksidan, antiinflamatuvar ve antineoplastik ilaç olarak kullanılmaktadır (71). Yapılan araştırmalarda timokinonun pek çok kanser türüne etkili olduğu kanıtlanmıştır. Akciğer adenokarsinomu, over adenokarsinomu, kolorektal kanser, pankreatik adenokarsinomu, uterus sarkomu, neoplastik keratinosit, osteosarkom, fibrosarkom, akciğer sarkomu'na etkili olduğu kanıtlanmıştır (72,73,74). *Nigella sativa*'nın antidiyabetik, antioksidan, antiinflamatuvar, antihistaminik, antimikrobiyal, antitümöral, hematolojik, immünomodülatör, antihiperlipidemik, antihiperkolesterolemik, antitümoral ve antikanserojenik, gastroprotektif, analjezik, antibakteriyel, antihelmintik ve antifungal, sinir sistemine nöroprotektif, üriner sisteme pozitif ve nefrotoksisiteyi azaltıcı, karaciğer üzerine koruyucu, kemik iyileşmesini artırıcı şeklinde pek çok yararlı özellikleri mevcuttur. Timokinonun farklı mekanizmalarla antioksidan etkileri olduğu bildirilmiştir. Süperoksit radikal anyonu ve hidroksil radikalleri de dahil olmak üzere çeşitli oksijen türleri üzerinde radikal temizleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (75). Yapılan deneysel çalışmada demir bağımlı mikrozomal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (76). Hücrel glutasyonu uyararak oksidatif stresi azaltmasında diğer bir antioksidan özelliğidir (77).

Timokinonun *invitro* demir bağımlı mikrozomal lipid peroksidasyonu inhibe etmesi, timokinon ile sitümüle edilmiş lökositlerin SOR'nin zararlı etkilerine karşı korunduğunun gösterilmesi, timokinonun anti-oksidan özelliklerine örnektir. Timokinonun sıçan peritoneal lökositlerinde COX ve Lipooksijenaz yollarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Allerjik ensefalomyelit, artrit ve kolit modellerinde antiinflamatuvar etkisi bulunmuştur. Timokinon kobaylardan izole edilmiş trakeal ve ileum düz kasında histamin ve serotoninin etkilerini kaldırdığı tespit edilmiştir. Sıçanlarda intravenöz timokinon verilmesi doza bağımlı olarak kan basıncını ve kalp atım hızını düşürmüştür (71).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Bezmialem Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınarak (22.06.2017 tarih ve 2017/138 sayılı karar), Nisan 2018 - Mayıs 2018 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 90 ile 120 gram arasında değişen 34 adet erkek Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar, Bezm-i Alem Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi ve adı geçen merkezde takibi yapıldı. Sıçanlar, 21°C ile 23°C arasında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünde tutuldu, standart pellet yemlerle beslendi. Çalışma boyunca hayvanlarda yem ve su kısıtlaması yapılmadı. Sıçanlar çalışma öncesi ve çalışma sırasında her kafeste en fazla dokuz hayvan bulunacak şekilde, her gün kafes temizliği ve beslenme gereksinimi sağlanarak barındırıldı. Biyokimyasal parametrelerin tayini İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, histopatolojik inceleme ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı.

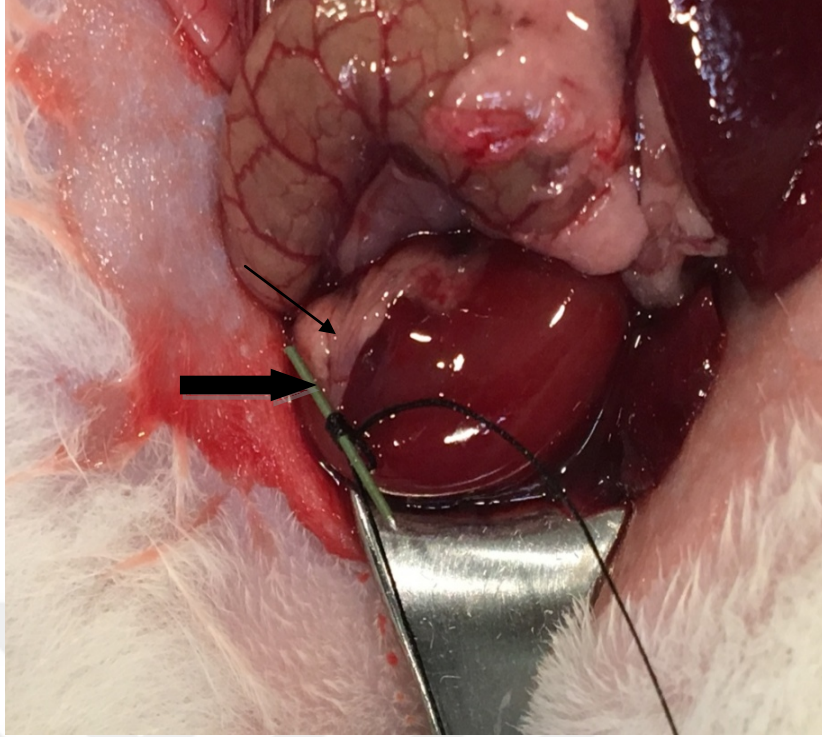
3.1 ANESTEZİ

Sıçanlara deneysel prosedür öncesinde ketamin HCl (Ketalar®, Eczacıbaşı) 50 mg/kg + ksilazin (Rompun®, Bayer) 15mg/kg intraperitoneal yoldan uygulanarak, işlem boyunca sıçanların solunumları spontan olarak devam edecek şekilde anestezi ve sedasyon sağlandı.

3.2 HİDRONEFROZ MODELİ

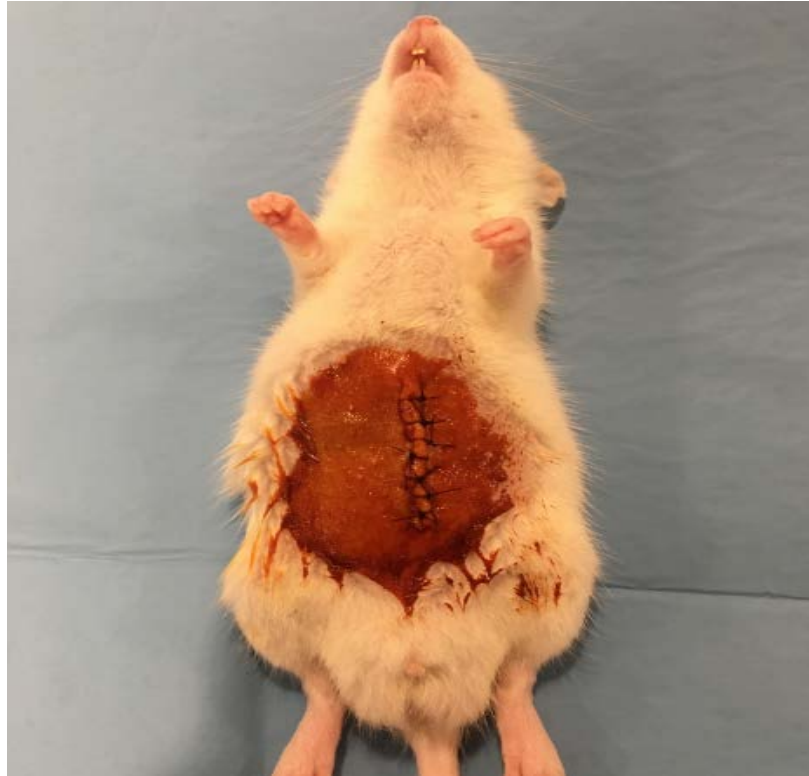
HN oluşturmak için Yi Yao ve arkadaşlarının tanımladığı tam obstrüksiyon oluşturarak geliştirilen unilateral HN modeli uygulandı (78)

Bu modelde sıçanların karın bölgesinin cilt antisepsisi sağlandıktan sonra tıraş edilerek, orta hat insizyonu ile batınlarına girildi. Barsaklar sağa devrildi ve sol böbrek ortaya kondu. Sol üreter bulundu ve 4/0 ipek sütür ile askıya alındı. Ardından 0.45 mm çapındaki pediatrik üreteral stentin kılavuz teli (*Baycare PDSS-O-3FR 10cm, LOT:BA00616083*) ÜPB boyunca yerleştirilip, kılavuz tel ve ÜPB birlikte bağlandı. (78) (Şekil 5)



Şekil 5. Hidronefroz modeli: Üreteropelvik bileşke (ince ok), ip ile üreter ve telin birlikte bağlanması (kalın ok) (78)

5/0 vikril ile periton, 4/0 ipek ile fasya-cilt altı-cilt primer kapatıldı. Operasyon sonrasında bütün deneklerin solunum, beslenme ve sıvı ihtiyaçları takip edildi. **Şekil 6**



Şekil 6: Operasyon Sonu

3.3 DENEY GRUPLARI

Gruplar, 4 haftalık ortalama 90 ile 120 gr arasındaki Wistar sıçanlardan rastgele seçilerek oluşturuldu. 4 farklı gruba ayrıldı. Timokinon (*Santa Cruz no: sc-215986A*) dozu oral yoldan 40 mg/kg/gün olacak şekilde ayarlandı (79).

HNTK: Hidronefroz yapılan ve timokinon verilen grup (n=9) : Bu gruptakilere HN modeli uygulanıp, 21 gün boyunca her gün aynı saatte günde bir kez gavaj yoluyla, 1 ml mısır yağında çözülmüş timokinon verildi. Ayrıca standart yem ve su verildi (**Şekil 7**).

HNMY: Hidronefroz yapılan ve mısır yağı verilen grup (n=9) : Bu gruptakilere HN modeli uygulanıp, 21 gün boyunca her gün aynı saatte günde bir kez gavaj yoluyla 1 ml mısır yağı verildi. Ayrıca standart yem ve su verildi.

TK: Timokinon verilen grup (n=8) : Bu gruptakilere HN modeli uygulanmayıp, 21 gün boyunca her gün aynı saatte günde bir kez gavaj yoluyla, 1 ml mısır yağında çözülmüş timokinon verildi. Ayrıca standart yem ve su verildi.

MY: Mısır yağı verilen grup (n=8) : Bu gruptakilere HN modeli uygulanmayıp, 21 gün boyunca her gün aynı saatte günde bir kez gavaj yoluyla 1 ml mısır yağı verildi. Ayrıca standart yem ve su verildi.



Şekil 7: Gavaj yoluyla timokinon verilmesi

Deney gruplarındaki sıçanlara 21. günde doku örnekleme öncesinde ketamin HCl (Ketalar®, Eczacıbaşı) 50 mg/kg + ksilazin (Rompun®, Bayer) 15 mg/kg intraperitoneal yolla uygulanarak anestezi ve sedasyon sağlandıktan sonra batın orta hat insizyon ile girilerek sol böbrek çıkarıldı.

Deney sonrası tüm hayvanlar servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Çıkarılan böbrek dokusundan biyokimya için alınan doku örnekleri önce-20°C'ye konuldu. Ardından kuru buz içerisinde çalışılacağı alana taşınarak -80°C'de muhafaza edildi. Histopatolojik inceleme için alınan örnekler %10 formaldehit içine konuldu. Deney tamamlandıktan sonra doku örnekleri toplu halde çalışıldı.

3.4 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik olarak böbrek dokusu; pelvisin epitelyum hasarı (PEH), glomeruler skleroz ve büzüşme (GSB), tübüler hasar varlığı (TBV), interstisyel ödem, fibrozis, inflamasyon (İÖFİ) ve damarlarda konjesyon (DK) açısından değerlendirildi. %10 formaldehit içinde fikse edilen böbrek dokularından elde edilen kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson-Trikrom (MTK) ile boyanarak incelendi. Histopatolojik değerlendirme, tek bir patolog tarafından çalışma gruplarına kör olarak yapıldı. Mikroskopik değerlendirme için Olympus BX-51 ışık mikroskobu, fotoğraf çekimi için Olympus DP 72 sistemi kullanıldı.

3.4.1 Pelvis Epitelyum Hasarı

PEH var/yok şeklinde değerlendirildi. PEH varlığında skor 1 olarak belirtildi.

3.4.2 Glomerüler Skleroz ve Büzüşme

GSB varlığı var/yok şeklinde değerlendirildi. GSB varlığında skor 1 olarak belirtildi

3.4.3 Tübüler Hasar

THV, 0'dan 3'e kadar skorlanarak belirlendi (80).

0: Hasar yok, intakt tübül, normal tübül hücresi, fırçamsı kenar

1: Tübül hücre hasarı, fırçamsı kenar kaybı, lümen sitoplazmik dağılma, lümen içinde debri

2: Fokal tübüler hasar, lümen içi debrinin eşlik ettiği tübül epitelyum hücrelerinde yama nekroz- bazal membran sağlam

3: Komplet tübüler nekroz, bazal membranın dağılması ve tübülde nekroz

3.4.4 İnterstisyel Ödem, Fibrozis, İnterstitiyel İnflamasyon

İÖFİ 0'dan 3'e kadar skorlama ile belirlendi (80).

0: İnterstisyel ödem, fibrozis ve inflamasyon yok

1: Ödem, fokal fibrozis, interstisyel sellüler infiltrasyon

2: Yama şeklinde fibrozis, elastozis, lümen daralması

3: Diffüz fibrozis, tübüler atrofi, nekroz

3.4.5 Damar Konjesyonu

DK 0' dan 3' e kadar skorlandı (80).

0: Konjesyon yok

1: Hiperemi ve ödem

2: Polarite kaybı ve hücre iskeletinin yıkımı

3: Perisantral nekroz

3.5 BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Böbrek dokuları homojenizatör (Next Advance Bullet Blender Storm 24) aracılığıyla %20' lik fosfat tamponu (PBS) kullanılarak homojenize edildi. Tüm işlemler buz üzerinde gerçekleştirildi. Homojenatlar 40°C'de 3000 x g'de 10 dakika boyunca santrifuj edilerek debris uzaklaştırıldı. Süpernatant olarak alınarak SOD, MDA, GR, KIM-1, TAS, TOS tayini gerçekleştirildi.

3.5.1 Doku Malondialdehit Düzeyinin Ölçümü

Doku MDA düzeyleri spektrofotometrik ticari kit (Cayman, TBARS/MDA Assay kit 96 wells no: 10009055, USA) ile ölçüldü. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, Ohkawa ve arkadaşlarının modifiye ettiği yöntem kullanılarak ölçüldü (82). Tiyobarbitürik Asit-Reaktif Maddeler (TBARS) konsantrasyonu, 1.56×10^{-5} M-1 cm-1 mol / Lextinction katsayısı kullanılarak hesaplandı.

3.5.2 Doku Süperoksit Dismutaz Düzeyinin Ölçümü

Doku SOD düzeyleri spektrofotometrik ticari kit (Cayman, Superoxide Dismutase Assay kit 96 wells no:706002, USA) ile ölçüldü. SOD aktivitesi, Sun ve arkadaşlarının modifiye ettiği yöntemle tayin edildi (81). Bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren sitozolik SOD (Cu/Zn SOD) ölçüldü. Bu yöntem, ksantin / ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksidin nitrobluetetrazolium (NBT)'u indirgemesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri ortamdaki NBT'yi indirgeyerek renkli formazonlar oluşturur. SOD enziminin bulunmadığı veya aktivitesinin düşük olduğu ortamda bu indirgenme meydana gelir ve mavi-mor renk oluşur.

3.5.3 Glutatyon Redüktaz Düzeyinin Ölçümü

Doku GR düzeyleri spektrofotometrik ticari kit (Cayman, Glutathione Reductase Assay kit 96 wells no: 703202, USA) ile ölçüldü. Sedlak ve Lindsay

metodu kullanılarak 412 nm de ölçümü yapıldı. Örnekler %50 TCA (triklorasetik asit) ile çöktürüldü ve 5 dakika 1000xg de santrifuj edildi. Çöktürülen örneğin üst fazından 0,5 ml alınarak 2 ml Tris- EDTA tamponu (0,2 M, pH=8,9) ve 0,1 ml 0,01 M 5,5'-ditiyo-bis-2-nitro benzoik asit ilave edildi. Bu karışım oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve spektrofotometrede 412 nm de absorbanları ölçülerek alındı (84).

3.5.4 KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) Düzeyinin Ölçümü

Doku KIM-1 düzeyleri Sandviç Elisa prensibine dayanarak ticari kit (Elabscience, rat KIM-1 elisa kit 96 wells no: E-EL-R0575, USA) ile Wasilewska ve arkadaşlarının modifiye ettiği yöntem kullanılarak ölçüldü (83).

3.5.5 Total Antioksidan Seviyesi Ölçümü

TAS düzeyi, Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, no: RL0017 Türkiye) kullanılarak ölçüldü (85). Sodyum asetat tamponu, sulfonik asit ve kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox equiv/lt olarak ifade edildi.

3.5.6 Total Oksidan Seviyesi Ölçümü

TOS düzeyi, Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, no: RL0024 Türkiye) kullanılarak ölçüldü (85). Sülfirik asit tamponu, ferröz iyonu, dihidroklorid ve kalibratör olarak hidrojen peroksit kullandı. Sonuçlar µmol H₂ O₂ equiv/lt olarak ifade edildi.

3.6 İSTATİKSEL ANALİZ

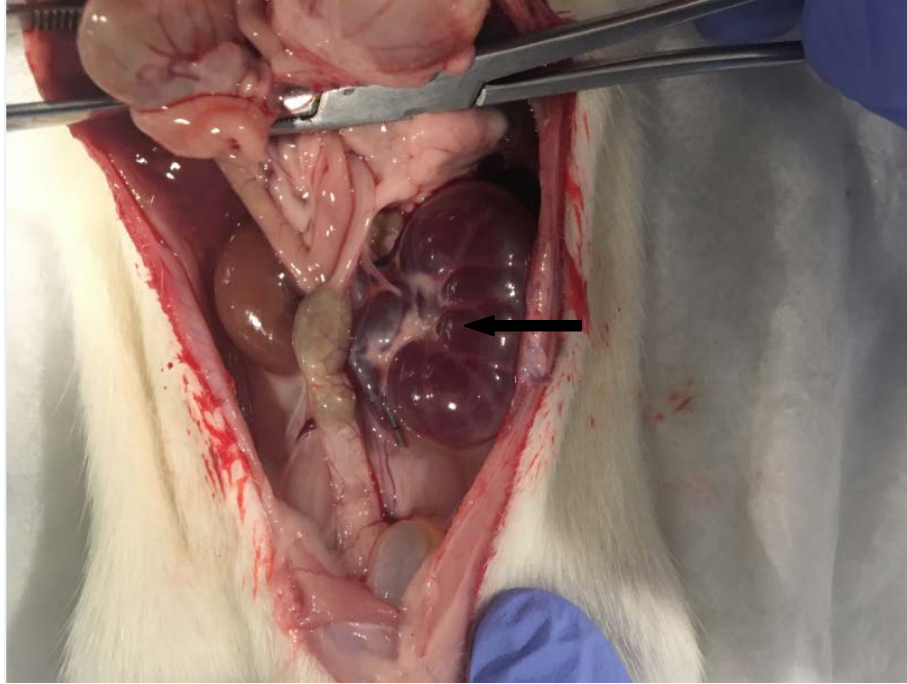
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Haltonexact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

4.1 MAKROSKOBİK BULGULAR

Çalışmaya toplam 33 sıçan dahil edildi. Anestezi indüksiyonu aşamasında 1 sıçan solunum arresti oldu ve yerine daha önce oluşturulmuş olan havuzdan 1 sıçan çalışmaya dahil edildi. HN yapılan ve timokinon verilen gruptaki 1 sıçan ise operasyonun ilk 24 saatinde cannibalismus sonrası kaybedildi. Bu grubun istatistiksel verileri 8 sıçan üzerinden değerlendirilmiştir. Sıçanların üreter obstruksiyonu sonrası gözlemlerinde, fiziki ve solunumsal aktivitelerinde değişiklik olmadığı görüldü.

Sakrifikasyon sonrasında yapılan batın orta hat insizyonu sırasında makroskopik olarak üreter obstruksiyonu yapılan sıçanların sol böbreklerinde HN ile uyumlu bulgular tespit edildi. (Şekil 8)



Şekil 8. Üreter obstruksiyonu uygulanıp, 21. günde sakrifikasyon sonrası değerlendirilen böbrek dokularının makroskopik görünümü. Sol böbrek hidronefrotik (kalın ok)

4.2 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

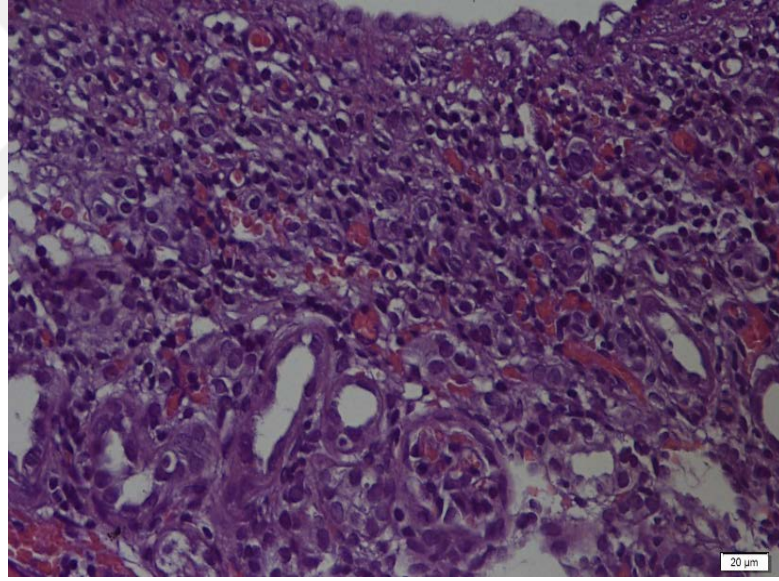
Tablo 1: İpsilateral Böbrekte Pelvis Epitelyum Hasarı Değerlerinin Kıyaslanması

İpsilateral		Grup				Test değeri	p
		MY	TK	HNMY	HNTK		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
PEH	0	8 (100)	8 (100)	0 (0)	3 (37,5)	26,772	<0,001**
	1	0(0)	0 (0)	9 (100)	5 (62,5)		
HNTK/ HNMY	p	0,082					

PEH: Pelvis Epitelyum Hasarı, 0: Yok 1: Var

^cFisher-Freeman-Halton exact test **p<0,01

Gruplar arasında ipsilateral PEH değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p<0,001). HNMY grubunda tüm sıçanlarda PEH saptanmışken HNTK grubunda sıçanların %62,5'üğünde PEH saptanmıştır. HNTK ve HNMY gruplarının istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı fark görülmemiştir (**Tablo 1**).



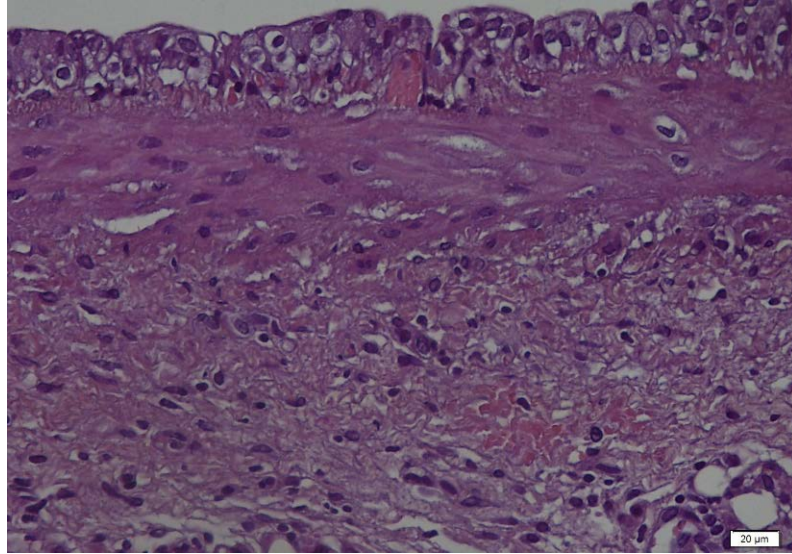
Şekil 9: İpsilateral PEH 1 düzeyi H&E boyama (x 20)

Tablo 2: Kontralateral Böbrekte Pelvis Epitelyum Hasarı Değerlerinin Kıyaslanması

Kontralateral		Grup				Test değeri	p
		MY	TK	HNMY	HNTK		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
PEH	0	8 (100)	8 (100)	9 (100)	8 (100)	-	-
	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

PEH: Pelvis Epitelyum Hasarı, 0: Yok 1: Var

Gruplarda PEH değeri 1 olan olgu olmadığı için kıyaslama gerçekleştirilememiştir (**Tablo 2**).



Şekil 10: Kontralateral PEH 0 düzeyi H&E boyama (x 20)

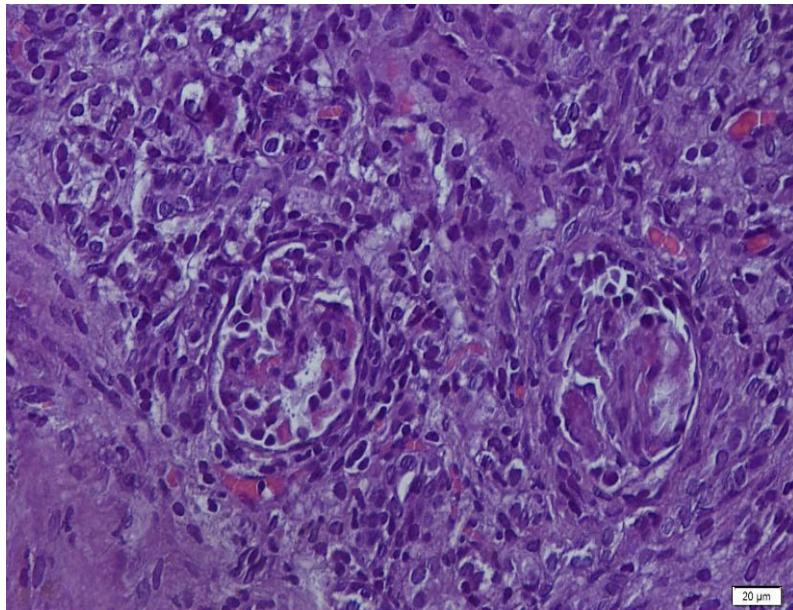
Tablo 3: İpsilateral Böbrekte Glomerüler Skleroz ve Büzüşme Değerlerinin Kıyaslanması

İpsilateral	Grup				Test değeri	p
	MY	TK	HNMY	TK		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
GSB 0	8 (100)	8 (100)	0 (0)	4 (50)	25,681	<0,001**
GSB 1	0 (0)	0 (0)	9 (100)	4 (50)		
HNTK / HNMY	0,029*					

GSB: Glomerüler Skleroz ve Büzüşme, 0: Yok 1: Var

*Fisher-Freeman-Halton exact test **p<0,01

Gruplar arasında ipsilateral GSB değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p<0,001). HNMY grubunda tüm sıçanlarda GSB saptanmışken HNTK grubunun %50'sinde GSB saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 3).

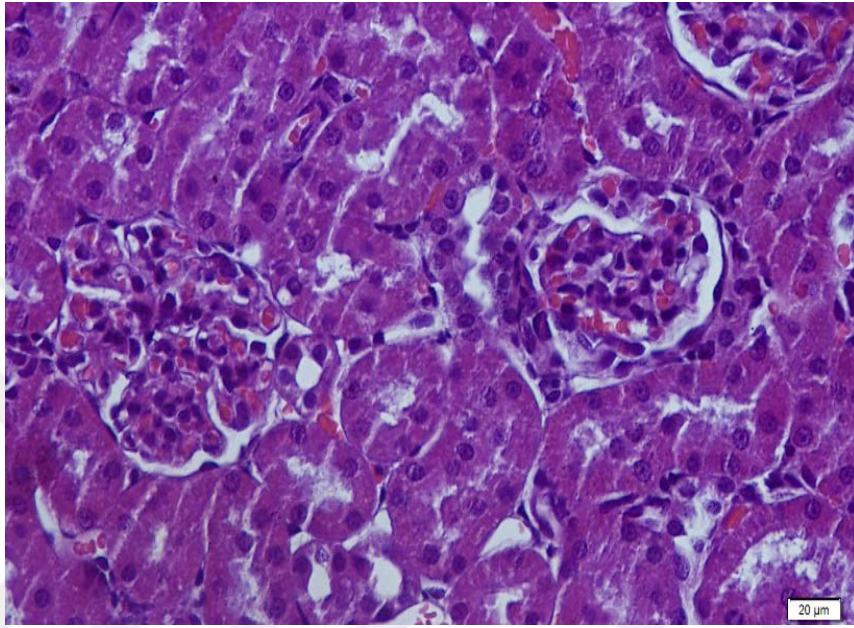


Şekil 11: İpsilateral GSB 1 düzeyi H&E boyama (x 20)

Tablo 4: Kontralateral Böbrekte Glomerüler Skleroz ve Büzüşme Değerlerinin Kıyaslanması

Kontralateral		Grup				Test değeri	°p
		MY	TK	HNMY	HNTK		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
GSB	0	8 (100)	8 (100)	9 (100)	8 (100)	-	-
	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

Gruplarda GSB değeri 1 olan olgu olmadığı için kıyaslama gerçekleştirilememiştir (Tablo 4).



Şekil 12: Kontralateral GSB 0 düzeyi H&E boyama (x 20)

Tablo 5: İpsilateral Böbrekte Tübüler Hasar Varlığı Değerlerinin Kıyaslanması

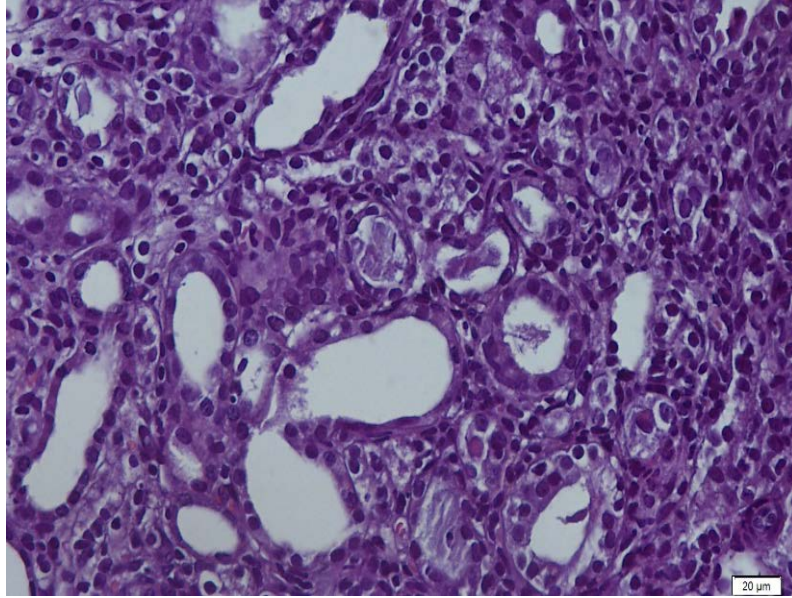
İpsilateral		Grup				Test değeri	°p
		MY	TK	HNMY	HNTK		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
THV	0	8(100)	8 (100)	0 (0)	0(0)	28,427	<0,001**
	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2(25)		
	2	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	2 (25)		
	3	0 (0)	0 (0)	8 (88,9)	4 (50)		
HNTK/HNMY		0,079					

°Fisher-Freeman-Halton exact test

**p<0,01

THV: Tübüler Hasar Varlığı

Gruplar arasında ipsilateral THV değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p<0,001). THV3 oranı HNMY grubunda %88,9 iken HNTK grubunda %50'dir. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur (Tablo 5).



Şekil 13: İpsilateral HNTK grubu THV 1 düzeyi H&E boyama (x 20)

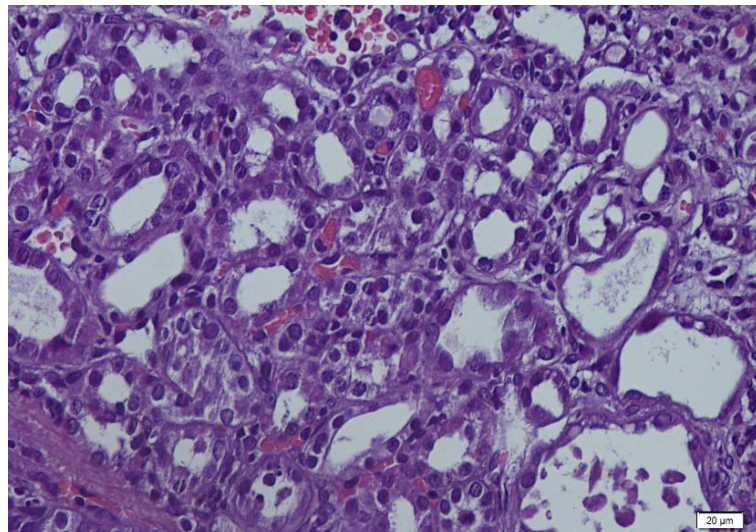
Tablo 6: Kontralateral Böbrekte Tübüler Hasar Varlığı Değerlerinin Kıyaslanması

Kontralateral	Grup	MY n (%)	TK n (%)	HNMY n (%)	HNTK n (%)	Test değeri	p
THV	0	0 (0)	0 (0)	3 (33,3)	0 (0)	9,909	0,019*
	1	8 (100)	7 (87,5)	6 (66,7)	5 (62,5)		
	2	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	3 (37,5)		
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
HNTK/HNMY		0,033*					

^cFisher-Freeman-Halton exact test
THV: Tübüler Hasar Varlığı

*p<0,05

Gruplar arasında kontralateral THV değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p:0,019) (Tablo 6).



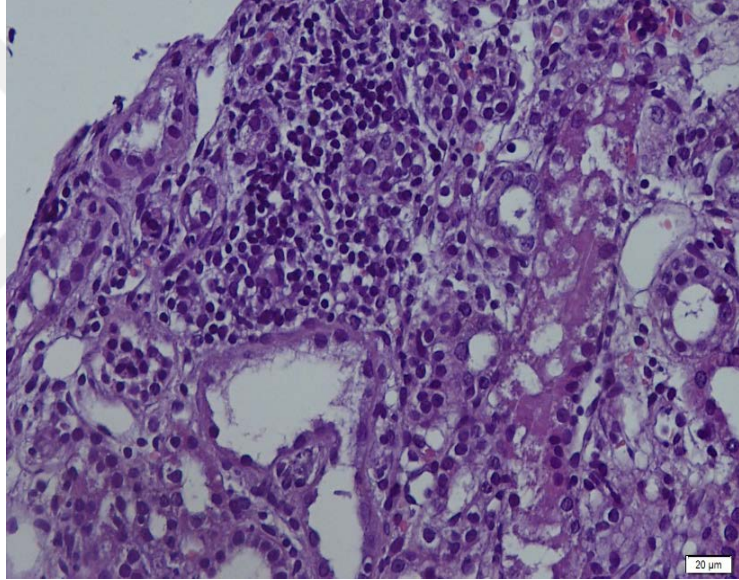
Şekil 14: Kontralateral HNTK grubu THV 2 düzeyi H&E boyama (x 20)

Tablo 7: İpsilateral Böbrekte İnterstiyel Ödem, Fibrozis ve İnflamasyon Değerlerinin Kıyaslanması

İpsilateral		Grup				Test değeri	°p
		MY n (%)	TK n (%)	HNMY n (%)	HNTK n (%)		
İÖFİ	0	5 (62,5)	5 (62,5)	0 (0)	0 (0)	35,109	<0,001**
	1	3 (37,5)	3 (37,5)	0 (0)	4 (50)		
	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)		
	3	0 (0)	0 (0)	9 (100)	1 (12,5)		
HNTK/HNMY		0,033*					

°Fisher-Freeman-Halton exact test **p<0,01
İÖFİ: İnterstiyel Ödem, Fibrozis ve İnflamasyon

Gruplar arasında ipsilateral İÖFİ değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p<0,001). HNMY grubu olgularda İÖFİ 3 değeri %100 iken HNTK grubunda bu oran %12,5'tur. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 7).



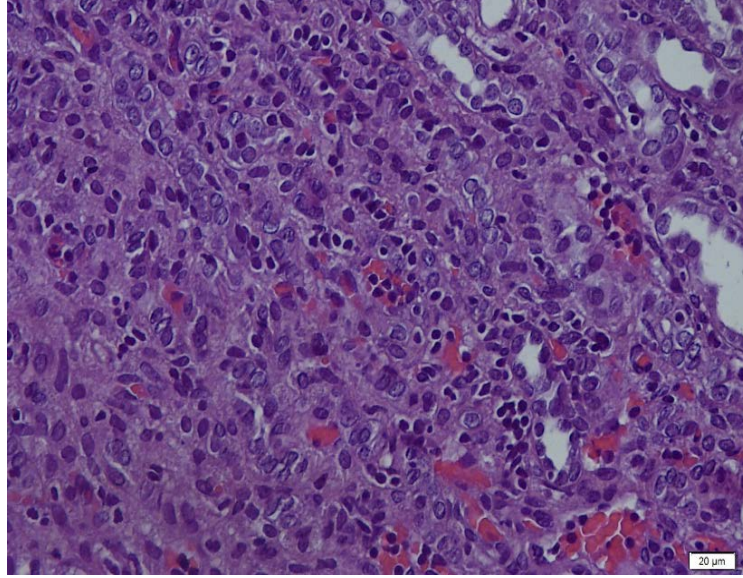
Şekil 15: İpsilateral HNMY grubu İÖFİ 3 düzeyi H&E boyama (x 20)

Tablo 8: Kontralateral Böbrekte İnterstiyel Ödem, Fibrozis ve İnflamasyon Değerlerinin Kıyaslanması

Kontralateral		Grup				Test değeri	°p
		MY n (%)	TK n (%)	HNMY n (%)	HNTK n (%)		
İÖFİ	0	1 (12,5)	3 (37,5)	5 (55,6)	7 (87,5)	16,585	0,003**
	1	7 (87,5)	5 (62,5)	3 (33,3)	1 (12,5)		
	2	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)		
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
HNTK/HNMY		0,275					

°Fisher-Freeman-Halton exact test **p<0,01
İÖFİ: İnterstiyel Ödem, Fibrozis ve İnflamasyon

Gruplar arasında kontralateral İÖFİ değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p:0,005) (Tablo 8). HNMY ve HNTK grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.



Şekil 16: Kontralateral MY grubu İÖFİ 1 düzeyi H&E boyama (x 20)

Tablo 9: İpsilateral Böbrekte Damar Konjesyonu Değerlerinin Kıyaslanması

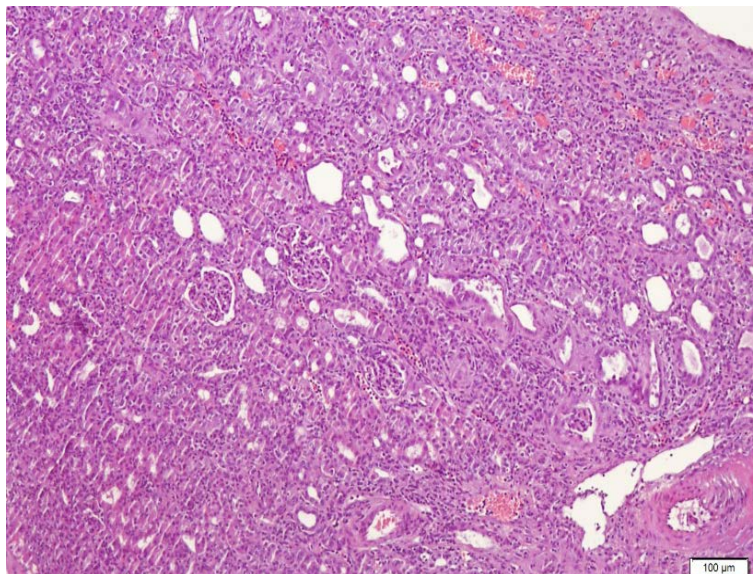
İpsilateral	Grup	Grup				Test değeri	°p
		MY n (%)	TK n (%)	HNMY n (%)	HNTK n (%)		
DK	0	4 (50)	2 (25)	0 (0)	1 (12,5)	16,523	0,030*
	1	4 (50)	5(62,5)	5 (55,6)	6 (75)		
	2	0 (0)	1 (12,5)	4 (44,4)	0 (0)		
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)		
HNTK/HNMY		0,082					

°Fisher-Freeman-Halton exact test

*p<0,05

DK: Damar Konjesyonu

Gruplar arasında ipsilateral DK değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p:0,030) HNMY grubu ile HNTK grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 9**).



Şekil 17: İpsilateral DK 2 düzeyi H&E boyama (x 100)

Tablo 10: Kontralateral Böbrekte Damar Konjesyonu Değerlerinin Kıyaslanması

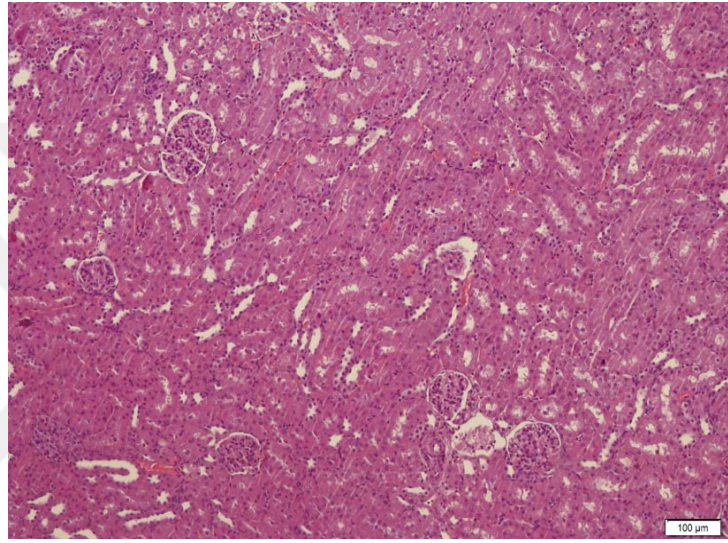
Kontralateral	Grup	Grup				Test değeri	p
		TK	MY	HNMY	HNTK		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
DK	0	5 (62,5)	2 (25)	7 (77,8)	1 (12,5)	12,812	0,024*
	1	3 (37,5)	5 (62,5)	2 (22,2)	3 (37,5)		
	2	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	4 (50)		
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
HNTK/HNMY		0,014*					

^cFisher-Freeman-Halton exact test

*p<0,05

DK: Damar Konjesyonu

Gruplar arasında kontralateral DK değerlendirmeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p:0,024) (Tablo 10).



Şekil 18: Kontralateral DK 1 düzeyi H&E boyama (x 100)

4.3 BİYOKİMYASAL BULGULAR

Tablo 11: Genel dağılıma ilişkin bilgiler

		Minimum-Maksimum	Ortalama±SS
Yaş doku başına	MDA (μM)	0,99 – 17,33	8,65±3,64
	SOD (U/mL)	0,06 – 0,22	0,15±0,04
	GR (nmol/min/ml)	69,28 – 951,53	530.64±239,20
	KIM-1 (ng/mL)	1,73 – 9,28	3,49±1,81
	TAS (mmol/L)	1,07 – 2,39	1,70±0,32
	TOS ($\mu\text{mol/L}$)	34,8 – 444,42	222,60±78,31
Protein başına	MDA (μM)	1,02 – 12,9	6,78±2,62
	SOD (U/mL)	0,07 – 0,21	0,14±0,03
	GR (nmol/min/ml)	86,6 – 1189,41	520,46±251,03
	KIM-1 (ng/mL)	1,24 – 7,73	3,06±1,54
	TAS (mmol/L)	0,71 – 2,75	1,40±0,49
	TOS ($\mu\text{mol/L}$)	29 – 341,86	173,92±50,72

Tablo 12: Yaş Doku Başına Malondialdehit Değerlerinin Kıyaslanması

YDB MDA	İpsilateral Medyan (Q1, Q3)	Kontralateral Medyan (Q1, Q3)	Fark Medyan (Q1, Q3)	Test değeri	^a p
MY	6,23 (5,1-7,78)	11,38 (7,41-12,11)	-3,83 (-6,71_1,31)	-1,680	0,093
TK	10,11 (9,67-10,87)	9,4 (6,81-12,33)	0,99 (-0,83_3,87)	-0,980	0,327
HNMY	4,8 (4,15-7,74)	9,35 (7,47-13,74)	-3,71 (-8,32_-2,93)	-2,547	0,011*
HNTK	3,87 (2,34-7,22)	10,02 (7,75-12,29)	-5,14 (-7,47_-2,43)	-2,380	0,017*
Test değeri	15,912	0,391	9,687		
^b p	<0,001**	0,942	0,021*		
HNTK-HNMY	0,386	0,847	0,700		

^aWilcoxon signed-ranks test^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0,05

**p<0,01

İpsilateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0.001). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olguların değerlerinin HNMY ve HNTK grubu olguların değerlerinden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,008 ve p:0,001) (Tablo 12).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

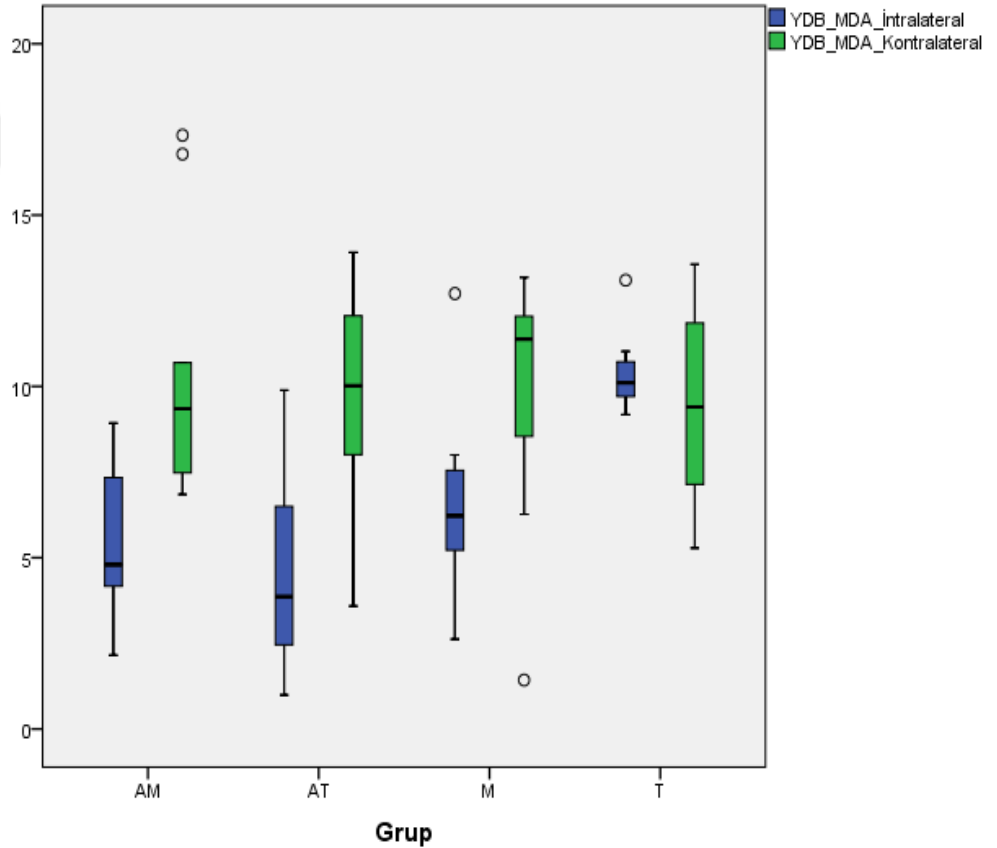
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,048). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubunda gözlenen farkın HNTK grubundaki farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (p:0,027).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,017$). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,011$). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 19: Yaş Doku Başına MDA değerlerinin dağılımı

Tablo 13: Yaş Doku Başına Süperoksit Dismutaz Değerlerinin Kıyaslanması

YDB SOD	İpsilateral Medyan (Q1, Q3)	Kontralateral Medyan (Q1, Q3)	Fark Medyan (Q1, Q3)	Test değeri	^a p
MY	0,14 (0,12-0,17)	0,17 (0,15-0,18)	-0,02 (-0,04-0,01)	-1,051	0,293
TK	0,16 (0,1-0,2)	0,15 (0,09-0,16)	0,01 (0-0,05)	-2,232	0,026*
HNMY	0,18 (0,15-0,19)	0,17 (0,11-0,2)	0,01 (-0,02-0,06)	-1,012	0,311
HNTK	0,15 (0,09-0,18)	0,17 (0,14-0,18)	-0,02 (-0,04--0,01)	-1,904	0,057
Test değeri	4,248	4,163	8,576		
^b p	0,236	0,244	0,035*		
HNTK_HNMY	0,098	0,846	0,047*		

^aWilcoxon signed-ranks test^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0.05

İpsilateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 13).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

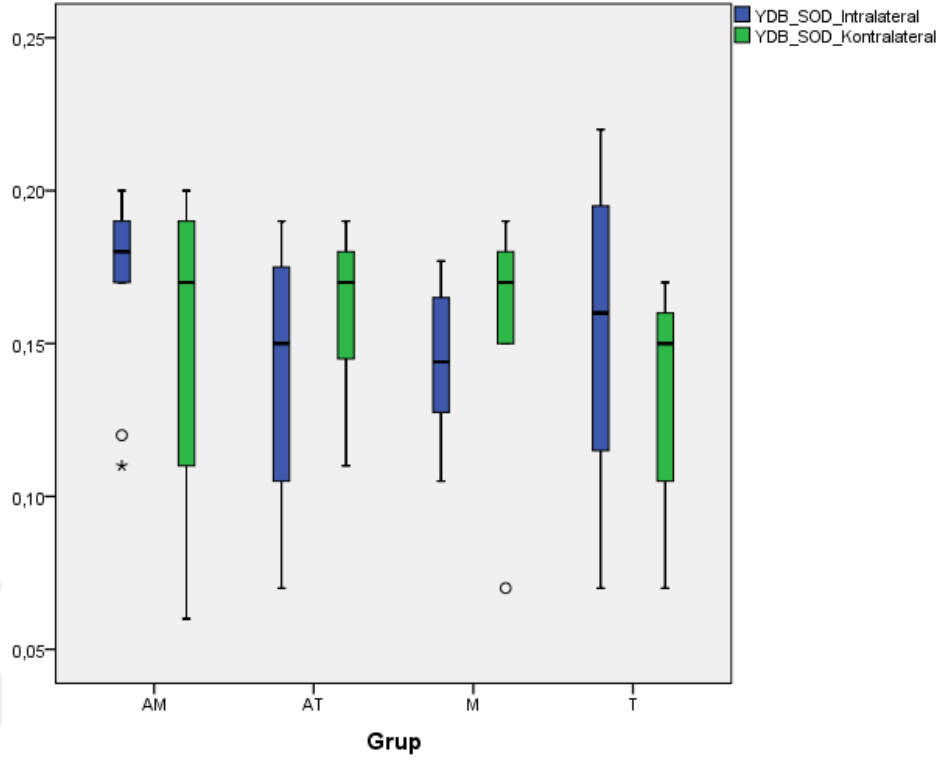
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,035). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, HNMY grubu olgularda gözlenen fark HNTK' da anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p:0,047). TK grubu olgularda gözlenen farkın HNTK ve HNMY grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (p:0,027; p:0,036 ve p<0,05).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,026). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.



Şekil 20: Yaş Doku Başına SOD değerlerinin dağılımı

Tablo 14: Yaş Doku Başına Glutatyon Reduktaz Değerlerinin Kıyaslanması

YDB GR	İpsilateral Medyan (Q1, Q3)	Kontralateral Medyan (Q1, Q3)	Fark Medyan (Q1, Q3)	Test değeri	^a p
MY	642,15 (573,95-834,08)	678,25 (598,18-701,83)	10,75 (-56,33-166,18)	-0,840	0,401
TK	666,4 (616,55-712,2)	622,85 (594,33-645,28)	35,9 (14,48-90,65)	-1,680	0,093
HNMY	142,6 (115,75-185,4)	672,9 (591-744,95)	-546,1 (-601,3--389,95)	-2,666	0,008**
HNTK	153,3 (129,78-197,28)	629,95 (542,85-675,48)	-490,5 (-588,3--326,75)	-2,521	0,012*
Test değeri	24,051	2,798	24,051		
^b p	<0,001**	0,439	<0,001**		
HNTK_HNMY	0,743	0,321	0,423		

^aWilcoxon signed-ranks test^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0,05

**p<0,01

İpsilateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, HNMY grubu olguların değerleri MY ve TK grubu olguların değerlerinden küçük olduğu saptanmıştır ($p:0,012$). HNTK grubu olguların değerleri MY ve TK grubu olguların değerlerinden daha düşük olduğu saptanmıştır ($p:0,008$) (Tablo 14).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olgularda gözlenen farkın HNMY ve HNTK grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük

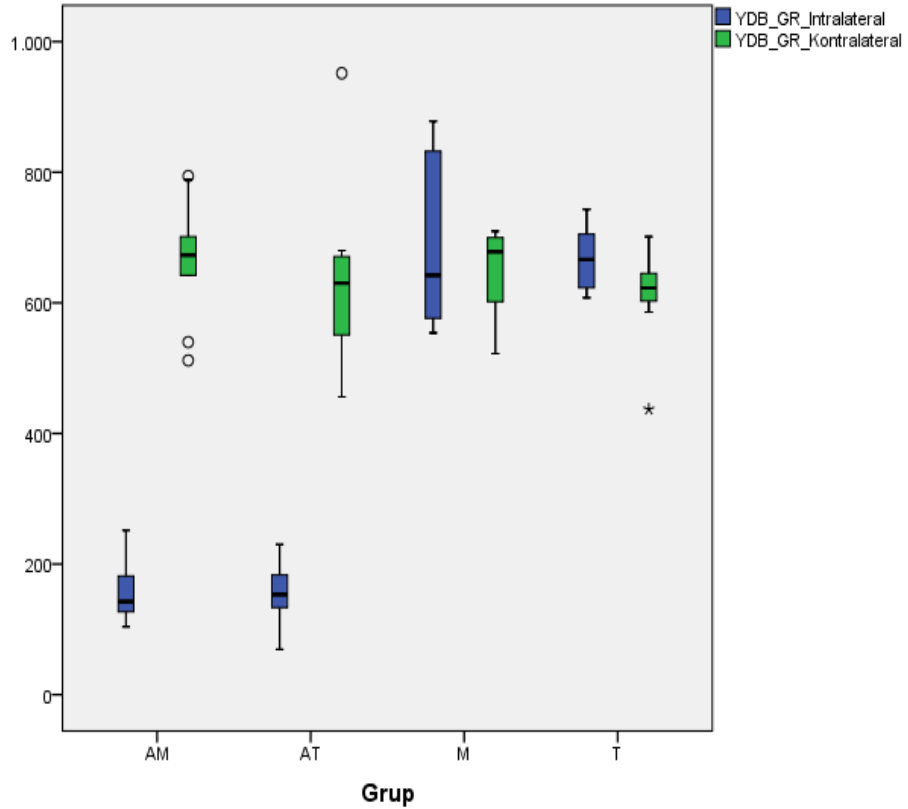
olduğu saptanmıştır (p:0,093). Benzer şekilde, MY grubu olgularda gözlenen farkın HNMY ve HNTK grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (p:0,401).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,012). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,008). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).



Şekil 21: Yaş Doku Başına GR değerlerinin dağılımı

Tablo 15: Yaş Doku Başına Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1) Değerlerinin Kıyaslanması

YDB KIM-1	İpsilateral Medyan (Q1, Q3)	Kontralateral Medyan (Q1, Q3)	Fark Medyan (Q1, Q3)	Test değeri	^a p
MY	2,40 (1,76-2,91)	2,35 (2,12-2,55)	0,03 (-0,2-0,6)	-0,338	0,735
TK	2,42 (2,05-2,52)	2,86 (2,27-3,19)	-0,38 (-0,69--0,03)	-1,540	0,123
HNMY	7,35 (6,56-8,57)	2,55 (2,4-2,98)	4,81 (3,88-5,73)	-2,666	0,008**
HNTK	4,65 (4,07-4,8)	2,90 (2,43-3,26)	1,64 (1,47-1,94)	-2,521	0,012*
Test değeri	26,662	5,985	26,983		
^b p	<0,001**	0,112	<0,001**		
HNTK-HNMY	0,001**	0,411	0,001**		

^aWilcoxon signed-ranks test^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0,05

**p<0,01

İpsilateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, HNMY grubu olguların değerlerinin HNTK, MY ve TK grubu olguların değerlerinden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,001, p<0,001 ve p<0,001) (Tablo 15).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

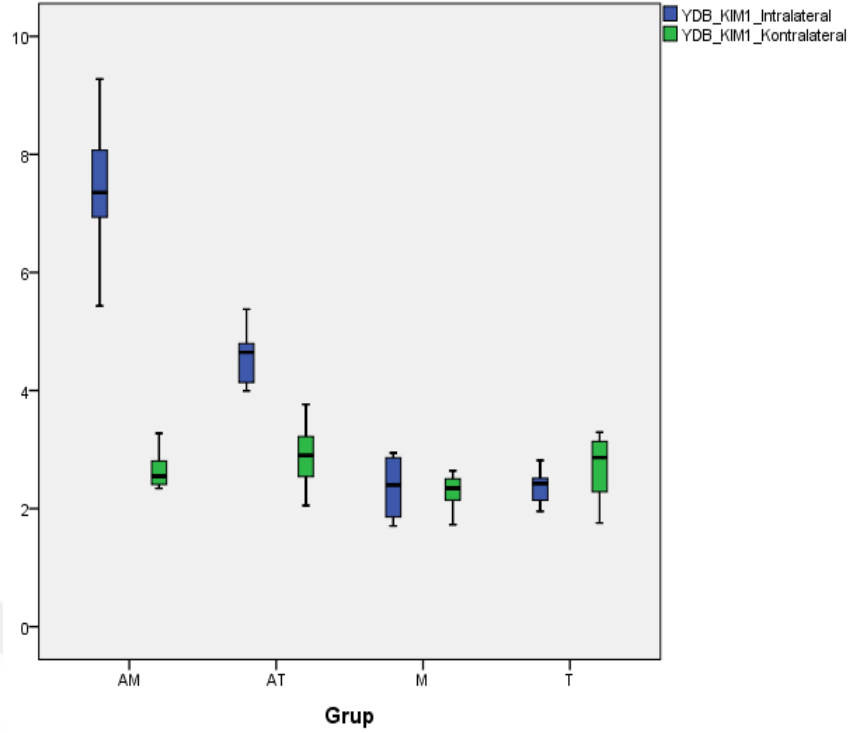
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, HNMY grubu olgularda gözlenen fark HNTK' den anlamlı düzeyde büyük saptanmıştır (p:0,001). TK grubu olgularda gözlenen farkın HNMY ve HNTK grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (p<0,001 ve p:0,028). MY grubu olgularda gözlenen farkın HNMY grubundan anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (p:0,001).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,012). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,008). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).



Şekil 22: Yaş Doku Başına KIM-1 değerlerinin dağılımı

Tablo 16: Yaş Doku Başına Total Antioksidan Seviyesi Değerlerinin Kıyaslanması

YDB TAS	İpsilateral Medyan (Q1, Q3)	Kontralateral Medyan (Q1, Q3)	Fark Medyan (Q1, Q3)	Test değeri	^a p
MY	1,24 (0,92-1,46)	1,52 (1,39-2,11)	-0,48 (-0,9--0,09)	-2,240	0,025*
TK	1,67 (1,44-1,84)	1,76 (1,44-1,95)	-0,02 (-0,08-0,12)	-0,420	0,674
HNMY	1,79 (1,54-1,88)	1,36 (1,16-1,48)	0,41 (0,11-0,64)	-2,547	0,011*
HNTK	2,06 (1,84-2,17)	1,79 (1,54-2,06)	0,08 (-0,13-0,65)	-1,980	0,037*
Test değeri	19,521	8,637	14,906		
^b p	0,001**	0,035*	0,002**		
HNTK_HNMY	0,023*	0,011*	0,370		

^aWilcoxon signed-ranks test^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0,05

**p<0,01

İpsilateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0.001). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, HNMY grubu HNTK den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p:0,023 ve p<0,05). HNMY ve HNTK grubu olguların değerlerinin MY grubu olguların değerlerinden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,031 ve p:0,001) (Tablo 16).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,05). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, HNMY grubu HNTK den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p:0,011 ve p<0,05).

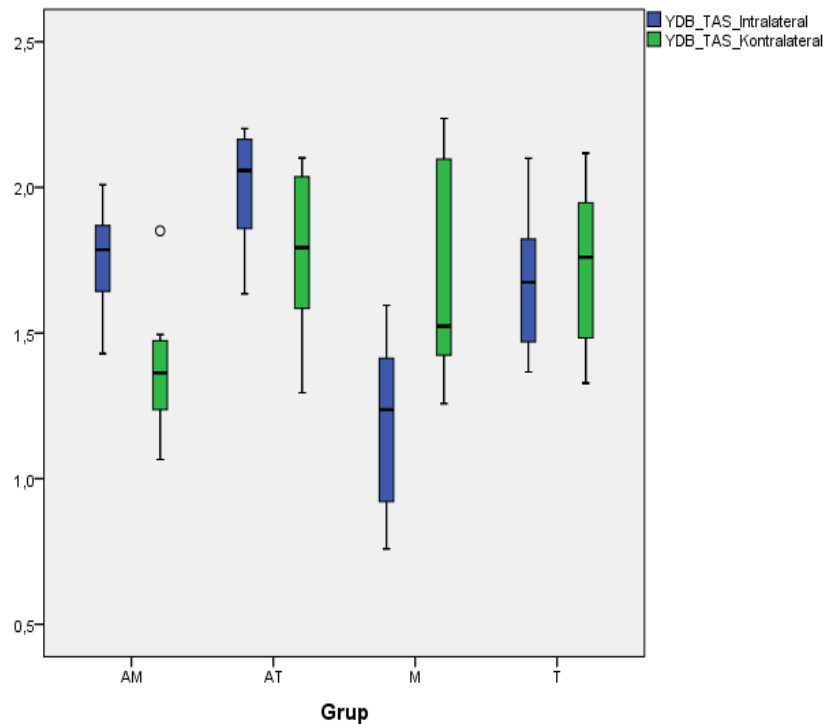
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki farklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,01$). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, MY grubunun fark değerleri HNMY ve HNTK grubu olguların değerlerinden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p:0,001$ ve $p:0,044$).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,037$). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,011$). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,025$). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 23: Yaş Doku Başına TAS değerlerinin dağılımı

Tablo 17: Yaş Doku Başına Total Oksidan Seviyesi Değerlerinin Kıyaslanması

YDB TOS	İpsilateral Medyan (Q1, Q3)	Kontralateral Medyan (Q1, Q3)	Fark Medyan (Q1, Q3)	Test değeri	^a p
MY	174,3 (117,48-205,43)	268,15 (252,5-316,98)	-134,4 (-183,9--59,55)	-2,521	0,012*
TK	259,55 (242,65-300,5)	207,7 (163,93-257,5)	55,45 (2,75-88,6)	-2,100	0,036*
HNMY	150,7 (92,55-173,75)	274,4 (225,15-327,05)	-129,2 (-210,15--64,2)	-2,547	0,011*
HNTK	162,4 (118,28-166,58)	227 (178,83-262,35)	-50,3 (-128,08--7,48)	-1,985	0,047*
Test değeri	14,209	9,454	17,275		
^b p	0,003**	0,024*	0,001**		
HNMY_HNTK	0,564	0,068	0,102		

^aWilcoxon signed-ranks test^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0,05

**p<0,01

İpsilateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,003). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olguların değerlerinin HNMY ve HNTK grubu olguların değerlerinden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,002 ve p:0,027). Benzer şekilde, MY grubu olguların değerlerinin TK grubu olguların değerlerinden daha küçük olduğu saptanmıştır (p:0,015) (Tablo 17).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında yaş doku başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,024). TK grubu olguların değerlerinin HNMY ve MY grubu olguların değerlerinden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,019 ve p:0,014).

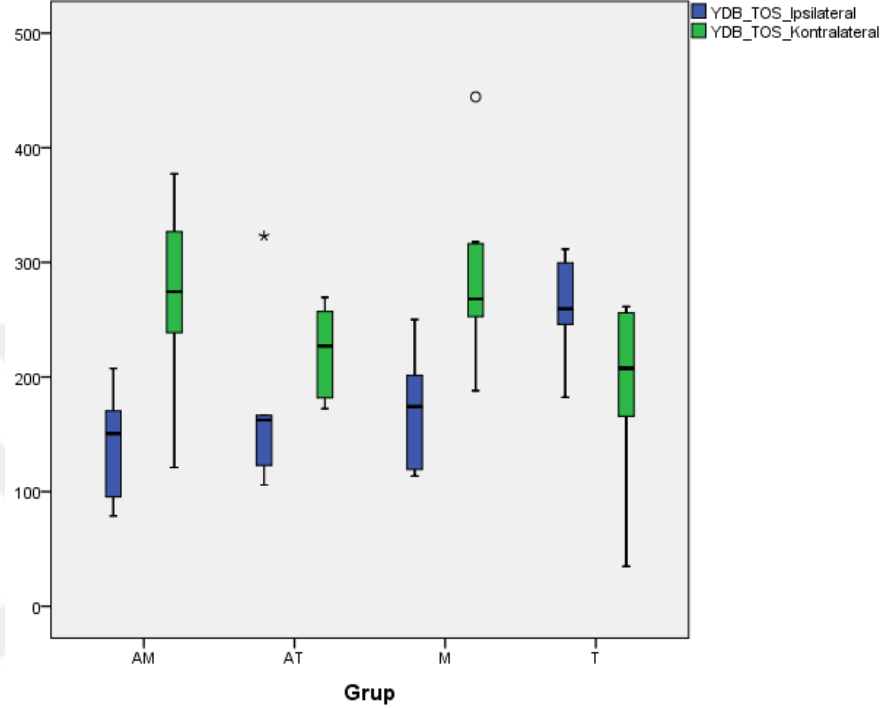
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,001). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olguların değerlerinin HNMY ve MY grubu olguların değerlerinden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,001 ve p:0,003).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,047). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,011). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,012). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında yaş doku başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,036). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.



Şekil 24: Yaş Doku Başına TOS değerlerinin dağılımı

Tablo 18: Protein Başına Malondialdehit Değerlerinin Kıyaslanması

PB MDA	İpsilateral	Kontralateral	Fark	Test değeri	^a p
	Medyan (Q1, Q3)	Medyan (Q1, Q3)	Medyan (Q1, Q3)		
MY	6,23 (5,10-7,77)	7,86 (4,75-9,14)	0,20 (-4,50-3,25)	-0,280	0,779
TK	7,41 (6,56-7,86)	7,26 (4,97-8,49)	0,83 (-1,82-2,71)	-0,676	0,499
HNMY	6,24 (5,24-8,61)	7,72 (5,51-9,57)	-1,20 (-4,87-1,51)	-0,700	0,484
HNTK	3,15 (1,96-6,27)	6,85 (4,71-8,87)	-3,41 (-5,24--1,02)	-1,992	0,046*
Test değeri	6,386	0,548	4,343		
^b p	0,094	0,908	0,227		
HNTK_HNMY	0,081	0,541	0,345		

^aWilcoxon signed-ranks test

^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

İpsilateral tarafta, gruplar arasında protein başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 18).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında protein başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

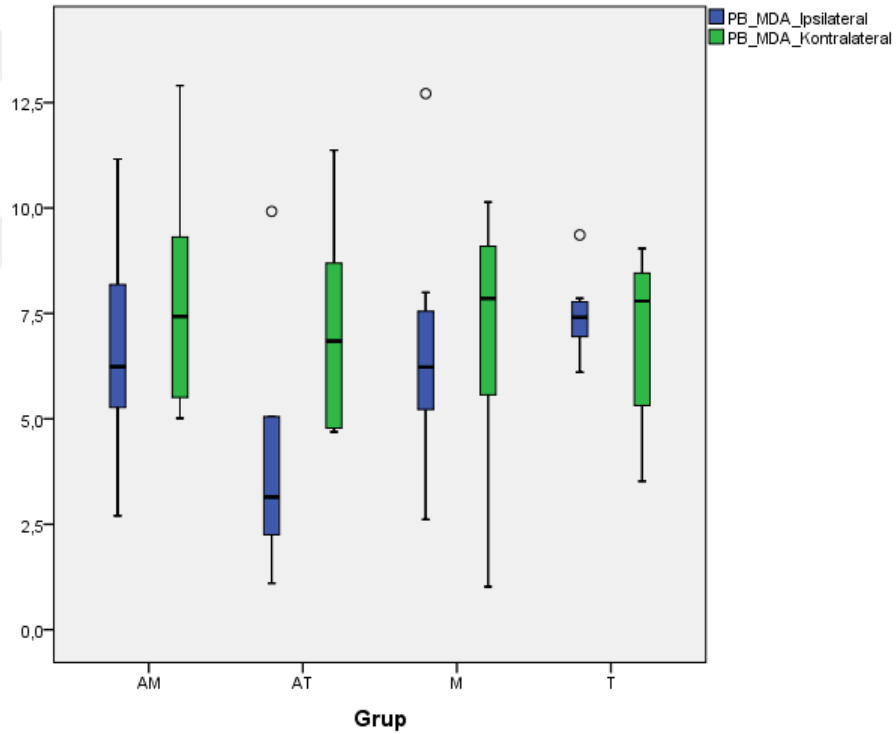
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0.046). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına MDA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).



Şekil 25: Protein Başına MDA değerlerinin dağılımı

Tablo 19: Protein Başına Süperoksit Dismutaz Değerlerinin Kıyaslanması

PB SOD	İpsilateral Medyan (Q1, Q3)	Kontralateral Medyan (Q1, Q3)	Fark Medyan (Q1, Q3)	Test değeri	^a p
MY	0,14 (0,10-0,18)	0,13 (0,09-0,16)	0,02 (0-0,04)	-1,572	0,116
TK	0,13 (0,09-0,18)	0,14 (0,09-0,18)	0 (-0,01-0,03)	-0,491	0,624
HNMY	0,16 (0,13-0,17)	0,15 (0,10-0,16)	0,02 (-0,01-0,04)	-0,944	0,345
HNTK	0,13 (0,07-0,15)	0,15 (0,12-0,16)	-0,03 (-0,04--0,01)	-2,197	0,028*
Test değeri	4,615	2,474	9,577		
^b p	0,048*	0,480	0,023*		
HNTK_HNMY	0,035*	0,645	0,020*		

^aWilcoxon signed-ranks test

^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0.05

İpsilateral tarafta, gruplar arasında protein başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,048) Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, HNTK grubu değerlerinin HNMY grubu değerlerinden daha düşük olduğu saptanmıştır (p:0,035) (Tablo 19).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında protein başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

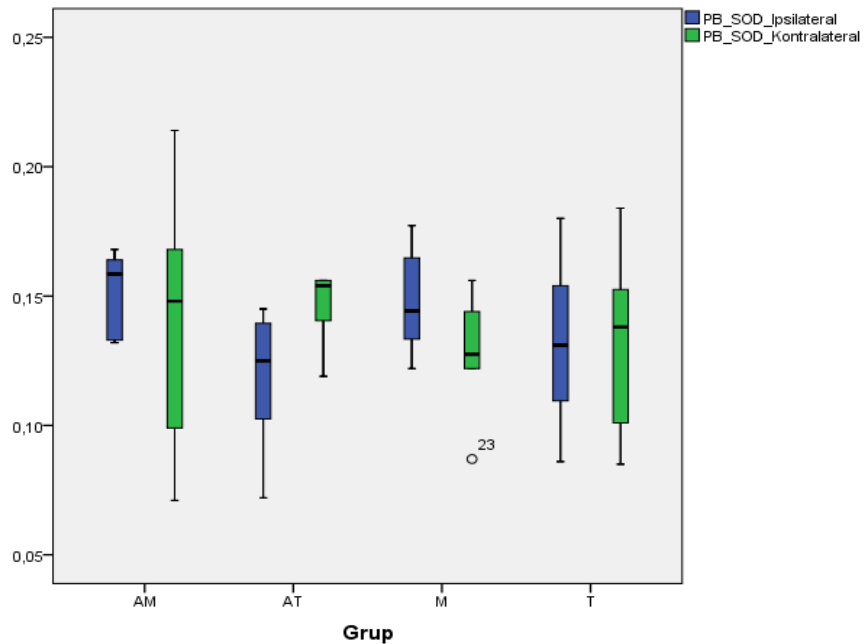
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,023). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, HNTK grubu olgularda gözlenen farkın HNMY ve MY grubu olgularda gözlenen farktan daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla p:0,020 ve p:0,024).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,028). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına SOD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına SOD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına SOD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).



Şekil 26: Protein Başına SOD değerlerinin dağılımı

Tablo 20: Protein Başına Glutatyon Redüktaz Değerlerinin Kıyaslanması

PB GR	İpsilateral	Kontralateral	Fark	Test değeri	^a p
	Medyan (Q1, Q3)	Medyan (Q1, Q3)	Medyan (Q1, Q3)		
MY	642,14 (573,94-834,03)	489,9 (462,18-507,88)	135,05 (85,02-365,48)	-2,213	0,032*
TK	571,7 (489,4-759,6)	576,85 (508,65-738,03)	-19,00 (-117,2-108,70)	-0,507	0,612
HNMY	135,7 (102,15-184,9)	656,55 (551,83-851,78)	-520,55 (-677,50--376,85)	-2,201	0,028*
HNTK	107,6 (89,08-168,2)	556,3 (452,33-712,8)	-472,75 (-760,65--393,38)	-2,246	0,030*
Test değeri	19,901	7,089	18,252		
^b p	0,001**	0,069	0,001**		
HNTK_HNMY	0,394	0,279	0,699		

^aWilcoxon signed-ranks test^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0.05

**p<0.01

İpsilateral tarafta, gruplar arasında protein başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olguların değerlerinin HNTK grubu olguların değerlerinden daha büyük olduğu saptanmıştır (p:0,008). Benzer şekilde, MY grubu olguların değerlerinin HNMY ve HNTK grubu olguların değerlerinden daha büyük olduğu saptanmıştır (p:0,008 ve p:0,001) (Tablo 20).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında protein başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

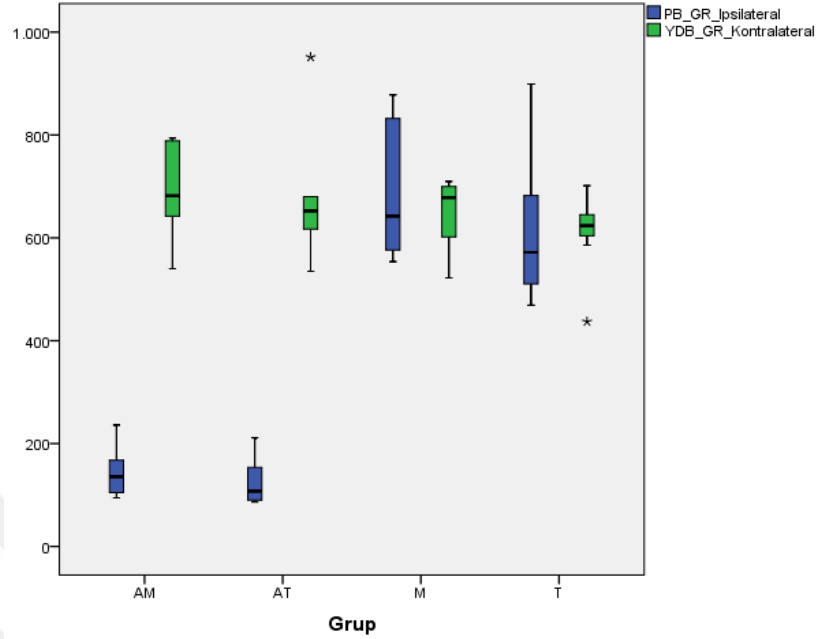
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, MY grubu olgularda gözlenen farkın HNMY ve HNTK grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,006, p:0,002). Benzer şekilde, TK grubu olgularda gözlenen farkın HNMY ve HNTK grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (p:0,018; p:0,018).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,030). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,028). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına GR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,032). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına GR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 27: Protein Başına GR değerlerinin dağılımı

Tablo 21: Protein Başına Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1) Değerlerinin Kıyaslanması

PB KIM-1	İpsilateral	Kontralateral	Fark	Test değeri	^a p
	Medyan (Q1, Q3)	Medyan (Q1, Q3)	Medyan (Q1, Q3)		
MY	2,40 (1,76-2,91)	1,77 (1,48-1,89)	0,53 (-0,07-1,15)	-1,483	0,138
TK	2,16 (1,93-2,40)	2,73 (2,39-2,97)	-0,44 (-0,79-0)	-1,960	0,050
HNMY	7,14 (5,24-7,73)	2,48 (2,22-3,05)	4,61 (2,31-5,17)	-2,201	0,028*
HNTK	4,00 (3,29-4,80)	2,57 (2,02-3,41)	1,13 (0,67-2,49)	-2,197	0,028*
Test değeri	21,797	11,829	18,829		
^b p	<0,001**	0,008**	0,001**		
HNTK_HNMY	0,008**	1,000	0,022*		

^aWilcoxon signed-ranks test

^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

* $p<0,05$

** $p<0,01$

İpsilateral tarafta, gruplar arasında protein başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olguların değerlerinin HNMY ve HNTK grubu olguların değerlerinden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p:0,025$). Benzer şekilde, MY grubu olguların değerlerinin HNMY ve HNTK grubu olguların değerlerinden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p:0,003$ ve $p:0,016$) (Tablo 21).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında protein başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, MY grubu olguların değerlerinin HNMY, HNTK ve TK grubu olguların değerlerinden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p:0,032$, $p:0,029$ ve $p:0,013$).

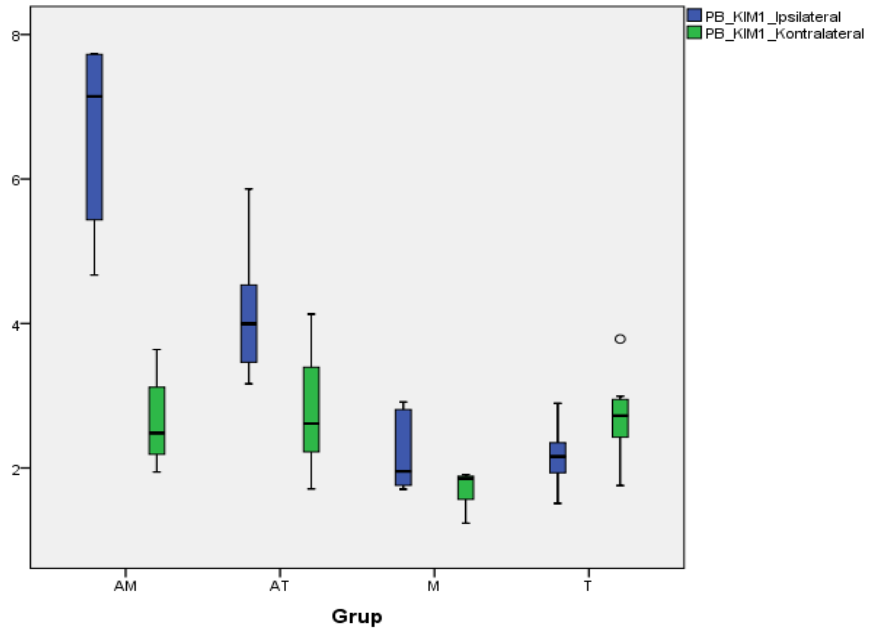
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olgularda gözlenen farkın HNMY ve HNTK grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p:0,001$ ve $p:0,048$).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,028$). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,028$). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına KIM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmamıştır ($p:0,050$).



Şekil 28: Protein Başına KIM-1 değerlerinin dağılımı

Tablo 22: Protein Başına Total Antioksidan Seviyesi Değerlerinin Kıyaslanması

YDB TAS	İpsilateral Medyan (Q1, Q3)	Kontralateral Medyan (Q1, Q3)	Fark Medyan (Q1, Q3)	Test değeri	^a p
MY	1,24 (0,91-1,46)	1,03 (0,94-1,67)	0,07 (-0,37-0,26)	-0,140	0,889
TK	1,27 (0,95-1,44)	1,24 (1,03-1,38)	0,04 (-0,09-0,27)	-0,169	0,866
HNMY	1,99 (1,69-2,23)	1,02 (0,85-1,26)	1,08 (0,71-1,21)	-2,521	0,012*
HNTK	2,36 (1,77-2,48)	1,27 (0,95-1,55)	0,94 (0,55-1,50)	-2,201	0,028*
Test değeri	20,660	2,974	20,636		
^b p	<0,001**	0,396	<0,001**		
HNTK_HNMY	0,282	0,200	0,852		

^aWilcoxon signed-ranks test^bKruskal-Wallis test

Q1: Birinci çeyreklik

Q3: Üçüncü çeyreklik

*p<0.05

**p<0.01

İpsilateral tarafta, gruplar arasında protein başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olguların değerlerinin HNMY ve HNTK grubu olguların değerlerinden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,029 ve p:0,008). Benzer şekilde, MY grubu olguların değerlerinin HNMY ve HNTK grubu olguların değerlerinden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,009 ve p:0,002) (Tablo 22).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında protein başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

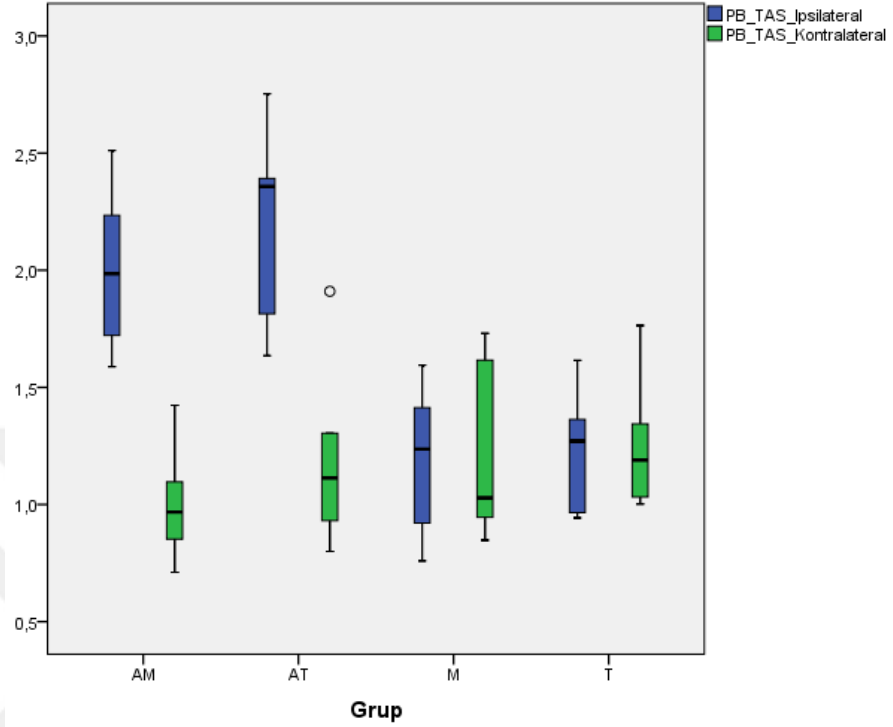
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olgularda gözlenen farkın HNMY ve HNTK grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,004 ve p:0,017). Benzer şekilde, MY grubu olgularda gözlenen farkın HNMY ve HNTK grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p:0,004 ve p:0,017).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,028). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,012). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına TAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 29: Protein Başına TAS değerlerinin dağılımı

Tablo 23: Protein Başına Total Oksidan Seviyesi Değerlerinin Kıyaslanması

PB TOS	İpsilateral	Kontralateral	Fark	Test değeri	^a p
	Medyan (Q1, Q3)	Medyan (Q1, Q3)	Medyan (Q1, Q3)		
MY	174,32 (117,51-205,42)	175,95 (159,40-249,68)	-41,12 (-85,45-25,87)	-1,540	0,123
TK	184,00 (170,60-212,70)	142,90 (113,65-182,33)	36,20 (6,20-50,40)	-2,028	0,043*
HNMY	159,20 (107,58-204,03)	209,70 (163,80-232,20)	-44,60 (-104,65-0,55)	-1,960	0,050
HNTK	161,75 (128,40-218,65)	147,50 (137,30-181,90)	24,90 (-40,45-58,00)	-0,734	0,463
Test değeri	1,902	9,893	9,838		
^b p	0,593	0,019*	0,019*		
HNTK_HNMY	0,519	0,027*	0,041*		

^aWilcoxon signed-ranks test
Q1: Birinci çeyreklik
* $p<0,05$

^bKruskal-Wallis test
Q3: Üçüncü çeyreklik

İpsilateral tarafta, gruplar arasında protein başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (**Tablo 23**).

Kontralateral tarafta, gruplar arasında protein başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,019$). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, TK grubu olguların değerlerinin HNMY ve MY grubu olguların değerlerinden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p:0,123$ ve $p:0,050$).

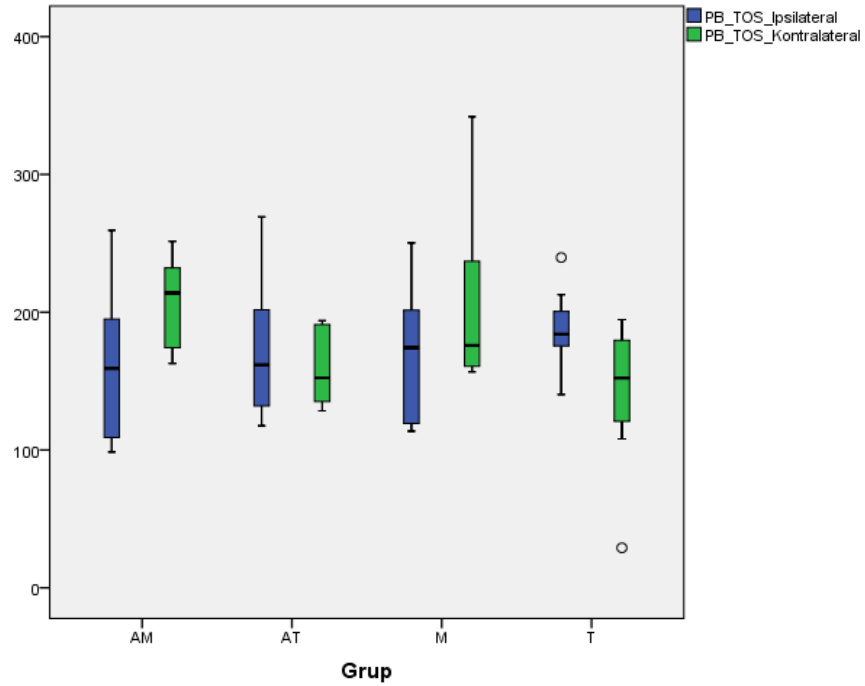
Gruplar arasında, ipsilateral ve kontralateral değerler arasındaki fark bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,019$). Gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testleri sonucunda, HNMY grubu olgularda gözlenen farkın HNTK ve TK grubu olgularda gözlenen farktan daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p:0,041$ ve $p:0,007$).

HNTK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

HNMY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmamıştır ($p:0,050$).

MY grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

TK grubunda, ipsilateral ve kontralateral taraflar arasında protein başına TOS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p:0,043$). İpsilateral tarafa ait değerlerinin kontralateral tarafa ait değerlerden daha büyük olduğu saptanmıştır.



Şekil 30: Protein Başına TOS değerlerinin dağılımı

TARTIŞMA ve SONUÇ

HN, kalikslerin birbirinden ayrılması ve renal pelvisin genişlemesiyle seyreden bir durumdur. Masum seyir gösterebileceği gibi, cerrahi gerektiren bir tablo ile de prezente olabilir. Progresif süreçle kalıcı böbrek hasarına gidebilir. HN'nin çocukluk çağındaki en sık sebebi ÜPBD'dir (86).

ÜPB obstrüksiyonu, renal pelvisten proksimal üretere idrar geçişini kısıtlayarak sonrasında toplayıcı sistemde dilatasyona ve böbrek hasarına yol açan bir patolojidir. Eğer bu obstrüksiyon zamanında tedavi edilmezse ilerleyerek, kalıcı böbrek hasarına yol açabilir (86). Kalıcı hasar, pelvis renalis içerisindeki basınç artışının parankime yansmasıyla ortaya çıkar (86,87).

Antenatal tanımlanan HN'de postnatal tanıda patolojik en yaygın neden ÜPB obstrüksiyonudur (88). ÜPB darlıklarının %25'inde tanı, 0-1 yıl yaş grubunda konur (88). Vakaların %10-15'i bilateraldir, erkeklerde daha sıktır ve daha çok sol tarafta görülür.

ÜPB obstrüksiyonu yapılan böbrek atrofi bulgusu içermemesine rağmen karşı taraftaki böbreğe göre küçüktür (89). Konjenital ÜPB darlıklarının prognozunu öngörmek amacıyla üriner biyo-belirteçler araştırılmaktadır ancak destekleyici yayınlara rağmen bunların hiçbiri henüz pratik kullanıma girememiştir (88,119). Yapılan yayınlarda olası biyo-belirteçler arasında transforming büyüme faktörü beta-1, epidermal büyüme faktörü ve endotelin-1 ile umut vaat eden sonuçlar bildirilmiştir. İdeal biyo-belirteç için çalışmalar devam etmektedir. N-asetil-beta-glukozaminidaz (ÜPB darlığında idrarda artış gösteren tubuler lizozomal enzim) ve Beta-2 mikroglobulin (normalde tubuler lümeninden emilen ancak proksimal tübül hasarında idrarda artış gösteren enzim) bu biyo-belirteçlere diğer örneklerdir (88,119).

ÜPB tıkanıklık yapılan böbrekte glomerüler hacimde azalma, tübüler dilatasyonda artma, glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis meydana gelir (47,86,88). Elektron mikroskopisiyle daha detaylı deneysel incelemeler yapılmaya başlanmıştır. ÜPB obstrüksiyonlarında kollajen bileşenlerin yapısal değişikliklerini araştıran bir çalışmada, normal ve obstrüksiyonlu ÜPB segmentlerini kıyasladıklarında ÜPB kas tabakasında düz kas demetlerinin membranöz yapıda kollajen fibrilleri ile kaplanmış olduğu, interfaziküler kollajen demetlerinin (dalgalı, birbiriyle paralel seyreden) bu

membranöz yapılardan doğduğu ve kas demetleriyle birleştiği görülmüştür (120).

Özellikle son yıllarda asemptomatik ÜPB tıkanıklığının tedavisinde erken cerrahi ya da renal fonksiyonlarda bozulma ve/veya HN'de progresif artış olana kadar konservatif izlem uygulanması konusunda ciddi tartışmalar olmuştur (89,90,91). Bazı çalışmalarda, antenatal tanı HN'lerin çoğunun cerrahi tedaviye gerek kalmadan spontan olarak iyileşebildiği gösterilmiştir (92,93,94,95,96). Yayınlanan 16 yıllık takibin yapıldığı tek merkezli bir çalışmada antenatal HN nedeni ile takip ettikleri hastaların, %50'den fazlasında renal fonksiyonlardaki kötüleşmeden dolayı piyeloplasti gereksinimi olduğu bildirilmiştir (98).

Obstrüktif nefropatili hastalarda renal hasar oluşmadan tanıyı koymak çok önemlidir. Ancak bu hastaların tanı ve tedavisinde karşılaşılan güçlük, renal hasarı önceden gösteren ve cerrahi girişimin zamanlaması konusunda yol gösterici belirleyicilerin bulunmamasıdır. Çalışmamızda hidronefroz sonrasında böbrek hasarını ortaya koyan biyokimyasal bir belirteç bulmak da hedeflerimiz arasındaydı.

Üreteral tıkanıklığın progresif renal parankimal hasara yol açtığı iyi bilinmektedir (102). Deneysel ve klinik çalışmalar nefropatiye neden olan başlıca faktörlerin, glomerüler dinamikleri ve tübüler fonksiyonları etkileyen çeşitli vazoaktif peptidler ve bunların neden olduğu apoptotik mekanizmalar olduğunu göstermiştir (99,101-104).

Literatürde oluşturulmuş deneysel obstrüksiyonun ilk birkaç gününde papillalarda düzleşme, 7. günde dilate kollektör tubulde atrofi ve nekroz gelişimi, 14. günde distal tubulde dilatasyon artışı, proksimal tubul epitelinde atrofi gözlenmiştir. Üçüncü hafta ve sonrasında medullar kalınlıkta %50 azalma olmuştur. Korteks incelmış, proksimal tubul atrofisi belirginleşmiş, glomerüllerde ve tubuluslarda fibrozis meydana gelmiştir (97). Histopatolojik değişikliklerin şiddeti ile fonksiyonel kayıp derecesi birbiriyle korelasyon göstermiştir (101).

Literatürde ÜPB tıkanıklığı olan böbreklerden yapılan biyopsilerin %16 ile %54'ünde histopatolojik görünümün normal olduğu bildirilmiştir (97,101).

Yenidoğan sıçanlarla yapılmış bir çalışmada, 7 gün süresince sol üreter obstrüksiyonu yapılmış ve bu esnada sağ böbrek korunmuştur. Üreter obstrüksiyonun 7. gününden itibaren papilla deformasyonu başta olmak üzere parankimde dejenerasyon geliştiği bildirilmiştir (105).

Çalışmamızda erkek Wistar sıçanlar kullanıldı ve daha önce tariflenen sol hidronefroz modeli kullanıldı (78). Bu modelde standardizasyonun kolayca sağlanması, tekrar edilebilme özelliği, uygulamada kolaylık, hayvan ölüm

oranının düşük olmasıyla birlikte etkin bir sonuç sağlanması ve maliyetinin az olması gibi nedenlerle uygun bir yöntem olduğu düşünüldü. Tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulup nitrik oksitin renal tubuler apopitoz üzerindeki etkisini araştırdıkları bir çalışmada 21 günlük bekleme süresinin HN gelişimi için yeterli olduğu belirtilmiştir (78,99). Sıçanlarda tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyon oluşturulan başka bir çalışmada da aynı sürede ileri düzeyde HN gelişmiştir (121). Bizim çalışmamızda da üreter obstrüksiyonu oluşturduktan sonraki 21 günlük bekleme süresi sonunda, sakrifiye edilen sıçanlarda makroskopik olarak HN gelişmiştir. Her iki böbrek arasında belirgin boyut farkı olmuştur.

Uyguladığımız ÜPB obstrüksiyonu modeli sonrasında hidronefrotik grupların hepsinde PEH, GSB, TBV, İÖFİ ve DK gelişti. Biyokimyasal olarak yine hidronefrotik gruplarda MDA, SOD, GR, TAS, TOS, KIM-1 düzeylerinde hem yaş doku hem protein başına değerlerde değişiklik oldu. Bu model HN sonrası ipsilateral böbrek hasarını değerlendirmek açısından uygundur.

Çeşitli mekanizmalar ile antioksidan özellik gösteren timokinonun süperoksit radikal anyonu ve hidroksil radikallerini içeren birçok reaktif oksijen türlerinin süpürücüsü olduğu ve 5-hidroksieikozatetraenoik asit ile 5-lipoksijenaz sentezini inhibe ettiği bildirilmektedir (107).

Timokinonun serum üre ve kreatinin düzeyinde belirgin bir azalmaya ve kreatinin klirensi ve poliüride de belirgin bir iyileşmeye neden olduğu ortaya konmuş olup timokinonun nefrotoksisiteyi iyileştirdiği gösterilmiştir (108).

Bu çalışmada timokinon verilen HN grubunda PEH gelişimi önlenememiştir. %37,5 denekte PEH hasarı azalmasına rağmen, timokinon için PEH gelişimini önlediğini söyleyemeyiz.

GSB üreter obstrüksiyonuna sekonder gelişen bir durumdur. Hidronefrotik gruplar karşılaştırıldığında, timokinon kullanımının GSB üzerindeki olumlu etkisi istatistiksel olarak ortaya konmuştur.

Akut böbrek hasarında böbrek yetmezliğinin başlangıç döneminde tübüler hasar sonrasında nekroz gelişir (108). MY verilen gruptaki deneklerin %89'unda ileri düzeyde hasar varken timokinon verilen grubun yarısında %50'sinde ileri düzey hasar gelişmiştir. Timokinon etkinliği açısından istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Timokinon etkinliğinden bahsedemeyiz.

Böbrek fonksiyonlarında ani kötüleşme ile giden interstisyel nefritin bulguları interstisyel ödem, fibrozis ve inflamasyondur (109). Hidronefrotik gruplar kendi arasında kıyaslandığında timokinon, İÖFİ'yi azalttığı istatistiksel olarak ortaya konmuştur. Timokinonun bu parametre açısından yararlı olduğunu söylemek mümkündür.

DK dokudan atılan kanın yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan pasif bir olaydır. Staz oluştuğu için yetersiz oksijenlenme kronik hipoksiye neden olur. Bu da böbrekteki parankim hücrelerinin dejenerasyon ve ölümüyle seyrederek (115). Hidronefrotik gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında DK üzerine timokinon fayda göstermemiştir.

Timokinonun böbrek dokusu üzerindeki etkinliğini biyokimyasal açıdan araştırmak için MDA, SOD, GR, KİM-1, TAS, TOS parametrelerine bakıldı.

Hepatotoksik ajan olan karbon tetraklorür (CCl₄) ile yapılan deneysel çalışmada timokinonun lipid peroksidasyonu, MDA düzeylerini düşürdüğü bunun yanında antioksidan savunma sistem aktivitelerini arttırdığı bulunmuştur (109). Etanolün indüklediği akut gastrik ülserasyonlarda timokinon tedavisinin MDA düzeyini azaltarak glutatyon-S-transferaz düzeyini arttığı gösterilmiş bu durum timokinon antioksidan ve antiperoksidatif bir ajan olduğunu desteklemiştir (110).

Bu çalışmada oksidatif hasara bağlı olarak MDA düzeylerinde ipsilateral böbrekte, kontrol grubuna göre yükselme beklenirken düşme yaşanmış. Bu durumu açıklayamıyoruz. MDA kiti ile ilgili veya teknik bir sebeple alakalı olabileceği kanaatindeyiz. Ancak hidronefrotik TK ve MY gruplarını karşılaştırdığımızda değerler açısından anlamlılık görülmemektedir. Literatürde bahsedildiği gibi timokinon MDA düzeylerindeki değişmeyi biz çalışmamızda görmedik. Timokinonun bu açıdan faydası olmamıştır.

Timokinonun gastroprotektif etkilerini araştırmak adına sıçanda yapılan iki çalışmanın birinde iskemi/reperfüzyon yöntemiyle gastrik mukoza hasarı oluşturulmuş, diğesinde etanol verilerek gastrik hasar oluşturulmuş. Timokinonun serum LDH düzeylerini azaltarak, GSH ve SOD düzeylerini normal düzeylere getirdiği ve timokinonun sıçan kasındaki iskemik hasara karşı koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuş (111,112).

Bu çalışma SOD açısından incelendiğinde, hidronefrotik gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Timokinonun SOD değerlerini yükseltmesini beklerken değişiklik olmamış, MY verilen grupta SOD değerlerinin yükseldiği görülmüştür. Timokinon faydalı olmamış, MY ise faydalı olmuştur. Bu sonuç SOD açısından önceki çalışmalardan farklılık göstermektedir. Timokinonun etkinliği olmamıştır.

Yapılan deneysel bir çalışmada, gentamisinindüklediği nefrotoksisitede artmış kreatin, kan üre nitrojeni (BUN), tiobarbiturik asit reaktif maddeleri (TBARS) ve nitrat/nitrit düzeyleri timokinon ile düşürülmüştür. Böbrek dokusunda azalmış olan glutatyon düzeyleri ise timokinon sayesinde artmıştır. Bu sonuçlar histopatolojik değerlendirmelerle de doğrulanmıştır (113).

Bu çalışma GR açısından değerlendirildiğinde, hidronefrotik grupları kendi arasında karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır. timokinon hasarlı böbrekte GR düzeylerini yükseltmemiştir. Timokinonun olumlu etkisi yoktur.

Amikasin kaynaklı ototoksisite üzerine sıçanlarda yapılan bir çalışmada ve Olanzapin kullanımı sonrası hepatotoksisite gelişen diğer bir deneysel çalışmada timokinonun antioksidan etkinliği incelenmiştir (116,117). Timokinonun farklı patolojilerde kullanılması sonrası ortaya çıkan ortak nokta, TOS ve oksidatif stres indeksinin azaldığı, TAS'ın ise anlamlı derecede yükseldiğinin bilinmesidir (116,117).

Bu çalışmada ise TAS ve TOS düzeylerine baktığımızda kontrol gruplarında ipsilateral ve kontralateral böbreklerde farklılık görülmektedir. Bu durumun TAS ve TOS kitleriyle veya teknik bir sıkıntı ile ilişkili olabileceğini düşündük. TAS açısından HN oluşturulup timokinon verilen gruptaki ipsilateral böbrek üzerinde TAS açısından artmış etki olduğu görülmüş ve timokinonun antioksidan seviyesini indüklediği istatistiksel olarak ortaya konmuştur. TOS açısından timokinonun olumlu etkisi olmamıştır.

Böbrek Hasar Molekülü (KIM-1), immünoglobulin-V ve musin alanı ile devam eden bir ekto-alana sahip, tip 1 transmembran glikoproteindir. Böbreklerde reperfüzyon, iskemik veya nefrotoksik hasar sonrası proksimal tübül epitel hücrelerinden salınan ve idrarda yüksek konsantrasyonda saptanabilen bir belirleyicidir. KIM ailesinin farelerde 8, sıçanlarda 6, insanlarda 3 adet üyesi vardır (83). Normal böbrekte KIM-1 saptanmaz. Hasar ile birlikte KIM-1 mRNA'sı hızlıca eksprese olarak proksimal tübülün apikal membranında lokalize olur. KIM-1'in böbrek hasarındaki rolüne baktığımızda, iskemik hasar sonrası epitel hücrelerinin rejenerasyon özelliğinin kazanılması ve ölü hücrelerin fagositozunu sağlamaktadır. Bu bulgular ışığında KIM-1' in sadece proksimal tübül hasarını göstermediği renal fibrosis, inflamasyonu ve tübülointersitisyel hasarı da gösteren üriner belirleyici olduğu düşünülmektedir (83).

2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, Wistar sıçanların böbreklerine iskemi reperfüzyon modeli uygulanıp, timokinonun böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi incelenmiştir. Akut böbrek hasarının belirteçlerinden biri olan KIM-1 değerini timokinonun düşürdüğü gösterilmiştir (114). Abdominal aortanın klemplenerek end-organ hasarının incelendiği diğer bir deneysel çalışmada, KIM-1' in, hasarlı proksimal tübülün epitelyal hücreleri tarafından güçlü bir şekilde eksprese edildiği ve serbest bırakıldığı gösterilmiştir (115).

Bu çalışmada KIM-1 açısından hidronefrotik gruplar kıyaslandığında KIM-1 düzeyleri timokinon verilen grupta MY verilen gruba göre daha yüksek seviyede seyretmiştir. İstatiksel olarak timokinonun bu parametre için antioksidan etkinliğinden bahsetmek mümkündür. Bu açıdan önceki yapılan çalışmalar ile korrelasyon gösterdiği saptanmıştır (83,114,115).

Literatürde tam veya kısmi ÜPB tıkanıklığında biyokimyasal, ultrastrüktürel ve fonksiyonel parametreler açısından karşı taraf böbrekte oluşan yanıtı inceleyen birkaç çalışma vardır (97,101,103). Tam ve kısmi ÜPB tıkanıklığının erken dönemde karşı taraf böbrekte de, aynı taraf böbrekteki benzer şekilde glomerüler ödem, konjesyon, tübüler dilatasyon, epitelde nekrotik ve apoptotik değişiklikler gibi histopatolojik değişikliklere neden olduğunu göstermişler ve bu değişikliklerin kısmi tıkanıklıkta daha hafif olduğunu bildirmişlerdir (90). Bilindiği gibi ÜPB tıkanıklığı karşı böbrekte kompensatuvar hipertrofiye neden olmaktadır. Karşı böbrekte toplam nefron sayısı değişmeksizin, toplam DNA içeriğinin artmasına bağlı olarak ağırlık artmaktadır (98).

Bu çalışmada kontralateral böbrekler karşılaştırıldığında tek taraf böbrekteki obstruksiyonun 21. gün sonrası kontralateral böbrekte histopatolojik incelemede hasar oluşturmadığını istatistiksel olarak görmekteyiz. .

Bu çalışmada biyokimyasal parametrelerin hiçbirinde sağlam böbrekte değişiklik olmamıştır. 21 günlük tek taraflı HN'nin karşı böbreği bu açıdan etkilememesi literatür ile bağdaşmamaktadır.

SONUÇLAR

Sıçanlarda oluşturulan tek taraflı ÜPB obstruksiyonu modelinde, hidronefrotik ve sağlam böbrek dokusu üzerinde timokinonun antioksidan etkinliğini inceledik. Biyokimyasal ve histopatolojik analizler yapıldı.

Histopatolojik değerlendirmede ÜPB obstruksiyonu oluşturulan gruplardaki hidronefrotik böbreklerde PEH, GSB, TBV, İÖFİ, DK geliştiğini gördük. Timokinonun sadece GSB ve İÖFİ üzerinde olumlu etkisini gördük. Sağlam böbrekte kompensatuvar etkinin histopatolojik yansıması anlamlı şekilde görülmedi. Timokinonun sağlam böbrek üzerindeki etkisi açısından olumlu veya olumsuz bir kanıya varmak mümkün olmadı.

Biyokimyasal incelemede ÜPB obstruksiyonu oluşturulan gruplarda antioksidan seviyelerinin düştüğünü, oksidatif belirteçlerin yükseldiğini saptadık. Hem yaş doku hem protein başına inceleme yaptığımız parametrelerde timokinonun sadece TAS ve KIM-1 parametrelerinde antioksidan etkinliğini

gördük. Sağlam böbrekte ise kontrol gruplarına yakın düzeyde değerlerin olması, biyokimyasal açıdan karşı taraf böbreğin etkilenmediğini gösterdi. KIM-1 belirtecinin böbrek hasarını değerlendirmede etkin bir parametre olduğunu gördük.

Timokinonun böbrek hasarı sonrası antioksidan etkinliğinin gösterildiği önceki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada kısmen olumlu etkisi olduğunu söyleyebiliriz.



Kaynaklar

- 1) HT Nguyen, CB Benson, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *Journal of Pediatric Urology* 2014; 10: 982-999
- 2) Sadler T.W. *Langman's Medical Embryology*. Twelfth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2012. Urogenital System: 232-240
- 3) Moore Keith L, Persaud T.V.N. *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. Editör: Dalçık H, Yıldırım M. Nobel tıp Kitabevi, 2009. Ürogenital Sistem: 243-256
- 4) Schoenwolf G.C, Bleyl SB, Brauer PR. *Larsen's Human Embryology*. Forth edition, Elsevier, 2009 Development of the urogenital system: 479-500
- 5) Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, et al. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med*. 1995; 61: 33–36
- 6) Elsherbiny NM, El-Sherbiny M. Thymoquinone attenuates doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats: Role of Nrf2 and NOX4. *Chemico-Biological Interactions* 2014; 223: 102-108
- 7) Rizwan S, Naqshbandi A, Farooqui Z, et al. Protective effect of dietary flaxseed oil on arsenic-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Food Chem Toxicol*. 2014; 68: 99–107
- 8) Wen J.G, Frokiaer J. et al. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res*. 1999; 27: 29-39
- 9) Elsherbiny NM, El-Sherbiny M. Thymoquinone attenuates doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats: Role of Nrf2 and NOX4. *Chem Biol Interact*. 2014;223C:102–108
- 10) Sancak B, Cumhur M. *Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar*. Birinci baskı. Metu Pres, 1999. S: 290-297
- 11) Ross MH, Kaye G, Pawlina W. *Urinary system: Histology*. Fourth edition. Ross MH, Kaye G, Pawlina W(eds). Lippincott Williams Wilkins, 2003. S: 603-621

- 12) Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Badalament RA, Parrott TS, Galooway NTM, Mirilas P, Scaljon WM. Böbrek ve üreterler: Skandalakis Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri. Birinci baskı. Başaklar AC (ed, Türkçe çeviri). Palme Yayıncılık, 2008. S: 1289-1345
- 13) Tanagho. E.A: Anatomy of the genitourinary tract. In Smith's General Urology. 13th Edition. Tanagho, E.A, Mc Aninch J.W. (Eds), Prentice-Hall International Inc. New Jersey, 1992, pp:1-7
- 14) Carr MC, El-Ghoneimi A. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. Campbell-Walsh Urology 9th Edition. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA: Saunders Elsevier Philadelphia, 2007: 3359-3422
- 15) Kogan BA. Üreter ve üreteropelvik bileşke hastalıkları. 17. Baskı. Editör: Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji. Nobel Tıp Kitabevleri: 2009: 559-573
- 16) Harrison RG. The Urogenital system: Cunningham's textbook of anatomy. 11th Edition. Romanes GJ (ed). Oxford University Pres, 1995. S: 531-542
- 17) Şimşek F, Tinay İ. Çocuklarda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonları. Temel Üroloji 3. Baskı Editör: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, 2007:328-331
- 18) Sadler TW. Ürogenital sistem: Langman's Medikal Embriyoloji. Yedinci baskı. Başaklar AC (ed, Türkçe çeviri). Palme Yayıncılık, 1996. S: 260-297
- 19) Mass R, Elfering S, Glaser T, et al. Deficient out-growth of the limb deformity. Dev Dyn. 1994; 199:214
- 20) Davisson RL, Kim HS, Kregge JH, at al. Complementation of reduced survival, hypotension and renal abnormalities in angiotensinogen deficient mice by the human renin and human angiotensinogen genes. J Clin Invest. 1997; 99: 1258
- 21) Alcaraz A, Vinaixa F, Tejado-Mateu A, et al. Obstruction and recanalization of the ureter embryonic development. J Urol. 1991; 145:410
- 22) Baker LA, Gomez RA. Embryonic development of the ureter: Acquisition of smooth muscle. J Am Soc Nephrol. 1996; 7: 1593

- 23)- Park JM. Normal and anomalous development of uregenital system. Campbell's Urology (8th Ed). In Walsh PC, Retik AB (eds), WB Saunders, London 2002:1737-64
- 24)- Mouriquand P. Congenital anomalies of the pyeloureteral junction and the ureter. Pediatric Surgery (5th Ed) Mosby-Year Book In: O'Neill, Rowe M (eds), St. Louis 1998: 1591-1607
- 25)- Cussen LJ. The morphology of congenital dilatation of the ureter: Intrinsic ureteral lesions. Aust NZJ Surg. 1971; 41: 185
- 26) Bozdoğan Ö. Boşaltım sistemi: Fizyoloji. Birinci baskı. Bozdoğan Ö (ed). Palme Yayıncılık, 2000. S: 291-298
- 27) Başaklar AC. Konjenital üreteropelvik tıkanıklık: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Birinci baskı. Başaklar AC (ed). Palme Yayıncılık, 2006. S:1259-1287
- 28) Elder JS: Antenatal hydronephrosis: fetal and neonatal management. Pediatr Clin North Am. 1997, 44: 1299-1321
- 29) Gunn TR, Mora JD, Pease P: Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. Am J Obstet Gynecol 1995, 172 (2 Pt 1) :479-486
- 30) 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
- 31) Küpeli S, Küpeli B. Üriner obstrüksiyonlar. Temel Üroloji. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (editörler), Güneş Kitabevi, Ankara, 1998, 7: 270
- 32) Elder JS and Dahms B. Histologic renal parenchymal changes secondary to UPJ obstruction. J Urol. 1993, 149:640
- 33) Coplen DE. Ureteral obstruction and malformations. Pediatric Surgery (4th ed). In: Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP. (eds), Elsevier Saunders, Pennsylvania 2005, 732-47
- 34) Tripp BM, Homsy YL: Neonatal hydronephrosis-the controversy and the management. Pediatr Nephrol. 1995, 9: 503-509
- 35) Brown T, Mandel J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of ultrasonography AJR, 1987, 148: 959-963

- 36) Atwell JD: Familial pelviureteric junction hydronephrosis and its association with a duplex pelvicaliceal system and vesicoureteric reflux. A family study. *Br J Urol.* 1985, 57: 365-369
- 37) Günşar C, Sencan A, ve ark. Cerrahi tedavi uygulanan üreteropelvik bileşke darlıkları: Bir yaş üstü olgularda on yıllık deneyimimiz. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2002, 16: 41-46
- 38) Pintér AB, Horváth A, Hrabovszky Z. The relationship of smooth muscle damage to age, severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies. *Br J Urol.* 1997, 80: 227-33
- 39) Vaughan ED Jr, Sorenson EJ: The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion. *Invest Urol.* 1970, 8: 78-90
- 40) Baker LA, Gomez RA: Embryonic development of the ureter and bladder: acquisition of smooth muscle. *J Urol.* 1998, 160: 545-550
- 41) Cussen LJ: The structure of the normal human ureter in infancy and childhood. A quantitative study of the muscular and elastic tissue. *Invest Urol.* 1967, 5: 179-194
- 42) Josephson S, Grossmann G: Partial ureteric obstruction in the pubescent rat. II. Long-term effects on the renal morphology. *Urol Int.* 1991, 47: 126-130
- 43- Josephson S, Lännergren K, Eklöf AC: Partial ureteric obstruction in weanling rats. II. Long-term effects on renal function and arterial blood pressure. *Urol Int.* 1992, 48: 384-390
- 44) Chevalier RL, Kaiser DL: Chronic partial ureteral obstruction in the neonatal guinea pig. I. Influence of uninephrectomy on growth and hemodynamics. *Pediatr Res.* 1984, 18: 1266-1271
- 45) Chevalier RL, Gomez RA, Jones CE: Developmental determinants of recovery after relief of partial ureteral obstruction. *Kidney Int* 1988, 33: 775-781
- 46) Moody TE, Vaughn ED Jr, Gillenwater JY: Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. *Invest Urol.* 1975, 13: 246-251

- 47) 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
- 48) Fung LCT, Lakshmanan Y. Anomalies of the renal collecting system: ureteropelvic junction obstruction (pyelocaliectasis) and infundibular stenosis: *Clinical Pediatric Urology*. 4th Edition. Belman AB, King LR, Kramer SA (eds). Martin Dunitz, 2004
- 49) Hemat RAS. Upper urinary tract system: Principles of Modern Urology. Hemat RAS (ed). Urotext, 2003. S: 514-516
- 50) Zerlin JM: Hydronephrosis in the neonate and young infant: current concepts. *Semin Ultrasound CT MR* 1994, 15: 306-316
- 51) Mizuiri S, Amagasaki Y, Hosaka H, et al. H: Hypertension in unilateral atrophic kidney secondary to ureteropelvic junction obstruction. *Nephron* 1992, 61: 217-219
- 52) Webb JA: Ultrasonography and Doppler studies in the diagnosis of renal obstruction. *BJU Int.* 2000, 86 Suppl 1: 25-32
- 53) Fernbach SK, Maizels M, Conway J. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *J Pediatr Radiol.* 1993, 23: 478
- 54) Dhillon HK. Prenatally diagnosed hydronephrosis. The Great Ormond Street experience. *BJU Int.* 1998, 81 (supp 2): 39-44
- 55) Platt JF, Rubin JM, Ellis JH: Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1989, 153: 997-1000
- 56) Shokeir AA, Provoost AP, Nijman RJ: Resistive index in obstructive uropathy. *Br J Urol.* 1997, 80: 195-200
- 57) Shokeir AA, Provoost AP, el-Azab M, Dawaba M, Nijman RJ: Renal Doppler ultrasound in children with obstructive uropathy: effect of intravenous normal saline fluid load and furosemide. *J Urol.* 1996, 156: 1455-1458
- 58) Mallek R, Bankier AA, Etele-Hainz A, Kletter K, Mostbeck GH: Distinction between obstructive and nonobstructive hydronephrosis: value of diuresis duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1996, 166: 113-117

- 59) Kim WS, Han TI, et. al: Renal Doppler ultrasound examination of ureteral obstruction in rabbits: effects of different sites and degrees of obstruction on renal resistive index. *Invest Radiol* 2004, 39: 531-536,
- 60) Shokeir AA: The diagnosis of upper urinary tract obstruction. *BJU Int.* 1999, 83: 893-900
- 61) Şimşek F, Tinay İ. Çocuklarda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonları. *Temel Üroloji* 3. Baskı. Editör: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, 2007, 328-331
- 62) Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.* 1991, 91: 14-21
- 63) Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the tool *Redox Report.* 2004, 9: 145-152
- 64) Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *American Physiological Society.* 1996, 271: 1424-1437
- 65) Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology.* 1995, 49: 1341-1348
- 66) Bedreag OH, Rogobete AF, Sarandan M, et al. Oxidative stress in severe pulmonary trauma in critical ill patients. Antioxidant therapy In patients with multiple trauma-a review. *Anesteziol Intens Ter.* 2015, 47: 351-359
- 67) Case AJ. On the Origin of Superoxide Dismutase: An Evolutionary Perspective of Superoxide-Mediated Redox Signaling. *Antioxidants (Basel).* 2017, 6: 82-103
- 68) Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005, 38: 1103-1111
- 69) Shohieb AM, Elgayyar M, et. al. In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *Int J Oncol.* 2003, 22: 107-113.
- 70) Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone the major constituent of *Nigella sativa* seeds in mice. *Phytomedicine* 2004, 11:56-64.
- 71) Ragheb A, Attia A, et. al. The protective effect of thymoquinone, an antioxidant and anti-inflammatory agent, against renal injury: a review. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20: 741-752

- 72) Gali-Muhtasib H, Kuester D, Mawrin C, et al. Thymoquinone triggers inactivation of the stress response pathway sensory CHEK1 and contributes to apoptosis in colorectal cancer cells. *Cancer Res.* 2008, 68: 5609-5618
- 73) Worthen DR, Ghosheh OA, Crooks PA. The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Res.* 1998, 18: 1527-1532
- 74) Roepke M, Diestel A, Bajbouj K, et. al. Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells. *Cancer Biol Ther.* 2007; 6: 160-169
- 75) Kruk I, Michalska T, Lichszteid K, Kładna A, Aboul-Enein HY. The effect of thymol and its derivatives on reactions generating reactive oxygen species. *Chemosphere.* 2000; 41: 1059-1064
- 76) Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FM. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology.* 2000; 143: 219-226
- 77) Mohamed A, Shoker A, Bendjelloul F, et. al. Improvement of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) by thymoquinone; an oxidative stress inhibitor. *Biomed Sci Instrum.* 2003; 39: 440-445
- 78) Yao Y, Zhang J, Da-Qing T. Et al. Interferon-gamma Improves Renal Interstitial Fibrosis and Decreases Intrarenal Vascular Resistance of Hydronephrosis in an Animal Model. *Urology Int.* 2011, 761: 8-13
- 79) Ismail M, Al-Naqeep G, Wei Chan K. *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radical Biology and Medicine.* 2010, 48: 664-672
- 80) Misseri R, Rink RC, Meldrum DR, Meldrum KK: Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury. *J Surg Res.* 2004, 119: 149-159
- 81) Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988, 34: 497-500
- 82) Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry.* 1979, 95: 351-358

- 83) Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Dębek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2011, 26: 579-586.
- 84) Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. 1968, 25: 192-205.
- 85) Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005, 38: 1103-1111
- 86) Michael CC. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children, In: *Campbell's Urology*. Edited by Saunders. Int edition. 2002, 1995-2006.
- 87) Şimşek F, Arıkan N, Türkölmez K, Harmankaya Ç: Ürogenital sistemin doğmalık anomalileri. Güneş Kitabevi, Ankara, 1998, 319-369.
- 88) Barry AK. Ureter and ureteropelvic junction disease. In: *Smith's General Urology*. Edited by McGraw-Hill. 2000, 628-641.
- 89) Herndon CD, Kitchens DM: The management of ureteropelvic junction obstruction presenting with prenatal hydronephrosis. *Scientific World J*. 2009, 9: 400
- 90) Ekinçi S, Ciftçi AO, Atilla P, et al: Ureteropelvic junction obstruction causes histologic alterations in contralateral kidney. *J Pediatr Surg*. 2003, 38: 1650
- 91) Yang Y, Hou Y, Niu ZB, et al: Long-term follow-up and management of prenatally detected, isolated hydronephrosis. *J Pediatr Surg*. 2010, 45: 1701
- 92) Karnak I, Woo LL, Shah SN, et al: Results of a practical protocol for management of prenatally detected hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction. *Pediatr Surg Int*. 2009, 25: 61
- 93). Kim J, Hong S, Park CH, et al: Management of severe bilateral ureteropelvic junction obstruction in neonates with prenatally diagnosed bilateral hydronephrosis. *Korean J Urol*. 2010, 51: 653
- 94) Koff SA: Postnatal management of antenatal hydronephrosis using an observational approach. *Urology* 2000, 55: 609

- 95) Onen A, Jayanthi R, Koff SA: Long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. *J Urol.* 2002, 168: 1118
- 96) MacNeily AE, Maizels M, Kaplan WE, et al: Does early pyeloplasty really avert loss of renal function a retrospective review. *J Urol.* 1993, 150: 769
- 97) McAleer I, Kaplan G: Renal function before and after pyeloplasty: does it improve. *J Urol.* 1998, 162: 1041
- 98) Chertin B, Pollack A, et al Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. *Eur Urol.* 2006, 49: 734
- 99) Miyajima A, Chen J, Poppas DP, et al: Role of nitric oxide in renal tubular apoptosis of unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 2001 59: 1290
- 100) Elder JS, Stansbrey R, Dahms BB, et al: Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. *J Urol.* 1995, 154: 719
- 101) Han SW, Lee SE, et al: Does delayed operation for pediatric ureteropelvic junction obstruction cause histological changes? *J Urol.* 1998, 160: 984
- 102) Chen RN, Inman SR, Stowe NT, et al: Role of endothelium-derived relaxing factor in the maintenance of renal blood flow in a rodent model of chronic hydronephrosis. *Urology* 1995, 46: 438
- 103) Sager C, Lopez JC, Duran V, et al: Transforming growth factor- β 1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and follow-up. *Int Braz J Urol.* 2009, 35: 315
- 104) Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2000, 58: 182
- 105) Bartoli F, Penza R, Aceto G, et al. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemotactic protein-1 and β 2-microglobulin in children with ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Surg.* 2016, 46: 530
- 106) Salem ML. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 2005, 5: 1749-1770

- 107) Badary OA, Taha RA, Gamal El-Din AM, Abdel-Wahab MH. Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chem Toxicol* 2003, 26: 87-98
- 108) Badary OA, Abdelnaim AB, Abdel-Wahap MH, Farid MA, Hamada FMA. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology* 2000, 143: 219-226.
- 109) Kanter M, Coskun Ö, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6684-6688.
- 110) Hosseinzadeh H, Taiari S, Nassiri-Asl M. Effect of thymoquinone, a constituent of *Nigella sativa* L. on ischemia–reperfusion in rat skeletal muscle, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2012, 385: 503–508
- 111) El-Abhar HS, Abdallah DM, Saleh S. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *J. Ethnopharmacol* 2003, 84: 251– 258
- 112) Arslan SO, Gelir E, Armutçu F et al. The protective effect of thymoquinone on ethanol-induced acute gastric damage in the rat. *Nutrition Research* 2005, 25: 673-680
- 113) Sayed-Ahmed MM, Nagi MN. Thymoquinone supplementation prevents the development of gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007, 34: 399-405
- 114) T. Hammad, I. Lubbad. The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2016, 8: 152–159
- 115) Aydin MS, Kocarslan A, Kocarslan S, et. al. Thymoquinone protects end organs from abdominal aorta ischemia/reperfusion injury in a rat model. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2015, 30: 77-83
- 116) Aksoy F, Dogan R, Ozturan O, Tugrul S, Veyseller B, Ozer OF, Pektas A. An Evaluation of the Protective Effects of Thymoquinone on Amikacin-Induced Ototoxicity in Rats. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015, 8: 312-319

- 117) Bilgic S, Tastemir Korkmaz D, Azirak S, Guvenc AN, Kocaman N, Ozer MK. The protective effect of thymoquinone over olanzapine induced side effects in liver, and metabolic side effects Bratisl Med J. 2017, 118: 618 – 625
- 118) Helyes Z, Szabo A, Nemeth J, Jakab B, Pinter E. Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology-a systematic review. BMC veterinary research 2014, 9: 123
- 119) Chevalier RL. Biomarkers of congenital obstructive nephropathy: past, present and future. J Urol. 2004, 172: 852-7
- 120) M. Murakumo, K. Nonomura, K. Abe, T Koyanagi. Structural Changes of Collagen Components and Diminution of Nerves in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. J Urol. 1997, 157:1963-1968
- 121) Harwick, H. J., Kalmanson, G. M., Barajas, L., Montgomerie, J. Z., & Guze, L. B. Pyelonephritis. XIII. Effect of Congenital Hydronephrosis on Treatment of Experimental Pyelonephritis. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1972, 140: 336–338
- 122) Fitzgerald JP, Chou SY, Franco I, Mooppan UM, Kim H, Saini R, et al. Atorvastatin ameliorates tubulointerstitial fibrosis and protects renal function in chronic partial ureteral obstruction cases. J Urol. 2009, 182: 1860-1868
- 123) Moosavi SM, Ashtiyani SC, Hosseinkhani S, Shirazi M. Comparison of the effects of L-carnitine and alphetocopherol on acute ureteral obstruction-induced renal oxidative imbalance and altered energy metabolism in rats. Urol Res. 2010, 38: 187-194

T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ

SAYI: 2017/138

22.06.2017

KONU: Sn. Prof. Dr. Çiğdem ULUKAYA DURAKBAŞA

Sayın, Prof. Dr. Çiğdem ULUKAYA DURAKBAŞA

“İn Vivo Oluşturulan Unilateral Hidronefroz Modelinde , İpsilateral ve Kontralateral Böbrek Dokusu Üzerinde Timokinon'un Antioksidan Etkinliğinin İncelenmesi : Sıçanlarda Deneysel Çalışma”başlıklı projenize ait başvurunuz 22.06.2017 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Doç. Dr. Fahri AKBAS
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye

Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye

Yrd. Doç. Dr. Fatemeh BAHADORI
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Harun SARIKAMIŞ
Üye

Şerife GÖNCÜ
Üye

- Etik kurumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.