

T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
ÇOCUK ÜROLOJİSİ BİLİM DALI

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN
ÜNİLATERAL PARSİYEL ÜRETERAL OBSTRÜKSİYONDA
TANIYA YÖNELİK
DİÜRETİK RENAL SİNTİGRAFI VE DİNAMİK MANYETİK
REZONANS ÜROGRAFI BULGULARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet YAZICI

Samsun 2007

T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
ÇOCUK ÜROLOJİSİ BİLİM DALI

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN
ÜNİLATERAL PARSİYEL ÜRETERAL OBSTRÜKSİYONDA
TANIYA YÖNELİK
DİÜRETİK RENAL SİNTİGRAFI VE DİNAMİK MANYETİK
REZONANS ÜROGRAFI BULGULARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet YAZICI

Prof.Dr. M. Ender ARITÜRK

Samsun 2007

ÖZET**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN UNİLATERAL PARSİYEL ÜRETERAL OBSTRÜKSİYONDA TANIYA YÖNELİK DİÜRETİK RENAL SİNTİGRAFI VE DİNAMİK MANYETİK REZONANS ÜROGRAFI BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Üretoropelvik bileşke (ÜPB) obstrüksiyonu; çocuklarda hidronefrozun sık bir nedenidir ve neonatal hidronefrozların %40-64'ünü ÜPB obstrüksiyonu oluşturur. Geç tanı konulduğunda veya tedavi edilmediğinde ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına neden olabilir. Klinik ÜPB obstrüksiyonu tanısında ve takibinde ultrasonografi (USG) ve diüretik renal sintigrafi (DRS) rutin olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda bu amaçla dinamik manyetik rezonans ürografi (DMRÜ) ile böbrek fonksiyonları ve anatomik yapısı değerlendirilebilmektedir. Çalışmamızda ÜPB obstrüksiyonu hayvan modelinde basınç-akım çalışması temel alınarak DRS ve DMRÜ bulguları karşılaştırılmıştır. Ayrıca renal doppler USG ile rezistif indeks (Rİ) değerleri ölçülmüş ve apoptotik hücre sayısında artış olup olmadığı bakılmıştır.

Çalışma 33 adet tavşan üzerinde yapıldı. Tüm tavşanlara preoperatif doppler USG, DRS, DMRÜ yapıldı ve hiçbir tavşanda renal patolojiye rastlanmadı. Denekler randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki (Grup 1) 27 tavşanın sol böbreğine Ulm-Miller cerrahisi, ikinci gruptaki (Grup 2) 6 tavşanın sol böbreğine ise sham cerrahisi uygulandı. Postoperatif 6. haftada doppler USG, DRS, ve DMRÜ tekrarlandı. Basınç akım çalışması yapıldı. Sakrifikasyon sonrası renal apoptotik hücre sayımı yapıldı.

Üreteral obstrüksiyonun değerlendirilmesinde esas alınan yöntem olan basınç-akım çalışmasıyla grup 1'de 12 tavşanda obstrüksiyon saptanırken, 15 tavşanda obstrüksiyon saptanmadı. Grup 2'deki hiçbir tavşanda obstrüksiyon saptanmadı. Basınç-akım çalışmasıyla karşılaştırıldığında DRS'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %91.6 ve %95.2, DMRÜ'nin duyarlılık ve özgüllüğü ise %91.6 ve %90.4 bulundu. Obstrüksiyon saptanan tavşanlarda postoperatif ortalama rezistif indeks (Rİ) değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Obstrüksiyon saptanan tavşanların sol böbreklerdeki apoptotik hücre sayısı sağa göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç olarak; çalışmamızda DRS ve DMRÜ sonuçları ÜPB darlığını saptamada basınç akım çalışması ile korele olarak bulundu.

Anahtar sözcükler: Parsiyel unilateral üreteral obstrüksiyon, Tavşan, Diüretik renal sintigrafi, Dinamik manyetik rezonans ürografi, Apoptozis

SUMMARY

COMPARISON OF DIURETIC RENAL SCINTIGRAPHY AND DYNAMIC MAGNETIC RESONANCE UROGRAPHY IN DIAGNOSIS OF EXPERIMENTALLY CREATED UNILATERAL PARTIAL URETERAL OBSTRUCTION IN RABBITS

Ureteropelvic junction obstruction is a common cause of hydronephrosis in children and 40-64% of Neonatal hydronephrosis cases comprise of UPJ obstruction. If diagnosis delays or treatment not given progressive renal function loss may occur. In clinic, doppler ultrasonography (USG) and diuretic renal syntigraphy (DRS) are routinely used in the diagnosis and follow up of UPJ obstruction. Dynamic magnetic resonance urography (DMRU) are routinely used to evaluate renal functions and anatomy recently. In this study, based on the pressure-flow study at UPJ obstruction animal model, DRS and DMRU findings were compared. Also resistive index values were measured via renal doppler USG and whether increase in apoptotic cell amount occurred or not was analysed.

This study was carried out with 33 rabbits. Preoperative doppler USG, DRS and DMRU were performed to all. No renal pathology was detected in none of the rabbits. The subjects were divided in two groups randomly. Left kidneys of the 27 rabbits from the first group underwent Ulm-Miller surgery, where as left kidneys of the 6 rabbits from the second group underwent sham-surgery. Doppler USG, DRS and DMRU were repeated on the postoperative week 6. Pressure-flow studies was performed. Renal apoptotic cells were counted after sacrifice of subjects.

Pressure-flow study, the basement method to evaluate ureteral obstruction, showed obstruction in 12 rabbits from Group 1 and 15 rabbits had no obstruction. In none of the rabbits from Group 2, obstruction was detected. Compared to pressure flow study, DRS was 91.6% sensitive and 95.2% spesific and DMRU was 91.6% sensitive and 90.4% spesific. Postoperative awarage resistive index values were significantly higher than the preoperative values in the rabbits with obstruction. And the apoptotic cell amount in the left kidneys of the rabbits with obstruction was significantly higher than the right sides.

As a result, this study showed that DRS and DMRU results correlated with pressure-flow studies in detection of UPJ obstruction.

Key words: Partial unilateral ureteral obstruction, Rabbit, Diuretic renal scintigraphy, Dynamic magnetic resonance urography, Apoptosis

KISALTMALAR

ÜPB	Üretero Pelvik Bileşke
DRS	Diüretik Renal Sintigrafi
USG	Ultrasonografi
MR	Manyetik Rezonans
DMRÜ	Dinamik Manyetik Rezonans Ürografi
Rİ	Rezistif İndeks
PUUO	Parsiyel Unilateral Üreteral Obstrüksiyon
ÜVB	Üreteropelvik Bileşke
TUNEL	<i>Tdt-mediated nick end labeling technique</i>
VUR	Vezikoüreteral reflü
SFU	Fetal üroloji cemiyeti
DTPA	Dietilentriaminpentaasetikasit
MAG-3	Merkaptoasetiltriglisin
İVÜ	İntravenöz Ürografi
UUO	Unilateral Üreteral Obstrüksiyon

TABLO DİZİNİ

No		Sayfa
Tablo 1	Böbreklerin ekskresyon derecelerine göre sınıflandırılması	18
Tablo 2	Basınç-akım çalışması, DRS ve DMRÜ sonuçları.	23
Tablo 3	Obstrüksiyon tanısı koymada basınç akım çalışması ile sintigrafi sonuçlarının karşılaştırılması.	23
Tablo 4	Obstrüksiyon tanısı koymada basınç akım çalışması ile DMRÜ sonuçlarının karşılaştırılması.	24
Tablo 5	Operasyon öncesi ve sonrası doppler USG ile sol böbreğin Rİ değerlerinin karşılaştırması.	24
Tablo 6	Operasyon öncesi ve sonrası doppler USG ile sağ böbreğin Rİ değerlerinin karşılaştırması.	25
Tablo 7	Apoptotik hücre sayılarının gruplara göre karşılaştırılması.	25
Tablo 8	Apoptotik hücre sayılarının gruplara göre karşılaştırılması.	26

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.	Basınç akım eğri paternleri	12
Şekil 2-a	DRS’de görsel değerlendirmede kullanılan renogram eğri paternleri: Normal DRS görünümü	16
Şekil 2-b	DRS’de görsel değerlendirmede kullanılan renogram eğri paternleri: Obstrüktif DRS görünümü	16
Şekil 3	Normal DMRU eğri paterni.	18
Şekil 4a.	Normal denekte DMRÜ eğri paterni	19
Şekil 4b	Obstrüktif denekte DMRÜ eğri paterni	19
Şekil 5	Üreterin diske edilmesi ve psoas’a gömülmesi	20
Şekil 6	Basınç akım çalışması yapılırken	21
Şekil 7a.	Obstrüktif grupta sağ ve sol böbreklerin apoptozis sayıları grafik olarak gösterilmiştir	26
Şekil 7b.	Nonobstrüktif grupta sağ ve sol böbreklerin apoptozis sayıları grafik olarak gösterilmiştir	26
Şekil 8a.	Tübül epitelinde apoptotik hücre (Kırmızı ok ile işaretli) (DAB,X400).	26
Şekil 8b.	Normal tübüler hücreler (DAB, X400).	27

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
İNSİDANS	3
FİZYOLOJİ	3
HİSTOPATOLOJİ	5
PATO FİZYOLOJİ	8
TANI YÖNTEMLERİ	9
PUUO OLUŞTURMA MODELLERİ	14
GEREÇ VE YÖNTEM	15
BULGULAR	23
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	34
KAYNAKLAR	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üreteropelvik bileşke (ÜPB) obstrüksiyonu, tedavi edilmemesi halinde ilerleyici renal fonksiyon kaybına yol açabilecek şekilde, idrar akımının üreteropelvik bileşkede engellenmesi olarak tanımlanabilir.

Temel olarak doğumsal bir anomali olmakla birlikte olguların ancak % 25'inde tanı yaşamın ilk yılında, % 50 sinde ise 5 yaştan önce konulabilmektedir (1,2).

Günümüzde gebelik izleminin standart yöntemlerinden biri haline gelen ultrasonografik (USG) inceleme ile konjenital anomalilerin önemli bir bölümünün intrauterin yaşamda saptanabilmesi sağlanmıştır. Bu anomalilerin yaklaşık yarısını ürogenital sisteme ait patolojiler oluşturmakta ve bu patolojilerin % 21-87' sinde ise tanı hidronefroz olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4,5).

Hayatın ilk yıllarında ortaya çıkan ve prenatal tespit edilen hidronefrozun her zaman obstrüksiyonla birlikte olmadığı, bunların bir kısmının non-obstrüktif dilatasyon olduğu bilinmektedir. Non-obstrüktif hidronefroza sahip olgulardaki dilatasyonun herhangi bir girişime gerek duymaksızın kendiliğinden kaybolduğu bilinen bir gerçektir (1,6,7). Prenatal tanı konulan üreteropelvik darlıklarının yaklaşık % 25-50 sinde operasyon gerekli görülmektedir (1,8,9).

Obstrüktif dilatasyonların, obstrüktif olmayanlardan ayrılabilmesi için bir çok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar basınç akım çalışmaları (Whitaker testi), Diüretik renal sintigrafi (DRS), renkli Doppler USG, manyetik rezonans ürografi (MRÜ), N-Asetil-p-D Glikozaminidaz (NAG) ve P2 mikroglobülin gibi biyokimyasal belirleyicilerdir (1).

Günümüzde USG hidronefrozlarda bir tarama testi olarak kullanılmaktadır ve anatomik görüntü sağlamakta hatta Doppler USG ile rezistif indeks ölçülerek basıncın böbreklere yansımaları da ölçülebilmektedir. Ancak yenidoğanlarda rezistif indeks (RI) değerleri değişkenlik göstermektedir ve bu nedenle tanısal güçlükler neden olmaktadır.

Basınç-akım çalışmaları uzun yıllardır çalışılmış bir yöntemdir ve üriner sistem obstrüksiyonlarında değerli bilgiler sağlamaktadır. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle klinik kullanımı kısıtlı kalmıştır.

Diüretik renal sintigrafi ile renal pelvisin boşalması ölçülerek tanı konulmaktadır, fakat böbreklerin anatomik yapısı hakkında yeterli bilgi

vermemektedir. Son yıllarda yüksek hızlı manyetik rezonans (MR) cihazlarının gelişmesiyle dinamik MR Ürografinin (DMRÜ) üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlıklarında kullanılması popülerize olmaktadır. DMRÜ ile anatomik ve fonksiyonel veriler sağlanabilmektedir, tanıda etkinliği konusunda çalışmaların sayısı da artmaktadır. Ancak DRS ile DMRÜ'nün karşılaştırıldığı az sayıda çalışma vardır.

Apoptozis tanım olarak bazı genlerin kontrolündeki bir dizi olaylar sonucu, organizmaya ait istenmeyen hücreleri ortadan kaldırmak için tasarlanmış programlanmış hücre ölüm modelidir. Ancak patolojik süreçlerde de artmaktadır. Üriner sistem obstrüksiyonlarında renal hücrelerde apoptozis sayısında artış olmaktadır. Patolojik olarak tanınması zor olan bu süreç son yıllarda *tdt-mediated nick end labeling technique* (TUNEL) yöntemini yaygınlaşmasıyla kolaylaşmıştır. Oluşturduğumuz parsiyel unilateral üreteral obstrüksiyon (PUUO) ile renal hücrelerde apoptozisde artış olup olmadığı da araştırıldı.

Amacımız deneysel olarak PUUO modeli oluşturarak tanıya yönelik görüntüleme yöntemlerinden DRS ile DMRÜ bulgularını renal pelvik basınç ölçümü temel alınarak irdelemektir. Ayrıca PUUO oluşturulmuş böbreklerde renal pelvis içindeki basınç artışının böbrek parankimindeki etkilerini Rİ ve apoptotik hücre artışını değerlendirerek irdelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNSİDANS

Hidronefroz prenatal USG de izlenebilen en sık anomalidir ve prenatal izlenebilen lezyonların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. ÜPB obstrüksiyonun insidansı tüm gebeliklerde %0,02 den, USG taramaları sonucu %1 e çıkmıştır. Ancak sadece 1/500 gebelikte ciddi obstrüksiyon vardır. ÜPB obstrüksiyonu konjenital hidronefrozların yaklaşık %44 ünü oluşturur, bundan dolayı ÜPB obstrüksiyon insidansı 1/1250 doğum olarak kabul edilmektedir. ÜPB obstrüksiyon erkeklerde kızlardan iki kat fazla görülür. Yüzde 60 solda, %30 sağda ve %10 bilateraldir (10).

2.2 FİZYOLOJİ

Pelvis Renalis Ve Üreter Fizyolojisi: Glomerüler kapillerlerindeki kan basıncını doğrudan ölçme imkanı yoktur. Bu nedenle renal arter hidrostatik kan basıncı yaklaşık 100 mmHg, glomerül kapillerlerindeki hidrostatik basıncın normal arter basıncının %60 ı olduğu düşünüldüğünde glomerüler kapiller hidrostatik basıncı 60 mmHg kabul edilebilir. Buna karşı koyan plazma proteinlerinin ozmotik basıncı -32 mmHg olduğundan net glomerüler filtrasyon basıncı 28 mmHg dir. Bowman aralığındaki basınc -18 mmHg dir. Sonuç olarak net filtrasyon basıncı 10 mmHg dir.

On mmHg lik ultrafiltrasyon basıncı sayesinde, kanın hücresel elementleri ve plazma proteinleri hariç, plazmada bulunan tüm maddeler plazma ile eş konsantrasyonda ultrafiltrasyona uğrarlar. Glomerüler filtrasyon hızı 125ml/dak, ultrafiltrat miktarı 180 L/gün ve atılan idrar miktarıda 1,5 L/gündür (11).

Üreterlerin görevleri idrarın böbreklerden mesaneye taşınmasıdır. Normal şartlarda üreteral peristaltizm üriner toplayıcı sistemin proksimal kısmında bulunan pacemaker noktalarından çıkan elektrikselsel aktivite sonucunda oluşur. Oluşan elektrik sinyali distale doğru iletilirken peristaltizmin mekanik hareketine neden olur ve üreter kasılarak idrar bolusunu distale doğru ilerletir. İdrar bolusunun etkin bir şekilde ilerletilmesi üreter duvarının tamamen birbiri ile birleşecek şekilde kapanma becerisi ile doğru orantılıdır. İdrar mesaneye üreterovezikal bileşke (ÜVB) yoluyla girer. ÜVB normalde idrarın üreterden mesneye boşalmasını sağlar ancak mesaneden üretere geçişe izin vermez (11).

Üreteropelvik Bileşke Fizyolojisi: Kaliks, infundibulum ve pelvisin normal fizyolojisi ilk olarak Kiil tarafından sistematik olarak çaişilmiştir. Onun çalışmaları klasik ve pratiktir. Bulunan prensipler:

1. Pelvik infundibulum idrarın nefrondan üretere akışındaki anatomik birleşme yeridir.
2. Ayrıca pelvis, nefronal idrar üretimi ile üreteral idrar taşınması arasında bir eşitsizlik olduğunda idrarın depolanması içinde görev alır.
3. Pelvis içi maksimum, ortalama ve minimum basınçlar 6,5 mmHg(8 cmH₂O) nın altındadır, Böylece nefronların toplayıcı kanallarından düşük basınçlı sürekli akış sağlanır.
4. Pelvis sadece bir depolama organı değildir, ayrıca kontraktıl basıncı düşük olsada kontraktılite aktiviteside vardır.
5. En önemlisi proksimal bolusu oluşturmada Kiil'in 'Üreteral Koni' konseptidir. Bu, düşük basınçlı pasif üreteral doluş, üreteropelvik kapanma, üreteral kontraksiyon ve peristaltik dalganın uzağa taşınmasından oluşur.

Kaliks ve infundibular alanlar tüm üst üriner sistem için pacemakerdir. Pacemaker hücreler spontan elektriksel aktivite oluşturan hücrelerdir ve pacemaker dokunun minor kalikslerin parenkim ile birleştiği yerde olduğuna dair morfolojik kanıtlar bulunmuştur (13).

İdrar Bolusunun İlerletilmesi: Üretere geçtikten sonra üreter duvarlarını tam olarak kapatan kontraksiyon halkası sayesinde idrar bolus haline gelir. Bolusun proksimalindeki kontraksiyon halkası üreter boyunca sabit bir hızda ilerler. Kontraksiyon dalgası 2-6 kez/dakika sıklıkta meydana gelir, istirahat basıncı 2-6 cm H₂O'dur, kontraksiyon basıncı 20-60 cm H₂O'dur ve hızı 2-6cm/sn'dir.

Diürez nedeniyle renal gücün artması gerektiğinde normal koşullarda üreteral bolusun hacmi, kontraksiyon sayısı, kontraksiyon basıncı ve kontraksiyon hızı artar. Bu nedenle diürez arttıkça normal üreter birim zamanda daha daha fazla idrarı daha yüksek basınçta mesaneye taşır. Böylece üreteral kuvvet arzı artar. Bu yanıt mekanizması proksimal hipoplastik adinamik üreteral segment nedeniyle engellenir (13).

Böbreğin Basınca Yanıtı: Renal pelvis basıncı 7 mmHg'nın (10 cm H₂O) altında olmalıdır ki renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon optimal seviyede olabilsin. Pelvik basıncın 12-14 mmHg'nın (16-20 cmH₂O) üzerinde olması bu iki işlevi bozar.

Bir deneysel çalışmada pelvisteki 10 cm H₂O basınçta renal kan akımı ve renal O₂ tüketimi minimal etkilenirken, renal pelvis basıncı 20,30 ve 40 cm H₂O olduğunda renal kan akımı gittikçe azalır. Benzer şekilde 0,10 ve 20 cm H₂O basınçta nefron seviyesinde apoptoziste hiç veya çok az artış olurken, 30-40 cm H₂O basınçta apoptozis dramatik olarak 30-40 kat artar. Apoptozisteki bu artış en erken 4. saatte başlar. Renal pelvik basıncın 20 den 40 cm H₂O ya çıkması pediatrik hastalarda renal kan akımını iletleyici olarak azaltmaktadır (13).

ÜPB'deki obstrüksiyon, bu bölgedeki darlığın artışı veya valv benzeri yapıların varlığı (patolojik obstrüksiyon) ile olabilir. Diğer durumlarda ÜPB'de belirgin bir daralma olmaz ve peristaltik kasılmanın anormal iletilmesi obstrüksiyona neden olur. Bu durumda ÜPB'de fonksiyonel bir obstrüksiyon vardır ve ÜPB'den idrar atılımı yetersiz olmasına rağmen büyük çaplı bir kateter bile rahatlıkla buradan geçirilebilir. Hana ve arkadaşlarının ileri derecedeki ÜPB tıkanıklıklarında yaptıkları elektron mikroskopisi çalışmalarında renal pelvis kas yapısında değişiklikler ve ÜPB nin kendisinde hücreler arası ilişkinin bozulduğunu bulmuşlardır. Tıkanıklık gösteren ÜPB bölgelerinde artmış kollajen birikimi tanımlanmış ve tıkanıklık gösteren ÜPB deki tip-I ve tip-III kollajenlerdeki farklılıkların yaşa bağımlı olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmalar aynı zamanda kontrollerle karşılaştırıldığında, ÜPB tıkanıklığı olan örneklerde sinirlerde ve sinir büyüme faktörünün mRNA'sında azalma olduğunu göstermektedir. ÜPB nin üzerinden çaprazlayan bir bant ya da bir damar ÜPB darlığının tüm tiplerinde pelvisteki genişlemenin miktarını arttırabilir (13).

2.3 HİSTOPATOLOJİ

Proliferasyon ve Apoptozis: Çok hücreli organizmalarda homeostaz hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasında bir dengeden oluşmaktadır. Hücre proliferasyonunun kontrolü ile ilgili bilgilerimiz yeterli düzeyde olmasına karşın, bilinen iki hücre ölüm modeli olan nekroz ve apoptozis hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır.

Apoptozis ile ilgili ilk önemli çalışma 1972 yılında Kerr (14) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Kerr karaciğerde atrofi gelişmesini çalışırken, hücrelerin farklı bir morfoloji gösterdikten sonra ortadan kalktığını gözlemiştir. Wyllie ve ark. (15) 1984 yılında apoptoziste görülen DNA kırıklarının jel elektroforezindeki karakteristik merdiven (ladder) *paternini* göstermişlerdir. Apoptozis ile ilgili olarak

1990'ların ikinci yarısında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Apoptozis mekanizmalarında önemli rol oynayan kaspaz aktivasyonu, apoptotik hücrelerin fagositozu ilgili mekanizmalar ve apoptozisteki mitokondriyal membran geçirgenliğindeki değişiklikler tanımlanmıştır.

Hücre ölümü ile ilgili terminoloji karışık olsada, iki bilinen hücre ölüm modeli apoptozis ve nekroz olarak kabul edilir. Nekroz kavramı zedeleyici bir ajanın etkisine maruz kalan bir hücrede hücre ölümü sonrası ortaya çıkan geri dönüşsüz morfolojik değişiklikleri kapsamaktadır. Bu nedenle iskemik (koagülatif) nekroz ve apoptotik nekroz olarak iki farklı kavram önerilmektedir.

Apoptozis tanım olarak bazı genlerin kontrolündeki bir dizi olaylar sonucu, organizmaya ait istenmeyen hücreleri ortadan kaldırmak için tasarlanmış programlanmış hücre ölüm modelidir. Apoptozis kelimesi Latince kökenli bir kelimedir ve sonbaharda ağaçların yapraklarını dökmesinden esinlenerek bu hücre ölüm modeli için ortaya atılmıştır. Son yıllardaki çalışmalar apoptozis için daha önceden yapılan spontan hücre ölümü, hücre intiharı ve fizyolojik hücre ölümü gibi isimlendirmelerin hatalı olduğunu ortaya koymaktadır. Çünkü gen kontrollü hücre ölümlerinin hepsi apoptozis modeli ile açıklanamayacağı gibi, sitotoksik T lenfositler ve radyasyonun yol açtığı patolojik süreçler sonrası da apoptozis gelişmektedir. Ayrıca aynı özellikteki hücrelerde aynı zedeleyici ajanın etkisiyle, farklı apoptotik süreçler, hatta farklı ölüm biçimleri görülebilmektedir. Her iki hücre ölüm biçiminde benzer morfolojilerin görülebilmesi, her iki olayı tetikleyen ajanın ortak olabileceğini ve zedelenmeye karşı verilen erken dönemdeki hücresel yanıtın birbiri ile çakıştığını göstermektedir. Buna karşın zedelenme süresine, yerine ve zedeleyici ajanın kuvvetine bağlı olarak ortaya çıkan morfolojik bulgularla bu iki olayın ayırd edilmesi mümkün olmaktadır.

Apoptozisin görüldüğü birçok durum erişkin dokuların biyolojisi ile ilişkilidir. Örneğin yaşlılıkta androjen hormon stimulusunun ortadan kalkması sonucu prostat dokusu kısmen epiteliyal hücrelerin atrofisine kısmen de apoptozisine bağlı olarak küçülmektedir. Bu ve benzer örnekler göstermiştir ki, transmembranik sinyal iletimi ile büyüme faktörleri ve hormonlar gibi hücre ölüm mekanizmalarını baskılayan faktörlerin ortamdaki çekilmesi durumunda apoptozis gerçekleşmektedir (16).

Apoptozis hem normal durumlarda hemde hastalık durumlarında ortaya çıkar, postnatal gelişimde ve erişkinde doku homeostazında önemlidir. Apoptozis intrinsek ve ekstrinsek hücresel faktörlerce tetiklenir (17). Hidronefroz özellikle distal tübüler

epitelde apoptozis yoluyla renal atrofiye yol açar (18). Choi ve ark. kronik obstrüktif üropati sürecinde tübüler ve interstisyel hücrelerde apoptozisin artmış olduğunu göstermişlerdir (19).

Apoptotik hücre ölümünde gözlenen morfolojik olaylardan sorumlu temel mekanizma İCE (*interleukin converting enzyme*) olarak da isimlendirilen, ondan fazla üyesi bulunan kaspaz ailesinin aktivasyonudur. Bu enzimler endonükleazları aktive ederek DNA sarmalı üzerine ve proteaz etkisiyle doğrudan sitoplazmadaki proteinler üzerine etki yaparak, birkaç saatte morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olurlar. Bu süreçte bcl-2 gen ailesi, p53 geni ve fas (CD95) geni gibi çeşitli genlerin rolü bulunmaktadır. Apoptozis karakteristik olarak tek tek hücrelerde morfolojik değişikliklere yol açarken, koagülatif nekrozda olay hücre gruplarını ilgilendirir. Apoptoziste görülen temel bulgular arasında yer alan DNA fragmentasyonu, kaspazalar tarafından aktive edilen endonükleazlar ile gerçekleştirilir. Bu fragmanlar agaroz jel elektroforezinde “merdiven” görünümüne neden olur. Ancak bu görünüm apoptozis için spesifik değildir ve nekrozda da görülmektedir. Morfolojik olarak önemli bir diğer bulgu ise, apoptozisin en karakteristik bulgusu olan kromatin topaklarının nükleus membranına marjinalize olması, bir başka deyişle kromatin kondensasyonudur. Bu değişikliğin nedeni yapısal stabilizasyonu sağlayan çekirdekdeki laminin proteininin proteolitik sindirimidir. Apoptozisin karakteristik diğer bulguları hücre büzüşmesi, sitoplazmik tomurcuklanma ve apoptotik cisimlerdir (16).

Nekrozda hücre ve organeller şişerken, apoptoziste hücre küçülür ve organeller birbirlerine yaklaştığından sitoplazma yoğunlaşır (eozinofili). Nekrozda membranlar parçalanırken, apoptoziste sitoplazmik tomurcukların kopması ile intakt bir membranla çevrili apoptotik cisimler oluşur.

Apoptoziste bir diğer önemli bulgu da fagositozdur. Fagositik hücrelerden salgılanan sitokinler enflamatuar yanıtın gerçekleşmesini inhibe ederler. Bu nedenle apoptozise akut enflamasyonun eşlik etmemesi, onu iskemik nekrozdan ayıran önemli bir özelliktir. Apoptotik cisimlerin fagositozunun hızlı olması da enflamasyonun ortaya çıkmaması için kritik bir önem taşımaktadır. Fagositoz sonrasında apoptozise uğramış doku, çevre parenkimal hücrelerin rejenerasyonu ile eski haline döner (16).

Işık mikroskopisinde rutin hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde apoptotik cisimleri saptamak mümkündür. Apoptotik indeks 1000 hücrenin yada x40 objektifte 10-15 alanın sayılması ile belirlenir. Ancak apoptozisin erken safhalarında olan

hücreleri, iskemik nekrozda da görülen karyorektik hücrelerden ayırmada güçlükler yaşanabilir. Ayrıca epiteliyal yüzeyden lümene dökülen apoptotik hücreleri belirlemek, morfolojileri değişeceğinden güç olabilir. Apoptozisi histolojik seviyede belirlemek basit bir histokimyasal reaksiyona dayanan TUNEL (*tdt-mediated nick end labeling technique*) ya da ISEL (*in situ end labelling*) olarak isimlendirilen enzimatik in situ işaretleme yöntemi ile mümkün olmaktadır. Bu yöntemde, oluşan DNA kırık uçlarının, kimyasal olarak spesifik uçlar olması prensibinden yola çıkılmaktadır. Bu uçlara terminal deoksiniükleotid transferaz (tdt) enzimi kullanılarak işaretli nükleotidler eklenmektedir (16).

2.4 PATOFİZYOLOJİ

Obstrüktif renal atrofinin patogenezinde rol oynayan faktörler şunlardır.

İskemi: Obstrüksiyon böbrekte hemodinamik değişikliklere neden olur. Obstrüksiyondan hemen sonra renal kan akımında kısa bir artış olur ve ardından kan akımı normal değerlerin %50 altına kadar iner. Kan akımındaki bu azalma, dış renal kortekste orta derecede perfüzyon defektinden ve medüller kan akımında ise daha fazla azalmadan meydana gelmektedir. Medüller kan akımındaki bu azalma obstrüksiyondan 1 saat sonra başlar ve 5-6 saat sonra normal değerlerin %30'una ininceye kadar artar. Medüller kan akımında daha fazla olan bu kan akımındaki azalmanın temel nedeni mekaniktir ve intrapelvik basınç artışının doğrudan yansımasından dolayıdır.

Doku Atrofisi: Doku atrofisi deyimini hücre boyutunda bir azalmayı ve azalmış iş yüküne yanıt olarak daha basitleştirilmiş hücre yapısı reorganizasyonunu ifade eder. Pratikte hücre morfolojisi üzerine olan etkinin azalmış iş yükünden mi yoksa azalmış beslenmeden mi kaynaklandığını ayırd etmek zordur.

Renal kortekste tübüler reabsorbsiyon, transport ve tübüler hücrelerin beslenmesi peritübüler kapillerler ile komşuluğu sayesinde meydana gelen difüzyon ile olmaktadır. Kortikal interstisyel ödem ve takiben gelişen fibrozis tübüleri bu vasküler ilişkiden koparır ve tübüler atrofiye neden olur (20).

Artmış Pelvik ve İntratübüler basınç: Obstrüksiyon süresince renal pelvisin sürekli genişlemesi idrarın böbrek tarafından üretilmeye devam ettiğini göstermektedir. Total obstrüksiyonda bile pelvik basınç artmadığından idrarın renal pelvisten dışarı kaçtığı düşünülebilir. İnsanlardaki radyolojik çalışmalarla bunun renal pelvisten geriakımla olduğu gösterilmiştir. Üreteri obstrükte edilen ratlarda

yapılan *tracer* çalışmalarla geriakımın renal kan damarlarına gittiği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında bu böbrek dışına kaçış için en uygun yolun forniks bölgesindeki yırtıklar olduğu gösterilmiştir.

Bir diğer geri akım tipi idrarın intrarenal reflüsüdür ve patogenetik açıdan daha önemlidir. Normal şartlarda intrarenal geri akım olmaz. Ancak böbrek iskemik olduğunda birçok olguda intrarenal geri akım olduğu gösterilmiştir. Tracer analizlerinde geri akım esnasında medüller interstisyel dokuya sızıntı olduğu gösterilmiştir. İdrarın interstisyel dokuya girişi papiller dokudaki yırtıklardan veya doğrudan rüptüre tübüllerden olmaktadır. İdrar lokal irritan olup fibrozis oluşturduğundan dolayı hironefroza papiller dokunun skarlaşmasına intrarenal geri akımında katkısı olmaktadır.

Total üreteral obstrüksiyonda proksimal tübüler kollapsın olması proksimal intratübüler basıncın azaldığını göstermektedir. Öte yandan parsiyel üreteral obstrüksiyonda proksimal tübülde hafif dilatasyon ve intratübüler basınç artışı görülmektedir. Her iki tip obstrüksiyonda da GFR de belirgin azalma vardır (20)

2.5 TANI YÖNTEMLERİ

ÜPB darlığında tanı çocukluk çağından erken erişkinlik çağına kadar konulamazsa kronik obstrüksiyon böbrek fonksiyonunda progressif azalmaya yol açabilir. Stazla beraber tekrarlayan üriner infeksiyonlar ve taş oluşumu görülebilir. ÜPB darlığının ön tanısında radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle birlikte basınç akım çalışmaları da kullanılmaktadır.

Ultrasonografi: Böbrek USG'si azotemisi, kontrast madde alerjisi, gebeliği olan hastalarda ya da pediatrik yaş grubunda renal üniteleri değerlendirmek için iyi bir başlangıç noktasıdır. Kontrast maddeye bağlı nefrotoksisite ya da anafilaksi riski olmadan ve radyasyona maruz kalmadan hem böbrek parankimi hem de toplayıcı sistem hakkında önemli bilgi elde edilebilir.

Ultrasonografi renal obstrüksiyon şüphesi olan seçilmiş hastaların ilk değerlendirilmesi için mükemmel bir araç olmasına rağmen uygulayıcının tecrübesine, hastanın durumuna ve kullanılan cihaza göre sonuçları farklılık gösterebilir.

Kaliktazinin renal kortikal kist olarak değerlendirilmesi ve akut obstrüksiyonlarda yanlış-negative sonuçlar gibi sorunlara yol açabilir. Büyük

ekstrarenal pelvis, para-pelvik kistler, vezikoüreteral reflü ve yüksek idrar akımı durumlarında yanlış-pozitif sonuçlara yol açabilir.

Doppler Ultrasonografi ve Renal Rezistif İndeks: Böbrek değerlendirilmesinde Doppler ultrasonografi kullanılması ile rezistif indeks(Rİ) ölçülebilir.

$$R\dot{I} = ([\text{Pik sistolik velosite}] - [\text{en düşük diastolik velosite}]) / [\text{pik sistolik velosite}]$$

Normalin üst sınırı olarak 0,7 değeri kabul edilmiştir (21). Medikal böbrek hastalıkları da tek başına 0,7 den yüksek Rİ lere neden olabilirler. Normalden yüksek Rİ değerleri obstruksiyonla sınırlı olmamalarına rağmen 0,7 nin üzerindeki Rİ değerleri obstruksiyon tanısı için faydalıdır. Obstruksiyonlu böbrekteki Rİ in karşı böbrekteki Rİ den 0,1 daha yüksek bulunması obstruksiyonu için yararlıdır. Literatürde Rezistif İndeksin obstruksiyon tanısında kullanılması hakkında çok sayıda tartışma vardır. Platt ve arkadaşları (22) (1993) 36 saat ya da daha kısa süreli akut UÜO lu 23 hastanın obstrükte ve karşı taraf renal ünitlerinin renal Rİ verilerini sundular. Karşı taraf sağlıklı böbrekte 0,60 olarak bulunan ortalama Rİ, obstrükte böbrekte 0.77 olarak bulundu. UÜO da vazokonstrüksiyon 5-6 saat sonra olduğundan, renal obstruksiyon en azından 5-6 saat sürmedikçe Rİ yükselmeyebilir. Platt ve arkadaşları (1993) Dopplerle renal Rİ tayininin akut renal kolikle başvuran ve İVU nin tercih edilmediği hastalarda (örn., gebe hastalar ve böbrek yetmezliği ya da kontrast madde alerjisi öyküsü olan hastalar) obstruksiyon tanısında rutin renal ultrasonografinin güvenilirliğine önemli katkısı olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Diğer araştırmacılar ise akut obstruksiyonun saptanmasında dupleks Doppler ultrasonografi kullanımına yer olmadığına inanmaktadırlar (23). Tublin ve arkadaşları (1994) akut renal kolikli 32 hastayı değerlendirmişlerdir. Obstrükte böbreklerin onikisinde ortalama Rİ 0,7 nin altında ve nonobstrükte böbreklerin 7 sinde ortalama Rİ 0,7 nin üzerinde bulunmuştur (9).

Bu çalışmalarla ilgili en önemli sorun testin duyarlılığı ve özgüllüğüdür, özellikle çocuklarda yapıldığında. Çünkü Rİ 6 aya kadar yüksektir ve bu aydan sonra yavaş yavaş azalır. Bu döneme ait bir başka özellikte Rİ değerlerinin değişken olmasıdır. Bu nedenle testin duyarlılığı ve özgünlüğü diüretik verilmesi ve her hastada 3 kez tekrarlanmasıyla artırılmakla beraber elde edilen değerler sırasıyla %76 ve %88'i aşmamaktadır (24).

Nükleer Tıp (Diüretik Renal Sintografi):Diüretikli böbrek sintigrafisi, böbreklerin kanlanması, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonları hakkında detaylı bilgi sağlayan, invazif olmayan bir tanı yöntemidir. Teknesyum-99m (Tc-99m) ile bağlanan farmasötik ajanın intravenöz olarak uygulanmasını takiben alınan dinamik görüntüler ve oluşturulan renogram eğri paterninin değerlendirilmesi esasına dayanır. En sık olarak kullanılan radyofarmasötik ajanlar, Tc-99m ile işaretli DTPA (dietilentriaminpentaasetikasit), EC (etilendisistin) ve MAG-3 (merkaptosetiltriglisin)'dür.

Değerlendirmede, birçok kantitatif parametre (*Tmaks*, *Tmaks ½*) yanında, *output efficiency (OE)*, *normalized residual activity (NORA)* ve *pelvic excretion efficiency (PEE)* gibi daha komplike hesaplama yöntemlerinden de yararlanılmaktadır (53, 54, 55). *Tmaks*, böbreklerin maksimum aktivite tutması için geçen süre; “*Tmaks ½*” maksimum aktivitenin yarısının boşaltılması için geçen süre olarak tanımlanır. Ulusal ve uluslararası uygulama kılavuzlarında, diüretikli böbrek sintigrafisinde hesaplanan *Tmaks ½* değeri 10 dakikanın altında ise normal, 10-20 dakika arasında ise obstrüksiyon şüphesi, 20 dakikadan uzun ise obstrüksiyon şeklinde yorumlanmaktadır. Ancak, dilate pelvikaliksiyel yapılardaki rezervuar etkisi nedeniyle, gerçek bir obstrüksiyon olmaksızın bazı olgularda renogram eğri paterni ve *Tmaks ½* değeri obstrüktif patern şeklinde izlenebilmektedir. Ayrıca, idrar dolu mesanedeki yüksek basınç etkisine bağlı olarak anatomik bir obstrüksiyon olmaksızın normal böbreklerde dahi gecikmiş drenaj olabileceği bilinmektedir (28). Bu nedenle sintigrafik olarak hidronefrotik böbreklerin bir kısmında anatomik obstrüksiyonun, obstrüksiyon içermeyen dilate sistemlerden ayrımı her zaman mümkün olmamaktadır.

Basınç-akım çalışması : Basınç-akım çalışması üst üriner sistem dilatasyonunun değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilirdi. Belirli bir akım hızında, üst üriner sistemdeki mekanik obstrüksiyonun ürodinamik kanıtlarını ortaya koymaktaydı. Diüretik renogram ve bazı yeni radyofarmasötik-lerin ortaya çıkmasından sonra, Whitaker testinden klinikte pek yararlanılmamaktadır. Whitaker testi floroskopi masasına prone pozisyonunda yatırılmış hastada yapılır. Hasta prone pozisyonuna alınmadan önce, böbrekteki basınç değişiklikleri ile birlikte intravezikal basıncı da sürekli izleyebilmek için, mesaneye bir kateter yerleştirilerek basınç transduserine bağlanır. Daha sonra böbreğe bir kanül (18-gauge) yerleştirilerek basınç transduserine bağlanır. Renal kanül aracılığıyla salin solüsyonu ve kontrast

maddeden oluşan bir karışım 10ml/dakika hızında verilir. Mesane basıncı işlem boyunca izlenir, çünkü böbrekteki basınç değişikliklikleri ile ilişkisi önemli olabilir. Salin solüsyonu ile birlikte kontrast madde verilmesi, obstruksiyonun anatomik yerinin floroskopik olarak izlenebilmesini mümkün kılar.

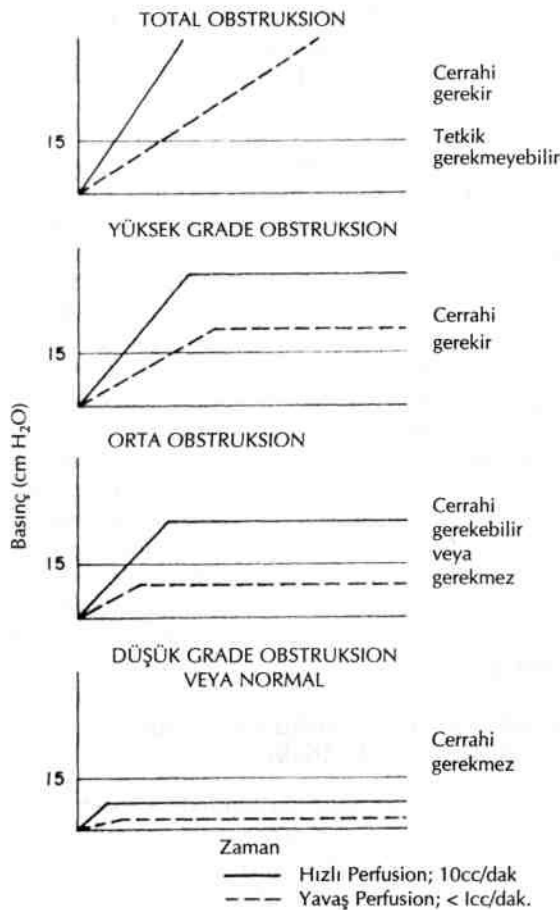
Sonuçlar üç kategoriye ayrılır:

Basınç 15 cm H₂O dan düşük = nonobstrükte

Basınçlar 15-22 cm H₂O arasında = iki anlamlı

Basınçlar 22 cm H₂O dan yüksek = obstrükte

Günümüzde diüretik renogram klinikte Whitaker testinden daha fazla kullanılmaktadır. Ancak, yeterli bir diüretik yanıt alınmasının mümkün olmadığı böbrek fonksiyon bozukluğu ya da üst sistemin aşırı dilatasyonu durumlarında basınç akım çalışmasının klinik yararı olabilir (1).



Şekil 1. Basınç akım eğri paternleri (From VVeiss RM: Clinical implications of ureteral physiology. J Urol 1979; 121: 401. Copyright by Williams & Wilkins, 1979.)

MR Ürografi: Hennig'in 1986 da ilk kez tanımlamasından beri manyetik rezonansın (MR) tanısal yetenekleri gittikçe artmakta ve daha yüksek görüntü kalitesi ve

fonksiyonel bilgi sağlamaktadır. Günümüzde MR üriner sistemin incelenmesinde ,özellikle kronik intermittan obstrüksiyon olgularında umut verici bir teknik olarak görülmektedir.

Manyetik rezonans görüntülemenin özel avantajları çok boyutlu görüntü alabilmesi, iyonize radyasyon oluşturmaması ve gadolinyum şelatlarının iyotlu ajanlarla karşılaştırıldığında daha iyi tolere edilmesidir. Klostrofobi ve *pacemaker* varlığında ise kontrendikedir. Yüksek fiyat, yaygın olmayışı ve çocuklarda sedasyon ihtiyacı da yöntemi sınırlandıran faktörlerden biridir.

İntravenöz gadolinyum uygulanmasından sonra T-1 ağırlıklı sekanslarla çalışılmasıyla ekskretuar MR, üriner sistem hakkında hem morfolojik hemde fonksiyonel bilgi sağlamaktadır. Bu sayede MR ürografinin çocuk ve yetişkinde intravenöz ürografinin yerini alabileceği öne sürülmektedir. Birçok çalışmada MR ürografinin başlangıç sonuçları ilgi çekici olsada, fonksiyonel MR'ın hala geçerlilik ve standard yöntem olarak geniş kabul görebilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ekskretuar MR ürografi gadolinyum şelatlarının glomerüler filtrasyonuna dayanmaktadır. Ekskretuar MR ürografide obstrüksiyon tanısı morfoloji (üreterde inatçı daralma ve bunun altında dilate üriner sistem olması) ve fonksiyona (kontrastın toplayıcı sistem ve üretere geçilmiş ekskresyonu) dayanmaktadır. Ancak kalisyel ve üreteral ekskresyonda gecikme ile hidronefroz arasında hiçbir korelasyon yoktur. Ayrıca renal skarlaşma ve kortikal incelme de kolaylıkla tanınabilmektedir.

Manyetik Rezonans ile noninvaziv olarak elde edilen fonksiyonel parametreler çoktur: glomerüler filtrasyon, tübüler konsantrasyon ve geçiş, kan hacmi ve perfüzyon, difüzyon ve oksijenasyon..

İntravenöz bolus gadolinyum şelat enjeksiyonundan sonra her iki böbrekten dinamik koronal görüntüler alınır. MR renogramlar parankim, korteks, medulla ve kavitelelerdeki sinyal yoğunluğundaki değişimlerin hesaplanmasıyla elde edilir. Pediatrik üropatiler özellikle çalışılmaktadır ve radyasyon yaymayan bir yöntem olarak MRÜ'nin renal sintigrafinin yerini alması umulmaktadır.

İncelemeden önce hastanın serum fizyolojik ile hidrate edilmesi gereklidir. Furosemid uygulaması halen tartışmalıdır. İlk MR çalışmalarında furosemid enjeksiyonu renal sintigrafde olduğu gibi gadolinyum şelat uygulamasından 20 dakika sonra yapılmaktaydı. Ancak bu yöntem tetkik süresinin uzamasına neden olmaktadır. Son zamanlarda F-15 tekniği (Gadolinyum

uygulanmasından 15 dakika önce lasiks uygulama) uygulanmaya başlanmıştır ve ve iyi sonuçlar alınmaktadır.

Zaman yoğunluk eğrisi renal sintigrafide olduğu gibidir. Bu renogramda üç segment tanımlanabilmektedir: 1) kısa vasküler faz, 2) maksimuma ulaşana kadar olan yavaş sinyal artışı fazı (ayrı ayrı renal fonksiyonu değerlendirmede kullanılmaktadır). 3) kontrast ekskresyonu nedeniyle oluşan sinyal azalma fazı.

İntermittan obstrüksiyonun gösterilmesi güçtür ve daralmış üreteropelvik bileşkedeki engeli yenebilmek için yeterli drenajı sağlayacak uygun hidrasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi endikasyon renal fonksiyonun fonksiyonel değerlendirilmesine dayanmaktadır ve günümüzde bu sintigrafide olduğu gibi MR ile de sağlanabilmektedir (29).

2.6 PUUO OLUŞTURMA MODELLERİ

Ulm-Miller yöntemi: Bu yöntem ilk defa 1962 yılında Aaron Hardy Ulm ve Frank Miller tarafından köpeklerde hidronefroz oluşturmak için tarif edilmiştir (30). Daha sonra bu yöntem ratlarda yoğun bir şekilde uygulanarak çalışılmıştır. Üreterin plastik bir tüp ile sıkılması ile yapılan üreteral obstrüksiyonlarda ilerleyici renal hasar ortaya çıkabilmektedir. Ulm-miller yöntemiyle üreterin psoas kasına gömülmesiyle yapılan üreteral obstrüksiyonlarda hızla renal pelvis genişlemekte fakat uzun süreli obstrüksiyona rağmen renal fonksiyonlar kötüleşmemektedir. Bu yöntemle oluşan hidronefrozun hafif ve orta derecede dilatasyon yapan antenatal ve neonatal hidronefrozları taklit ettiği görülmektedir (31). Son zamanlarda belirli çaplarda klavuz tel üzerinden üreter ligasyonu ile ilgili parsiyel üreteral obstrüksiyon oluşturma yöntemi de tarif edilmektedir ancak bu konudaki yayınların sayısı henüz azdır (32).

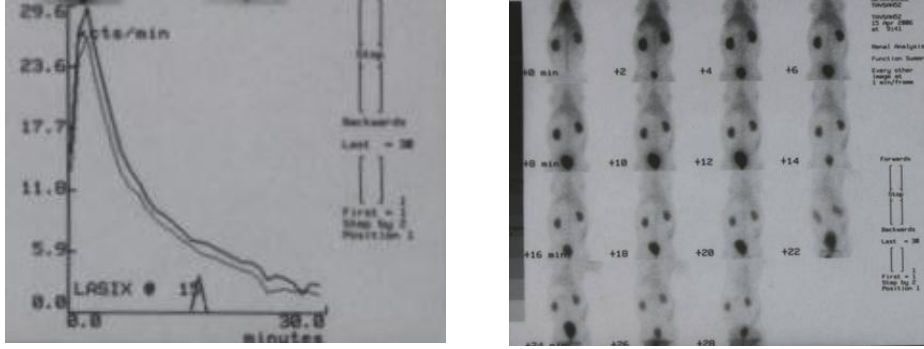
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezinde yapıldı. Çalışma için Deneysel ve Klinik Araştırma Kurulu ve yerel etik kurulu onayı alındı (Proje No: T-476).

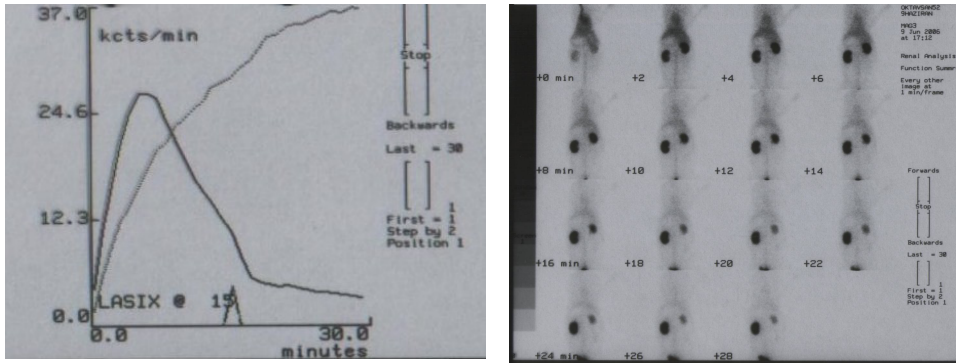
Ağırlıkları 2000-2200 gram olan 33 adet prepubertal erkek Yeni Zelanda tavşanlar kullanıldı. Çalışma başlangıcında tüm tavşanlara DRS, DMRÜ ve Doppler USG yapıldı ve üriner sistem patolojilerinin olmadığı belirlendi. Görüntüleme teknikleri, tavşanlar intramuskuler (im) ketamin (10-25 mg/kg) ve ksilazin (1,5-5 mg) ile sedatize edilerek uygulandı.

Diüretik renografi tekniğinde işlem öncesi 30 dk süre ile intravenöz (iv) olarak kulak veninden 10 ml/kg dozunda serum fizyolojik ile hidrasyon sağlandı. Takibinde iv bolus şeklinde 1mci (37 MBq) Tc-99m MAG-3 (Locomed, Çek Cumhuriyeti) verilmesini takiben 1 saniyelik 45 ve 15 saniyelik 117 görüntü 128 matriks düşük enerjili paralel delikli kollimatör takılı gama kamera (Siemens- Ecam, Germany) kullanılarak 30 dakika süre ile posteriordan supine pozisyonda dinamik görüntü alındı. Çekimin 15. dakikasında 0,3mg/kg dozunda IV diüretik (Furasemide) enjeksiyonu yapıldı. Her dinamik çekim için böbreklerin Tmaks, Tmaks ½ ve renogram eğri paternleri (RP) elde edildi. Renogram eğri paterni ve Tmaks ½ değeri üretero-pelvik obstrüksiyon değerlendirmesinde göz önüne alındı. Renogram eğri paternlerinin görsel olarak değerlendirilmesinde; Tmaks ½ değeri < 10 ve eğri paternleri RP1a, RP1b ve RP3a olarak tesbit edilen böbrekler non-obstrüktif (Şekil 2a), Tmaks ½ değeri >20 dakika ve renogram eğri paterni RP2 ve RP3b olan olgular obstrüktif olarak kabul edildi (Şekil 2b). Tmaks ½ değeri, 10 > Tmaks ½ < 20 dakika olan olgularda obstrüksiyon kararında renogram eğri paterni baz alındı.

Şekil 2-a: DRS'de görsel değerlendirmede kullanılan renogram eğri paternleri: Normal DRS görünümü



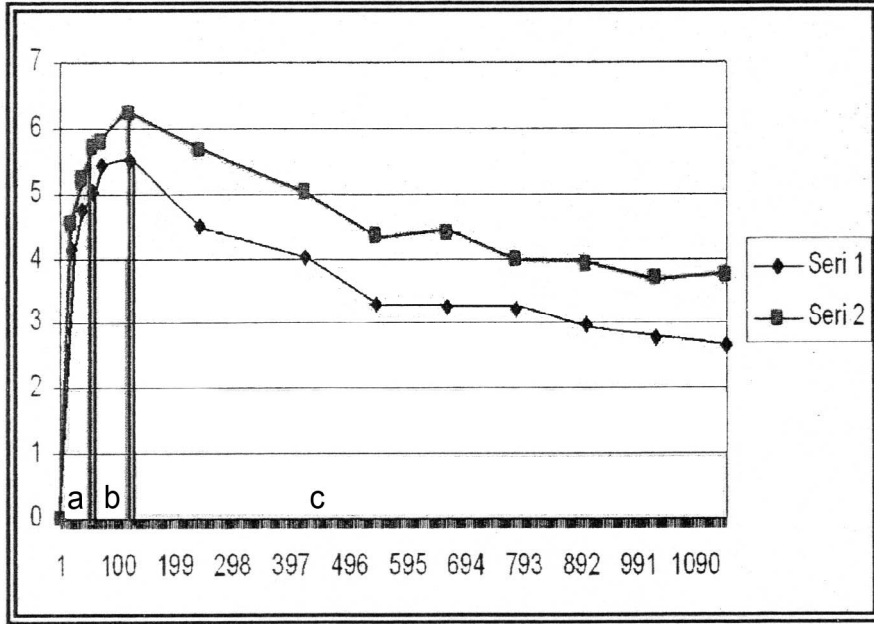
Şekil 2-b: DRS'de görsel değerlendirmede kullanılan renogram eğri paternleri: Obstrüktif DRS görünümü



Çalışmamızda uygulanan DMRÜ tetkiki 1.5-T Siemens Symphony (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) ve faz dizimli vücut koili kullanılarak gerçekleştirildi. Morfolojik değerlendirme için kontrast madde tatbiki öncesi aksiyel ve koronal 2D-trufi (TR=4.3msec, TE=2.1msec) sekansları uygulandı. Tüm tavşanlara 10 ml/kg serum fizyolojik ile yapılan hidrasyonu takiben kulak veninden infüzyon pompası (Misissippi, Ulrich Medizintechnik, Germany) aracılığıyla 0.1mmol/kg dozda Gadolinium DTPA verilerek 18, 36, 54, 72, 90, 120, 240, 420, 540, 660, 780 , 900 saniyede FLASH 3D (fast low angle shot) sekansı (TR= 3.0 msec, TE= 1.2 msec, flip angle= 25°) uygulandı. 240. saniyedeki sekansın hemen bitimi ile 0.3 mg/kg dozda furasemid verildi ve sekanslara devam edildi. Kesit kalınlığı tavşan boyutları ile değişmekteydi ancak sekans süresi 18 saniye ile

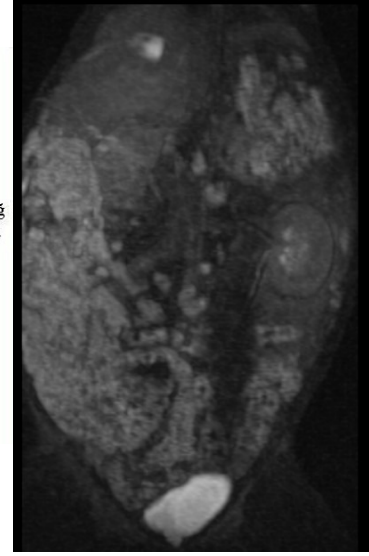
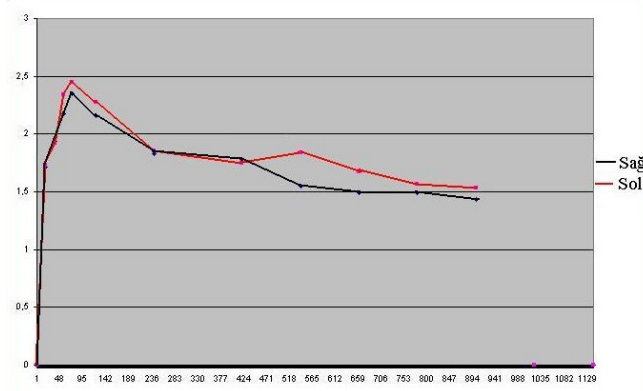
sınırlandı. Tüm görüntüler işlem sonrası analiz için Siemens Leonardo (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) iş istasyonuna aktarıldı. Koronal flash 3D seriler bilgisayar ekranında multiview modunda dört eşit kadrana bölünerek, MIP (maksimum intensity projection) yöntemiyle eş zamanlı olarak aksiyel, koronal ve sagittal planlarda değişik açı ve düzlemlerde tek tek değerlendirildi. Böbrek-üreter ünitesinde (BÜÜ) kontrast madde yoğunluğunun en fazla olduğu flash 3D serilerinden herhangi biri seçilerek yapısal değerlendirme için çeşitli pozisyonlarda böbrek-üreter ünitesini gösteren DMRÜ görüntüleri elde edildi. Daha sonra böbreklerin uzun ve kısa aksları, parankim kalınlıkları ölçülerek not edildi. Dinamik MRÜ görüntüleri ortalama 4 dakika içerisinde oluşturuldu. Flash 3D görüntülerde böbreğin en geniş görüldüğü kesitte tüm böbreği kapsayacak şekilde ilgi alanı çizildi. İlgi alanı içinde 18, 36, 54, 72, 90, 120, 240, 420, 540, 660, 780, 900. saniyelerde elde edilen ortalama intensite değerleri kaydedildi. Elde edilen bu ortalama intensite değerleri böbreklerin tamamını temsil etmekteydi. Ortalama intensite değerlerinde hastalar arası cihaza veya sargıya bağlı olabilecek farkları önlemek amacıyla ölçülen sinyal intensitesi (ÖS) kontrastsız ilk görüntüdeki (İG) değere göre $(\text{ÖS}-\text{İG})/\text{İG}$ formülüyle standardize edildi. Bu şekilde oluşturulan göreceli intensite- zaman eğrilerinde ilk 2 dakikada eğrinin altında kalan alan her iki böbrek için hesaplandı. Her iki böbrek için ölçülen ilgi alanı değeri ile göreceli intensite- zaman eğrilerinin ilk 2 dakikasının altındaki alanın çarpım değeri her iki böbrek için ayrı hesaplanıp genel toplama bölündü ve bu şekilde her iki böbrek için göreceli renal fonksiyonlar hesaplandı. Dinamik MRÜ ile üriner ekskresyonun değerlendirilmesi için gerekli olan relatif intensite-zaman eğrisinin elde edilmesinde, literatürde de bahsedildiği gibi tüm böbreği (renal parankim+renal pelvis) kaplayan ilgi alanı kullanıldı (33, 34, 35, 36). Relatif intensite-zaman eğrisinde, üriner ekskresyonu yansıtan üçüncü segmentin şekline göre geç dönemde furosemidle olması beklenen düşüş değerlendirildi. Normal böbrekler dinamik MRÜ intensite-zaman eğrilerinde, DRS'deki aktivite-zaman eğrilerine benzer şekilde üç faz gösterirler (Şekil 3). Bu fazlar dinamik MRÜ eğrilerinde birinci (vasküler), ikinci (parankimal) ve üçüncü (ekskretuar) segmentlere karşılık gelirler. Değerlendirme tablo-2'ye göre yapıldı.

Şekil 3. Normal DMRU eğri paterni.

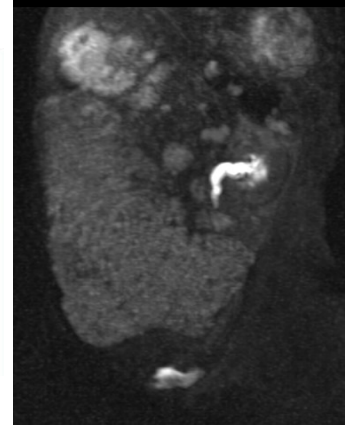
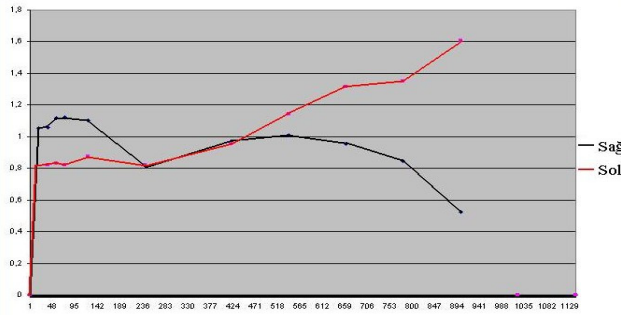


Tablo.1: Böbreklerin ekskresyon derecelerine göre sınıflandırılması (36).

Derece	Üçüncü segment eğrisi
Derece I	Üçüncü segmentin ani ve konkav düşmesi (Normal)(Şekil 4a)
Derece II	Üçüncü segment eğrisinde progresif olarak yükselme meydana gelir ve diüretik cevabı yoktur (Obstrükte patern))(Şekil 4b)
Derece IIIa	Üçüncü segment eğrisi başlangıçta yükselir, daha sonra yeterli diüretik cevabı sağlayıp normal seviyesine düşer. Tamamen boşalan dilate, nonobstrükte patern (Fonksiyonel madde stazı)
Derece IIIb	Üçüncü segment eğrisinde düşmenin görülmesi ancak diüretiğe cevabı yetersiz olup 20. dakikanın sonunda halen tam boşalmanın görüntülenememesi (Sınırdaki obstrüksiyon)
Derece IV	Böbreklerin konsantrasyon yeteneğinin belirgin azalması nedeniyle toplayıcı sistemde kontrast maddenin çok az görülmesi veya hiç görülebilmesi (Zayıf veya nonfonksiyone böbrek)



Şekil 4a. Normal denekte DMRÜ eğri paterni



Şekil 4b.Obstrüktif denekte DMRÜ eğri paterni

Renal Doppler USG, konusunda deneyimli aynı radyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Her iki böbrek boyutları, renal parenkim ekojenitesi ve rezistif indeks (Rİ) değerleri bakıldı. Doppler sinyaller medüller piramidlerin sınırında uzanan interlober arterlerden alındı. Arterlerin pik sistolik ve end-diastolik akım hızları kaydedildi. Rezitif indeks değeri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Doppler tüm ölçümlerde 30-60 derece bakış açısıyla yapıldı. Spektrum 3-5 ardışık benzer dalga

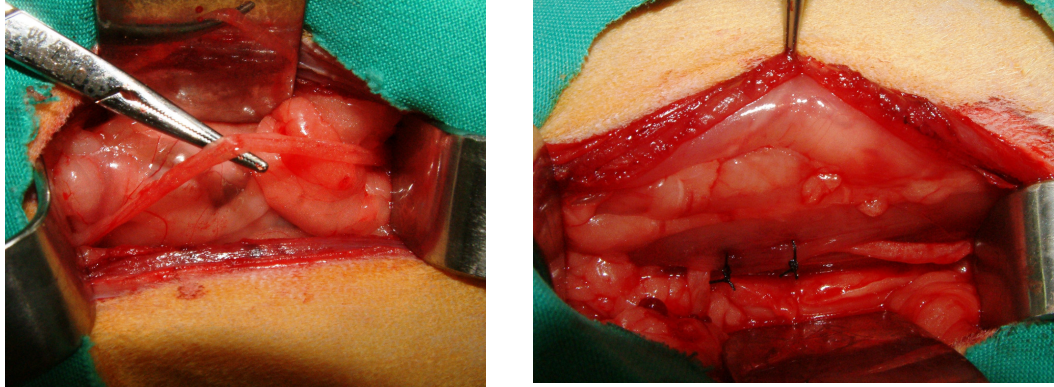
kullanılarak sağlandı. Çalışmada 7.5 MHz Lineer prob (Toshiba Aplio 80, Toshiba Medical System Corporation 2004, Japan) kullanıldı.

Birinci hafta sonunda randomize olarak seçilen tavşanlar iki gruba ayrıldı.

Grup 1: Ulm-Miller yöntemiyle cerrahi uygulandı (n=27)

Grup 2: *Sham* cerrahisi uygulanan grup (n=6).

Ulm-Miller yöntemi literatürde parsiyel üreteral obstrüksiyon oluşturabilmek için yaygın kabul görmüş bir yöntemdir. Genel anestezi altında sol flank insizyon ile cilt, cilaltı ve kaslar geçilerek retroperitoneal olarak böbreğe ulaşıldı. Sol böbrek, üreter ve psoas kası ortaya konuldu. Psoas kası vertikal olarak ayrılıp 2-4 cm uzunluğunda oluk hazırlandı ve üreter bu oluğa yerleştirildi. Psoas kası 4/0 ipek sütür ile nazikçe yaklaştırıldı ve renal pelviste dolgunluk olduğu görüldü. Flank bölgede kaslar 4/0 *vicryl* ile tek tek, cilt ise 4/0 *monocryl* ile subkutiküler kontinü olarak onarıldı (Resim 1).



Şekil 5. Üreterin diseke edilmesi ve psoas'a gömülmesi

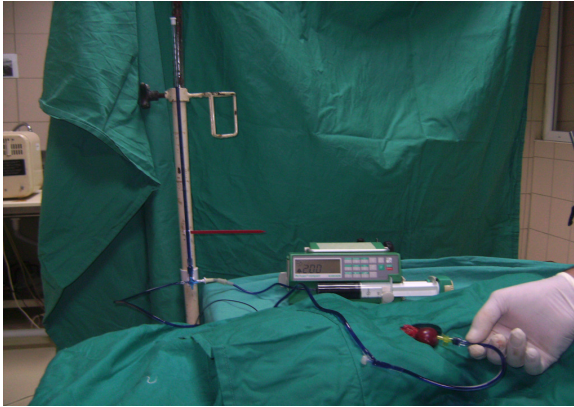
Sham cerrahisinde genel anestezi altında sol flank insizyon ile cilt, cilaltı ve kaslar geçilerek böbreğe ulaşıldı. Sol böbrek, üreter ve psoas kası ortaya konuldu. Üreter serbestleştirildi ancak gömülmedi. Cilt ve kaslar yukarıda tarif edildiği şekilde kapatıldı.

Cerrahi uygulanan tavşanlarda genel anestezi; im ketamin (22-50 mg/kg) ve im ksilazine (2.5-10 mg/kg) enjeksiyonu ile sağlandı. Tüm tavşanlara operasyondan 1 saat önce ve operasyon sonrası 1 hafta süre ile 20 mg/kg gün seftriakson im olarak uygulandı.

Operasyon öncesi ve sonrasında tüm tavşanlar oda ısısında ve temiz laboratuvar koşullarında tutuldular. Retroperitoneal cerrahi uygulandığı için işlemlerden sonra gıda ve su alımları konusunda serbest bırakıldılar.

Postoperatif 6. hafta sonunda tavşanların üriner sitemleri DRS, DMRÜ ve Doppler USG ile tekrar değerlendirildi. Basınç-akım çalışması ile renal pelvis basınçları ölçüldü ve çalışma sonunda tavşanlar sakrifiye edildi. Her iki böbrekleri çıkartılarak histopatolojik değerlendirmeye alındı ve TUNEL yöntemi ile apoptotik hücre sayımı yapıldı.

Basınç-akım çalışmasında genel anestezi altında, mesanesi 6 F feding tüp ile kateterize edilen tavşanlara lumbotomi yapılarak böbrekler ortaya konuldu ve böbreklere 24 G iğne ile parankimden geçerek girildi. Perfüzer (Braun, Germany) ile 5 ml/dakika hızda metilen mavisi içeren serum fizyolojik perfüzyonu yapıldı. Perfüzer ile böbrekler arasındaki su sütünü ölçümü ile mesaneden metilen mavisi geldiğinde renal pelvis basıncı kaydedildi (Resim 2).



Şekil 6. Basınç akım çalışması yapılırken.

Yirmibeş cm H₂O basıncı ve üzeri obstrüktif olarak, 12 cm H₂O ve altı nonobstrüktif olarak ve 12-25 cm H₂O basıncı arası da belirsiz (*Equivocal*) olarak kabul edildi.

Patolojik değerlendirme için sakrifikasyon işlemi sonrası her iki böbrek eksize edildi. Dorsal kısımdan vertikal olarak renal pelvise kadar kortikomedüller tam kat kesilerek %10'luk nötral formalin solüsyonla tesbit edildi. Sağ ve sol böbreklerden korteksten medullaya uzanan tam kat parçalar örneklenerek ayrı kasetlerde Shandon Citadel 2000 cihazında rutin doku takip işlemine sokuldu ve parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan ikişer kesit alınarak tübüler ve

interstisyel apopitozis değerlendirmek için TUNEL yöntemi uygulandı. İşlemdede In Situ Cell Death Detection Kit, POD (Roche) kullanıldı. 3 (triethoxysilyl) propylamine (APES) (Merck) ile hazırlanan adheziv lamlara alınan kesitler gece boyu (12 saat) 56 derecelik etüvde bekletildikten sonra ksilen ve alkolden geçirilerek deparafinize edildi. Distile su ile yıkanan preparatlar antijen retrieval solüsyonu içinde (0.1 M pH 6.0 sitrat buffer) mikrodalgada 5 dakika 350 watt'ta bekletildi. Oda ısısında soğuması beklendi ve sonra distile suda iyice yıkandı. Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için metanol içersinde hazırlanan %3'lük hidrojen peroksit solüsyonu ile 5 dakika muamele edildi. Takiben distile suya alınıp iyice yıkandı. Her bir lam'a dokunun tümüne temas edecek şekilde TUNEL reaksiyon karışımı damlatıldı. Lamlar 37 derecelik etüvde bir saat bekletildi. Takiben distile su ile iyice yıkandı. Lamlar kenarları kurularak ve blok antikor damlatılarak 5 dakika bekletildi. Takiben POD (*cojugated with horse-radish peroxidase*) damlatıldı. Preparatlar 37 derece etüvde 30 dakika bekletildi. Süre sonunda distile su ile iyice yıkandı. Renklendirici ajan olarak 3,3'-diamino benzidin (DAB) içeren kit (DAKO, Carpinteria, USA) kullanıldı. 2-5 dakika arasında kromojende beklerken, mikroskop ile yapılan kontrollerde boyanma gözlenenler distile suya alınıp 10-15 saniye mayers-hematoksilen ile muamele edildi. Takiben alkol ve ksilenden geçirilerek kapatıldı. TUNEL yöntemi ile boyanan kesitler, gruplar hakkında bilgisi olmayan aynı patoloji uzmanı tarafından Olympus BX 50 marka ışık mikroskopyu ile değerlendirildi. Sayım işlemi kesit üzerinde 40 büyütme oküler merceğinde 30 sahada tübüler ve interstiyel alanda apoptotik hücreler sayıldı.

İstatistik analiz: İncelenen parametreler arasındaki (basınç akım çalışması, sintigrafi, MRÜ, doppler USG ve apopitoz) korelasyonun değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi yapıldı. Ayrıca basınç-akım çalışması temel alınarak DRS ve DMRÜ'nün duyarlılık ve özgüllüğü değerlendirildi.

Apopitoz değerlendirmesinde sol ve sağ böbrekteki apoptotik hücre sayıları *Wilcoxon signed rank* testi kullanılarak karşılaştırıldı. Nonobstrüktif ve obstrüktif böbreklerdeki apoptotik hücre sayılarını karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm standart sapma ile birlikte, median, minimum ve maksimum değerler verildi.

3. BULGULAR

Çalışma toplam 33 tavşan üzerinde yapıldı. Başlangıçta yapılan DRS ve DMRÜ’de tüm tavşanların pelvikalisiyel idrar akımları normal olarak bulundu ve parsiyel veya tam obstrüksiyon bulgusu saptanmadı. Operasyon sonrası elde edilen Basınç-akım çalışması, DRS ve DMRÜ sonuçları tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo.2: Basınç-akım çalışması, DRS ve DMRÜ sonuçları.

	Basınç-akım çalışması		DRS		DMRÜ	
	Obst. +	Obst. -	Obst. +	Obst. -	Obst. +	Obst. -
Grup 1	12	15	12	15	13	14
Grup 2	-	6	-	6	-	6
Toplam	12	21	12	21	13	20

Basınç akım çalışması ile DRS sonuçlarının karşılaştırılmasında; DRS’nin obstrüksiyonu saptamada duyarlılığı %91.6, özgüllüğü ise %95.2 olarak bulundu. Basınç-akım çalışması ile sintigrafi arasındaki ilişki yüksek olarak bulundu. Pozitif prediktif değer %91.6, Negatif prediktif değer %95.6 bulundu. Sonuçlar tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo.3: Obstrüksiyon tanısı koymada basınç akım çalışması ile sintigrafi sonuçlarının karşılaştırılması.

		DRS		Toplam
		Obstrüktif	Non-obstrüktif	
Basınç akım çalışması	Obstrüktif	11	1	12
	Non-obstrüktif	1	20	21
Toplam		12	21	33

p<0,05, r=0,869

Basınç akım çalışması ile DMRÜ sonuçlarının karşılaştırılmasında; DMRÜ'nin obstrüksiyonu saptamada duyarlılığı %91.6, özgüllüğü ise %90.4 olarak bulundu. Basınç akım çalışması ile sintigrafi arasındaki ilişki yüksek olarak bulundu. Pozitif prediktif değer %91.6, Negatif prediktif değer %90.4 bulundu. Sonuçlar tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo.4: Obstrüksiyon tanısı koymada basınç akım çalışması ile DMRÜ sonuçlarının karşılaştırılması.

		DMRÜ		Toplam
		Obstrüktif	Non-obstrüktif	
Basınç akım çalışması	Obstrüktif	11	1	12
	Non-obstrüktif	2	19	21
Toplam		13	20	33

p<0,05, r=0,809

Basınç-akım çalışması sonucuna göre obstrüksiyon saptanan ve saptanmayan gruplarda preoperatif ve postoperatif Doppler USG ile ölçülen Rİ değerleri karşılaştırıldı. Sol böbrekte postoperatif olarak obstrüktif grupta Rİ değeri nonobstrüktif gruptan yüksektir ve fark istatistiki olarak anlamlıdır. Sağ böbrekte postoperatif olarak obstrüktif grupta Rİ değeri non-obstrüktif gruptan yüksektir ancak fark istatistiki olarak anlamlı değildir. Sonuçlar tablo 6 ve 7'de özetlenmiştir.

Tablo.5: Operasyon öncesi ve sonrası doppler USG ile sol böbreğin Rİ değerlerinin karşılaştırılması.

	Obstrüktif (n=12)	Non-obstrüktif (n=21)	
Preoperatif Rİ	0,58 ± 0,01	0,59 ± 0,01	p>0,05
Postoperatif Rİ	0,75 ± 0,02	0,67 ± 0,02	p<0,05

Tablo.6: Operasyon öncesi ve sonrası doppler USG ile sağ böbreğin Rİ değerlerinin karşılaştırması.

	Obstrüktif (n=12)	Non-obstrüktif (n=21)	
Preoperatif Rİ	0,57 ± 0,02	0,59 ± 0,01	p>0,05
Postoperatif Rİ	0,65 ± 0,01	0,61 ± 0,01	p>0,05

Sol ve sağ böbreklerde obstrüktif grup ile non-obstrüktif gruptaki apoptotik hücre sayıları incelenmiştir. Sol böbreklerde apoptotik hücre sayısı obstrüktif grupta non-obstrüktif gruptan yüksektir ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sağ böbreklerde her iki grupta apoptotik sayıları arasında belirgin fark yoktur (Tablo 8).

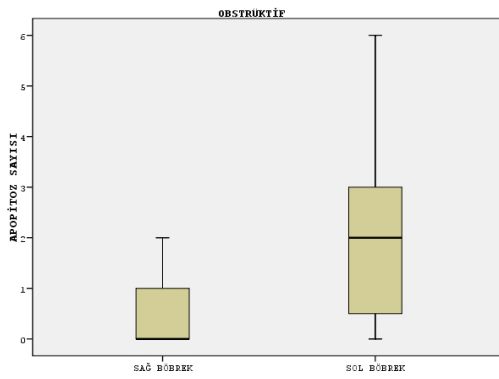
Tablo.7: Apoptotik hücre sayılarının gruplara göre karşılaştırılması.

		Sayı	Ortalama ± SS	Median (min-max)	
Sol	Obstrüktif	12	2,25 ± 2,09	2 (0-6)	p>0,05
	Non-obstrüktif	21	1,29 ± 1,82	1,0 (0-7)	
Sağ	Obstrüktif	12	0,42 ± 0,59	0 (0-2)	p>0,05
	Non-obstrüktif	21	0,43 ± 0,67	0 (0-2)	

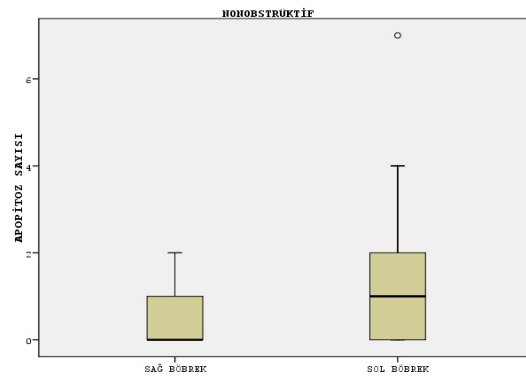
Obstrüktif ve non-obstrüktif gruplarda sol ve sağ böbrekler arasındaki apoptotik hücre (Resim 3a) sayıları incelenmiştir. Obstrüktif grupta sol böbrekteki apoptotik hücre sayısı sağ böbrekten yüksektir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (şekil 5 a). Non-obstrüktif grupta sol böbrekte apoptotik hücre sayısı sağdan yüksektir ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (şekil 5 b) (Tablo 9).

Tablo.8: Apoptotik hücre sayılarının gruplara göre karşılaştırılması.

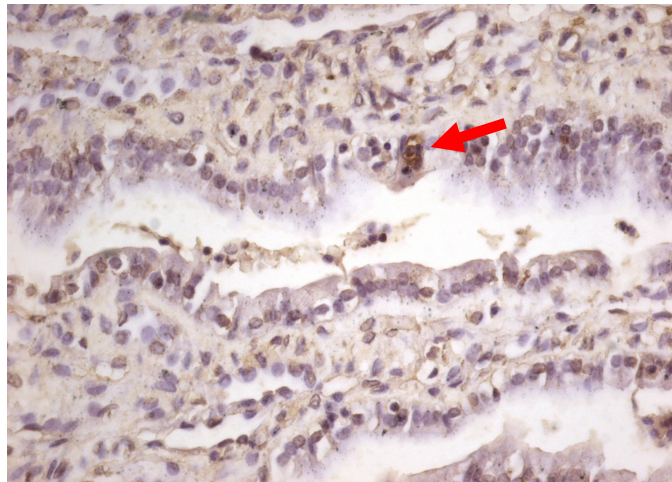
		Sayı	Ortalama \pm SS	Median (min-max)	
Obstrüktif	Sol	12	2,25 \pm 2.09	2 (0-6)	p<0,05
	Sağ	12	0,42 \pm 0,66	0 (0-2)	
Nonobstrüktif	Sol	21	1,29 \pm 1,82	1 (0-7)	p>0,05
	Sağ	21	0,43 \pm 0,59	0 (0-2)	



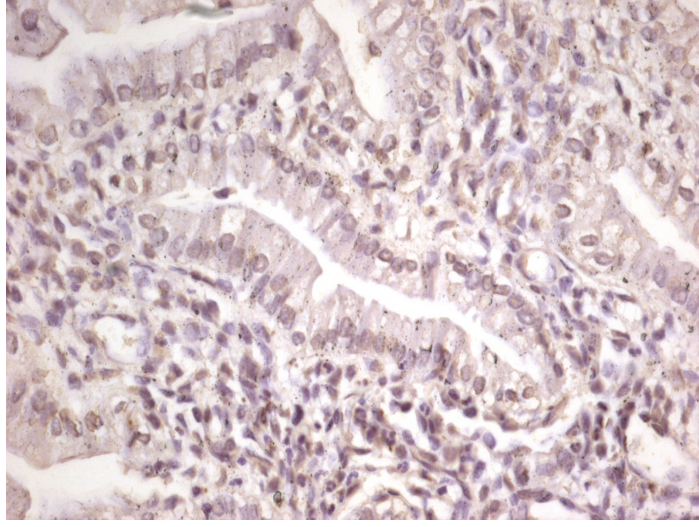
Şekil 7a. Obstrüktif grupta sağ ve sol böbreklerin apoptozis sayıları grafik olarak gösterilmiştir



Şekil 7b. Nonobstrüktif grupta sağ ve sol böbreklerin apoptozis sayıları grafik olarak gösterilmiştir



Şekil 8a. Tübül epitelinde apoptotik hücre (Kırmızı ok ile işaretli) (DAB,X400).



Şekil 8b. Normal tübüler hücreler (DAB, X400).

4. TARTIŞMA

Üreteropelvik bileşke (ÜPB) obstrüksiyonu, tedavi edilmemesi halinde ilerleyici renal fonksiyon kaybına yol açabilecek şekilde, idrar akımının üreteropelvik bileşkede engellenmesi olarak tanımlanabilir (37).

Temel olarak doğumsal bir anomali olmakla birlikte olguların ancak % 25 inde tanı yaşamın ilk yılında, % 25-50 sinde ise 5 yaştan önce konulabilmektedir. (1)

Günümüzde gebelik izleminin standart yöntemlerinden biri haline gelen ultrasonografik (USG) inceleme ile konjenital anomalilerin önemli bir bölümünün intrauterin yaşamda saptanabilmesi sağlanmıştır. Bu anomalilerin yaklaşık yarısını ürogenital sisteme ait patolojiler oluşturmakta ve bu patolojilerin % 21-87' sinde ise tanı hidronefroz olarak karşımıza çıkmaktadır. (2,3,4)

Çocuklarda UPB obstrüksiyonlarının tanısında USG, basınç akım çalışmaları, sintigrafik yöntemler ve DMRÜ kullanılmaktadır (37, 38).

Basınç-akım çalışmaları sintigrafi ve diğer görüntüleme çalışmalarından farklıdır çünkü onlar toplayıcı sistemdeki dirence bağımlıdır. Basınç-akım çalışmaları toplayıcı sistemdeki akım ve basıncı ölçmektedir. Tıkanıklığa bağlı olan veya olmayan genişlemelerin ayırtedilmesinde en iyi yöntemler idrar taşınmasının etkinliğinin değerlendirildiği tekniklerdir (1). Biyolojik sıvı iletim sistemlerinde akıma karşı direnç akım hızı ve basınçla doğru orantılıdır. Düzgün işleyen bir üst üriner sistem, fizyolojik olarak muhtemel tüm akım hızlarında belirgin yapısal değişikliklere ya da ureter, renal pelvis ya da böbreğe kötü etki göstercek dercede lümen içi basınçları attırmadan idrarı taşıyabilmektedir (1). Basınç-akım çalışmaları invaziv işlemlerdir ve sistemdeki sıvı akım hızını ölçmek için proksimal toplayıcı sisteme bir lümenli yapının (kateter gibi) doğrudan sokulmasını gerektirir. Çocuklarda ciddi sedasyon veya genel anestezi gerektirir (38). Whitaker'in 170 çalışmalık serisinde Konvansiyonel tanı yöntemleriyle tanı konmasında güçlük çekilen olgularda olguların %4'ü dışında obstrüksiyon ve nonobstrüksiyonun kesin tanısı konulmuştu (39). Ancak bu testin de bazı boşlukları vardır ve perfüzyon hızı (10 mL/dak.) sorgulanmaktadır. Bazı üst üriner sistem obstrüksiyonlarında daha yüksek hızda perfüzyon (12-20 mL/dak.) gerekmektedir (40). Bizim bu çalışmamızda yapmış olduğumuz test Whitaker testi değildir. Whitaker testi

insanlarda kullanılan bir yöntem olup perkütan yolla 18- 22 G iğne ile parankimden geçilip renal pelvise ulaşılmakta ve 10 mL/Dakika hızda kontrast madde içeren serum fizyolojik infüzyonu yapılarak ürodinami cihazıyla renal toplayıcı sistem ve mesanedeki basınçlar ölçülerek yapılmaktadır. Biz tavşanlarda böbrekleri ortaya koyduktan sonra transparankimal olarak 24 G iğne ile renal pelvise ulaştık, mesaneyi bir kateter yardımıyla drene ettikten sonra toplayıcı sisteme 5mL/dakika hızda metilen mavisi içeren serum fizyolojik vererek su sütununun yüksekliğini ölçtük ve mesaneden metilen mavisinin drenajını gördüğümüz su sütunu yüksekliğini cmH₂O olarak kaydettik. Bu özellikleri nedeniyle basınç-akım çalışmamız Whitaker testinden farklıdır. Ancak tanı yöntemlerinin karşılaştırmasına temel teşkil etmesi ve karşılaştırmaların sağlıklı yapılabilmesi için bu yöntem tercih edildi.

Renal sintigrafi; günümüzde üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunu göstermede en sık kullanılan tanı yöntemidir. Toplam ve diferansiye renal fonksiyonların hesaplanmasına olanak sağlar ve nonobstrüktif dilatasyonu obstrüktif dilatasyondan ayırt etmede klinikte kullanılan en yaygın yöntemdir (41). DRS'nin felsefesi böbreğin önünde bir tıkanıklık yoksa diüretik verilmesiyle radyonüklid maddenin böbreği tümüyle terk edeceği varsayımı üzerine kurulmuştur. Üreterde akım yetersizliği varsa radyonüklid madde böbrekten üretere geçemeyecektir (1).

Dinamik manyetik rezonans ürografide (DMRÜ); iyonize radyasyon kullanılmamakta, USG ve renal sintigrafi ile karşılaştırıldığında daha üstün anatomik görüntü sağlanmaktadır. Buna karşılık çocuklarda anestezi veya sedasyon gerektirmesi ve görüntülerin yorumlanması için deneyimli radyologlara ihtiyaç duyulması yöntemin dezavantajlarıdır (42). Literatürde dinamik MR ürografi ile renal sintigrafinin UPB obstrüksiyonunu saptamada etkinlik ve güvenilirliğin karşılaştıran az sayıda hayvan çalışması ve klinik çalışma mevcuttur (43).

Ulm-Miller yöntemi ilk defa 1962 yılında Aaron Hardy Ulm ve Frank Miller tarafından köpeklerde hidronefroz oluşturmak için tarif edilmiştir (30). Daha sonra bu yöntem ratlarda yoğun bir şekilde uygulanarak çalışılmıştır. Üreterin plastik bir tüp ile sıkılması ile yapılan üreteral obstrüksiyonlarda ilerleyici renal hasar ortaya çıkabilmektedir. Ulm-miller yöntemiyle üreterin psoas kasına gömülmesiyle yapılan üreteral obstrüksiyonlarda hızla renal pelvis genişlemekte fakat uzun süreli obstrüksiyona rağmen renal fonksiyonlar kötüleşmemektedir. Bu yöntemle oluşan hidronefrozun hafif ve orta derecede dilatasyon yapan antenatal ve neonatal hidronefrozları taklit ettiği görülmektedir (44). Çalışmamızda ratlarda yapılan cerrahi deneyimlerden faydalandık. Ratlarda transperitoneal yaklaşımla

böbrek ve üreter ortaya konulduktan sonra psoas kası aralanarak üreterin 1/3'ü kas içine gömüldüğünde hafif parsiyel obstrüksiyon, 2/3'ü gömüldüğünde orta-şiddetli obstrüksiyon oluşmaktaydı. Biz incelemelerimizde daha iyi görüntü elde edebilmek için tavşan kullanmayı tercih ettik. İngilizce literatürü araştırdığımızda tavşanlarda bu yöntemle yapılan bir çalışma bulamadık. Tavşanlarda retroperitoneal yöntemle cerrahi yaptık ve postoperatif 3-4 saat sonra tavşanların beslenmesini serbest bıraktık ve bu konuda bir sorun yaşamadılar. Bizim deneyimimizde tavşan psoas kasının ancak 4-5 cm aralanabildiğini ve kas dokusunun frajil yapıda olduğunu gördük. Böbreklere ulaşmakta ve üreteri ortaya koymakta bir güçlükle karşılaşmadık. Kasları 5/0 ipek sütür ile yaklaştırdık. Özet olarak tavşanlarda uygulanmasını önerebileceğimiz bir yöntemdir.

Rohrschneider ve ark. 20 domuz üzerinde yaptıkları çalışmada DRS ve DMRÜ arasında yakın korelasyon buldular. Ayrıca üriner atılım dört grupta derecelendirildiğinde de DRS ve DMRÜ arasındaki uyum oldukça yüksek bulunmuştur (41). Perez-Brayfield ve arkadaşlarının 71 çocukta yaptıkları bir çalışmada DRS ile belirlenen diferansiye renal fonksiyonları ile DMRÜ sonuçları arasında yüksek korelasyon saptanmıştır. Kesin tanı yönünden karşılaştırıldığında ise 64 olgunun 50'sinde (%78) DRS ile MRÜ arasında korelasyon bulunmuştur (43). Reither ve Tuerkay hidronefrozu 62 çocuk hastada DRS ve DMRÜ'yi karşılaştırdıkları çalışmada split renal fonksiyon yönünden 62 hastanın 54'ünde korelasyon bulmuşlardır. Obstrüksiyon dereceleri karşılaştırıldığında 62 hastanın 57'sinde DRS ve MRÜ arasında uyum saptamışlardır. MRÜ'nin 5 hastanın üçünde hastaya yanlışlıkla obstrüksiyon tanısı koyarken, 2 hastada obstrüksiyon var olmasına rağmen tanı koyamadığını belirtmişlerdir (45).

Çalışmamızda eğri paternleri yönünden DRS ve DMRÜ basınç-akım çalışmasıyla karşılaştırıldı. Basınç-akım çalışmasıyla obstrüksiyon tanısı konulan 12 olgudan 11 tanesine DRS de de obstrüksiyon tanısı konulurken bir tanesi nonobstrüktif olarak değerlendirildi. Basınç akım çalışmasının nonobstrüktif olarak değerlendirdiği 21 olgudan 20 tanesi DRS'de de normal olarak değerlendirilirken bir tanesi obstrüktif olarak değerlendirildi.

Basınç-akım çalışmasıyla obstrüksiyon tanısı konulan 12 olgudan 11 tanesine DMRÜ'de de obstrüksiyon tanısı konulurken bir tanesi nonobstrüktif olarak değerlendirildi. Basınç akım çalışmasının nonobstrüktif olarak değerlendirdiği 21 olgudan 19 tanesi DRS de de normal olarak değerlendirilirken bir tanesi obstrüktif olarak değerlendirildi.

Basınç-akım çalışmasıyla DRS arasında ve basınç-akım çalışmasıyla DMRÜ arasında korelasyon saptandı ve aralarındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulundu. DRS'nin basınç-akım çalışmasına göre duyarlılık ve özgülüğü sırasıyla %91.6 ve %95.2 olarak bulundu. Manyetik Rezonans Ürografinin basınç-akım çalışmasına göre duyarlılık ve özgülüğü ise sırasıyla %91.6 ve %90.4 bulundu. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada da dinamik MRÜ bazı olgularda DRS'ye göre obstrüksiyonu olduğundan daha abartılı gösterdiği bulundu (46). El-nahas ve ark. Erişkin UPB obstrüksiyonlu 46 hastaya USG, İVÜ, MRÜ ve DRS ile yaptıkları çalışmada zaman-intensite eğrileri yönünden DRS ve DMRÜ sonuçlarını benzer olarak bulmuşlardır. Diüretik renal sintigrafi ve MR klirensi arasında güçlü korelasyon saptamışlardır. Bu çalışmada hem MR da hem de sintigrafide benzer dinamik eğriler gösterilmiştir (47).

Çalışmamızda preoperatif sağ ve sol böbreklerin Rİ'leri sırasıyla 0.57-0.59 ve 0.58-0.59 olarak ölçüldü. Sintigrafik olarak obstrüksiyon saptanan sol böbreklerde ortalama Rİ 0.75 olup diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. Sağ böbreklerin postoperatif ortalama Rİ'leri preoperatif değerlere göre artmış olarak bulundu (0.65). Çalışmamızda obstrüksiyona fonksiyonel yanıtı araştırdığımız için sadece Rİ değerlerini kullandık. Tavşan pelvisi intrarenal olduğu için pelvis anteroposterior çapı ve böbrek boyutları ölçümünü çalışmamızda değerlendirme dışı tuttuk. Renal USG hidronefroz tanısında oldukça yaygın kullanılan bir yöntemdir. Pelvikaliktazi ve parankimal incelmeyi iyi bir şekilde göstermektedir. Ancak pediatrik ürologlar arasında 25 yıl önce varılan fikirbirliğine göre, hidronefroz derecelendirmesi ile obstrüksiyonun şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (10). Nonobstrükte karşı böbrekte bir değişiklik olmadığını veya Rİ'de düşme olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (48, 49). Son yıllarda renkli Doppler USG ile ölçülen renal rezistif indeks (Rİ) ile tıkanıklık arasında bir korelasyon olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (50). Rawasdeh ve ark. akut komplet unilateral üreteral obstrüksiyonun Rİ'i belirgin olarak iki taraflı arttırdığını ve aynı tarftaki artışın intrapelvik basınçla korele olduğunu buldular. (51). Karşı taraf renal vasküler rezistans artışının obstrükte böbrekte üretilen angiotensin II sistemik olarak artışı ile ilişkili olabilir (52). Kim ve arkadaşları tavşanlarda tek taraflı parsiyel üreteral obstrüksiyon yaptıkları çalışmada obstrüksiyonu postoperatif İVÜ ile göstermişlerdir. Preoperatif ve postoperatif 1., 6 saatlerde, 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde iki taraflı rezistif indeksleri ölçmüşlerdir. Obstrüksiyon saptanan böbrek ile karşı böbrek Rİ'eri arasında postoperatif 1. saat, 1.

gün ve 2. haftada istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında postoperatif Rİ'ler 1. saatten 2. haftaya kadar belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Karşı böbreklerdeki (obstrüksiyon oluşturulmayan) Rİ değerleri de preoperatif değere göre yüksekti. Ancak bu artışı 0,7'yi geçmemiştir (50). Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumlu idi.

Obstrüktif nefropati infant ve çocuklarda renal yetmezliğin en sık nedenlerinden biridir(1). Son zamanlarda yapılan çalışmalar obstrüksiyonun apoptozise yol açtığını göstermektedir (53). Ratlarda yapılan çalışmalarda, hidronefrozun özellikle distal tübül epitelde apoptozis yoluyla renal atrofiye yol açtığı gösterilmiştir (18). Miyajima ve ark. rat renal tübül epitel hücrelerinde apoptozisin doğrudan mekanik deformasyonla oluştuğunu gösterdiler. Siklik mekanik gerginlik, rat renal tübül hücrelerinde apoptozisi doğrudan indükler (54). Apoptozis hem normal durumlarda hemde hastalık durumlarında meydana gelir ve intrinsek ve ekstrinsek hücresel faktörlerce tetiklenir (17).

Kronik obstrüktif üropati sürecinde tübül ve intersisyal hücrelerde apoptozis sayısı artmaktadır. Apoptotik hücre sayısında artış tübül hücrelerde 15. günde zirveye ulaşır 1. ayda başlangıç seviyesine yaklaşırken, interstisyel hücrelerde apoptozis artışı 6. haftada bile artarak devam etmektedir (19).

Kronik UUO'yu takiben yenidoğan farelerin toplayıcı kanalları ve distal tübüllerinde şiddetli dilatasyon olurken, proksimal tübülde minimal dilatasyon olur. En dilate segmentlerin etrafında interstisyel fibrozis daha fazladır. Obstrükte böbreklerde proksimal tübül hücrelerde nekroz gözlenirken, dilate toplayıcı kanal hücrelerinde apoptozis görülür. UUO belirgin olarak renal tübül apoptozisi stimüle eder ve tübül atrofiye yol açar. Tübül dilatasyon ile tübül apoptozis arasında belirgin korelasyon vardır. Fibrozis medüller alan ile sınırlıdır ve toplayıcı kanal dilatasyonu çevredeki fibrozis ile koreledir. Apoptozis dilate toplayıcı kanallar ve distal tübüller etrafında belirgindir ve tübül dilatasyonun şiddeti ile ilişkilidir. Gerginliğin bir sonucu olarak distal tübül ve toplayıcı kanalda hücreler arası veya hücre-matriks arasındaki etkileşimin kaybolması sonucunda apoptozis uyarılır (55).

Bazı deneysel çalışmalarda belirgin hidronefroza rağmen renal morfoloji ve fonksiyon üzerine PUUO'nun çok az zararı olduğu gösterilmiştir(56, 57). Başka bazı araştırmacılar ise kronik PUUO'nun glomerüler hacimde azalmaya, glomeruloskleroza, tübül dilatasyonuna, tübül atrofiye ve interstisyel fibroze yol açtığını belirtmektedirler (58). Kennedy ve ark. nın yaptığı çalışma göstermektedir

ki, PUUO'da apoptozis 2-3 hafta gecikmeyle tam üreteral obstrüksiyona benzer şekilde renal tübüler hücre ölümüne yol açmaktadır (59). Parsiyel üreteral obstrüksiyondan 3 hafta sonra apoptotik hücre sayısında 3 kat artış izlenmektedir (87). Gerçekte geç renal fonksiyonel bozulma, parsiyel üreteral obstrüksiyonda gösterildiği gibi, geç başlayan apoptozisten kaynaklanıyor olabilir (59).

Apoptotik hücreleri rutin histolojik teknikle göstermek zordur, çünkü bu hücrelerin ömrü birkaç saat gibi çok kısa bir süredir (60). Apoptotik hücrelerin normal histolojik boyama yöntemiyle çalışıldığında nekrotik hücrelerle karıştırılma ihtimali nedeniyle TUNEL metodu ile çalıştık. Ayrıca obstrüksiyon olgularında apoptozis oranları artmaktadır ve böbrekler çıkarıldıktan hemen sonra formol ile işlemden geçirildiği için nekroz görülme ihtimali azdır ve sonuçların güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda sintigrafide obstrüksiyon olduğu gösterilen sol böbrek grubunda apoptozis sayısı obstrüksiyon göstermeyen sol böbrek grubundan 2 kat fazladır fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Obstrüktif sol böbrek hücrelerinde apoptozis artışı aynı gruptaki sağ böbreklerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve sonuç literatürle uyumludur. Nonobstrüktif grupta sol böbrekte apoptotik hücre sayısı sağdan daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5. SONUÇLAR

1. Üst üriner sistem obstrüksiyonlarını saptamada basınç akım çalışması güvenilir bir yöntemdir ve diğer yöntemlerin karşılaştırılması için temel oluşturur.
2. Diüretik renal sintigrafi her zamanki gibi iyi sonuçlar vermekte üstünlüğünü devam ettirmektedir.
3. Dinamik manyetik rezonans ürografi de en az sintigrafi kadar iyi sonuçlar vermektedir. Yöntem geliştikçe ve tecrübe arttıkça daha iyi sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar özgüllüğü biraz düşük olsada umut vaad eden bir yöntemdir.
4. Doppler USG ile ölçülen Rİ değerinin ÜPB obstrüksiyonu tanısında diğer incelemeleri tamamlayıcı olabileceği düşünülmektedir.
5. Apoptozisi ortaya koymak zor olsa da, üriner sistem obstrüksiyonlarında hücrelerde apoptozis oranı artmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (2005). Campbell Üroloji (Çeviri), Sekizinci Baskı Editör(ler) Anafarta M K, Yaman MÖ. Güneş Kitapevi
2. Willams DI, Kanawi MM : The prognosis pelviuteteric obstruction in childhood : A rivew of 190 cases. Eur Urol 1976 ; 2:57.
3. Helin, I., Persson, P.H.: Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound. Pediatrics, 78:879-883,1986
4. Livera, L.N., Brookfield, D.S.K., Eggnitton, J.A., Hawnaur, J.M.: Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities :a prospective screening programme. Br. Med. J., 298:1421-1423 1989
5. Mandell, J., Blyth, B.R., Peters, C. A., Retik, A.B.,Estroff. J. A., Benacerraf, B.R.:Structural genitourinary defects detected in utero, Radiology, 178:193-195,1991.
6. Ransley, P.G., Dhillon, H.K., Gordon , I., Duffy,P.G.,Dhillon,M.J., Barrat, T.M.:Postnatalmanagement of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrosound. J.Urol., (part 2) 144:584-587, 1990
7. Mndell,J.,Peters,C.A.,Retik,A.B.: Current concepts in the perinatal diagnosis and management of hydronephrosis.:Urol.Chin.NAmer.,17:247-,1990.
8. Koff,S.A. Campbell,K.D.: The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis Natural history of poorly functioning kidney.J. Urol.,(part 2) 152:593-595,1994
9. Duckett,J.W.: When the operate on neonatal hydronephrosis. Urology, 42:617-619,1993
10. Joyner, B. D., Mitchell, M. E. (2006). Ureteropelvic junction obstruction. In: Pediatric surgery, Sixth Edition, Ed(s), Grosfeld, J.L., O'Neill Jr, J. A., Fonkalsrud,E. W., Coran, A. G. Mosby-Elsevier Inc. Philadelphia, 1723-1740
11. Yiğit, R. (2001). Boşaltım sistemi fizyolojisi. Kontrol sistemleri, sindirim ve boşaltım fizyolojisi , Editör, Yiğit, R. Nobel Tıp Kitapevleri, 409-442
12. Weiss, R. M. (2005). Renal pelvis ve üreterin fizyolojisi ve farmakolojisi. Campbell Üroloji (Çeviri) de, Sekizinci Baskı Editör(ler) Anafarta, M. K., Yaman, M. Ö Güneş Kitapevi 377-409

13. Churchill, B. M., Feng, W. C. (2001). Ureteropelvic junction anomalies: Congenital UPJ problems in children. In: Pediatric Urology, Ed(s), Gearhart, J. P., Rink, R. C., Mouriquand, P.D.E. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 318-346
14. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972 26: 239
15. Wyllie AH, Morris RG, Smith AL, Curriehine cleavage in apoptosis: *J Patol* 1984 142: 66-77
16. Kuzey, G. M., Özdemir, Ş. O., Zengeroğlu, S. (2007). Temel patoloji, Güneş Kitabevi
17. Misseri R, Meldrum KK. Mediators of fibrosis and apoptosis in obstructive uropathies. *Curr Urol Rep.* 2005 Mar;6(2):140-5.
18. Kennedy WA 2nd, Stenberg A, Lackgren G, et al. Renal tubular apoptosis after partial ureteral obstruction. *J Urol.* 1994 Aug;152(2 Pt 2):658-64.
19. Choi YJ, Baranowska-Daca E, Nguyen V, et al. Mechanism of chronic obstructive uropathy: increased expression of apoptosis-promoting molecules. *Kidney Int.* 2000 Oct;58(4):1481-91.
20. Moller, J. C., Djurhuus, J. C. (1994). Obstructive disease of the kidney and the urinary tract. In: Renal pathology: With Clinical and Functional Correlations, Second Edition, Editor(s), C. Craig Tischer and Barry M. Brenner. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 863-894
21. Platt, J., Ellis, J., Rubin J: Examination of native kidney with duplex doppler USG. *Semin ultrasound CT MR* 1991 12:308-318
22. Platt, J., Ellis, J., Rubin J: Acute renal obstruction: Evaluation with intrarenal duplex doppler and conventional USG. *Radiology* 1993 186:685-688
23. Tublin, M:E, Dodd, G:D, Verdile, V.P: Acute renal colic: Diagnosis with duplex doppler USG. *Radiology* 1994 193:697-701
24. Başaklar, C. (2006). Konjenital üreteropelvik darlık. *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları*, Palme Yayıncılık, Ankara, 1259-1287
25. Chaiwatanarat T, Padhy AK, Bomanji JB, Nimmon CC, Sonmezoglu K, Britton KE. Validation of Renal Output Efficiency as an Objective Quantitative Parameter in the Evaluation of Upper Urinary Tract Obstruction. *J Nucl Med.* 1993;34:845-8
26. Nimmon CC, Samal M, Britton KE. Elimination of the Influence of Total Renal Function on Renal Output Efficiency and Normalised residual Activity. *J Nucl Med.* 2004;45:587-93

27. Anderson PJ, Rangarajan V, Gordon I. Assessment of drainage in PUJ Dilatation: pelvic excretion efficiency as an index of renal function. *Nucl Med Commun.* 1997;18:823-6
28. Gordon I, Colarinha P, Fettich J, et al. Guidelines for Standard and diuretic renography in children. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:21-30
29. Claudon, M., Mandry, D., Dacher, J.N. (2006). The contribution of Radiology. in *Functional Imaging in Nephro-Urology*. Editors: Alain Pringent, Amy Piepsz. Taylor& Francis , 57-66
30. Ulm AH, Miller F. An operation to produce experimental reversible hydronephrosis in dogs. *J Urol.* 1962 Sep;88:337-41
31. Wen JG, Chen Y, Frøkiaer J, et al. Experimental partial unilateral ureter obstruction. I. Pressure flow relationship in a rat model with mild and severe acute ureter obstruction. *J Urol.* 1998 Oct;160(4):1567-71
32. Thornhill BA, Burt LE, Chen C, et al. Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: A new model of ureteropelvic junction obstruction. *Kidney International* 2005 Jan;67(1):42-52
33. Avni F, Bali MA, Regnault M, et al. MR urography in children. *Eur J Radiol* 2002; 43:154-166.
34. Kocaoglu M, Bulakbasi N, Ilica AT, Gok F, Tayfun C, Somuncu I. Intravenous contrast-enhanced dynamic MR urography: diagnosis of vesicoureteral reflux during bladder filling with time-signal intensity curves. *J Magn Reson Imaging.* 2006; 24:349-355
35. Rohrschneider WK, Becker K, Hoffend J, et al. Combined static-dynamic MR urography for the simultaneous evaluation of morphology and function in urinary tract obstruction. II. Findings in experimentally induced ureteric stenosis. *Pediatr Radiol* 2000; 30:523-532.
36. Rohrschneider WK, Hoffend J, Becker K, et al. Combined static-dynamic MR urography for the simultaneous evaluation of morphology and function in urinary tract obstruction. I. Evaluation of the normal status in an animal model. *Pediatr Radiol* 2000; 30:511-522.
37. Önen, A. (2006). Çocuk cerrahisi ve ürolojisi. Nobel tıp kitapçevleri

38. Fung, L.C.T., Laksmanan, Y. (2002). Anomalies of the renal collecting system: Ureteropelvic junction obstruction and infundibular stenosis. In: Clinical Pediatric Urology, Fourth edition, Editor(s), Belman, A.B., King, L.R., Kramer, S.A. Martin Dunitz Ltd. London, 559-631
39. Whitaker, R.H: An evaluation of 170 pressure flow studies of the upper urinary tract. J Urol 1979 121:602-604
40. Tchetgen, M.B., Bloom, D.A: Robert H. Whitaker and the Whitaker test: A pressure-flow study of the upper urinary tract. Urology 2003 61:253-256
41. Rohrschneider WK, Becker K, Hoffend J, et al. Combined static-dynamic MR urography for the simultaneous evaluation of morphology and function in urinary tract obstruction. II. Findings in experimentally induced ureteric stenosis. Pediatr Radiol. 2000 Aug;30(8):523-32
42. McDaniel, B.B. Jones, R.A. Scherz, H., et al: Dynamic contrast enhanced MR Urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis: Part 2, anatomic and functional assesment of ureteropelvic junction obstruction. AJR 2005 185(Dec):1608-1614
43. Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Jones RA, et al. A prospective study comparing ultrasound, nuclear scintigraphy and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of hydronephrosis. J Urol. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1330-4.
44. Wen JG, Chen Y, Frøkiaer J, et al. Experimental partial unilateral ureter obstruction. I. Pressure flow relationship in a rat model with mild and severe acute ureter obstruction. J Urol. 1998 Oct;160(4):1567-71
45. Reither M, Tuerkay S. Functional-anatomic evaluation of dilated uropathies in children using combined MR-nephrography and MR-urography compared to renal scintigraphy. Rofo. 2004 Feb;176(2):203-14
46. Özmen, Z. Çocukluk dönemi obstrüktif böbrek hastalıklarında dinamik manyetik rezonans ürografinin tanı değeri. Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, 2007, Uzmanlık Tezi
47. El-Nahas AR, Abou El-Ghar ME, Refae HF, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of pelvi-ureteric junction obstruction: an all-in-one approach. BJU Int. 2007 Mar;99(3):641-5
48. Frokiaer, J. Obstructive nephropathy in the pig: Aspects of renal hemodynamics and hormonal changes during acute unilateral ureteral obstruction. APMIS suppl 1998 82: 7-48

49. Ulrich J.C, York, J.P, Koff, S.A : The renal vascular response to acutely elevated intrapelvic pressure: resistive index measurements in experimental urinary obstructions. *J urol.* 1995 154:1202-1204
50. Kim WS, Han TI, Kim SH, Park M, Kim IO, Yeon KM. Renal Doppler ultrasound examination of ureteral obstruction in rabbits: effects of different sites and degrees of obstruction on renal resistive index. *Invest Radiol.* 2004 Sep;39(9):531-6
51. Rawashdeh Y.F, Horlyck, A. Mortensen J. Et al: Resistive index: an experimental study of acute complete unilateral ureteral obstruction. *Invest Radiol.* 2003 38:153-158
52. Frokiaer, J. Knudsen, L. Nielsen, A.S. et al: Enhanced intrarenal angiotensin II generation in response to obstruction of pig ureter. *Am J Physiol.* 1992 263: F527-F533
53. Chevalier RL, Chung KH, Smith CD, Ficenc M, Gomez RA. Renal apoptosis and clusterin following ureteral obstruction: the role of maturation. *J Urol.* 1996 Oct;156(4):1244.
54. Power RE, Doyle BT, Higgins D, et al. Mechanical deformation induced apoptosis in human proximal renal tubular epithelial cells is caspase dependent. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):457-61
55. Chevalier RL, Peters CA. Congenital urinary tract obstruction: Proceedings of the State-Of-The-Art Strategic Planning Workshop-National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, 11-12 March 2002. *Pediatr Nephrol.* 2003 Jun;18(6):576-606. Epub 2003 Apr 26
56. Ichikawa, I. and Brenner, B.M.:Local intrarenal vasoconstrictor-vasodilator interactions in mild partial ureteral obstruction. *Amer. J.Physiol.*, 1979 236:F131
57. Cleasson, G., Josephson, S., Robertson , B.;Experimental partial ureteric obstruction in newborn rats. *J.Urol* 1983 130:1217
58. Chevalier, R. L., Sturgill, B.C., Jones C.E. et al:Morphologic correlates of renal growth arrest in neonatal partial ureteral obstruction. *Ped. Res.* 1987 21:338
59. Kennedy WA 2nd, Stenberg A, Lackgren G, et al. Renal tubular apoptosis after partial ureteral obstruction. *J Urol.* 1994 Aug;152(2 Pt 2):658-64.
60. Truong LD, Petrusavska G, Yang G, et al. Cell apoptosis and proliferation in experimental chronic obstructive uropathy. *Kidney Int.* 1996 Jul;50(1):200-7.