

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

**TEK TARAFLI PARSİYEL ÜRETER  
OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN SIÇANLARDA  
KARVEDİLOL KULLANIMININ LİPİD PEROKSİDASYONU VE  
ANTİOKSİDAN ENZİM DÜZEYLERİNE OLAN ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ADEM YAŞAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2011**

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

**TEK TARAFLI PARSİYEL ÜRETER**  
**OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN SIÇANLARDA**  
**KARVEDİLOL KULLANIMININ LİPİD PEROKSİDASYONU VE**  
**ANTIOKSİDAN ENZİM DÜZEYLERİNE OLAN ETKİLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ADEM YAŞAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. FİKRET ERDEMİR**

**TOKAT**

**2011**

# TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalıőmam boyunca, yardım ve desteklerini esirgemeyen, sevgili eőim Dr. Hayriye Canik Yaşar'a, asistanlık eğitimimin son döneminin hediyesi olan oğlum Ahmet Tarık Yaşar'a, akademik bilgilerini ve deneyimlerini paylaőarak beni bugünlere getiren ve beraber çalıőmaktan onur duyduğum tez danıőmanım Doç. Dr. Fikret Erdemir'e, Üroloji Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaő başkanlığında Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri olan Yrd. Doç. Dr. Doğan Atılđan ve Yrd. Doç. Dr. Nihat Uluocak'a, tezime yardımlarından ve katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Doğan Köseoğlu ve Dr. Burcu Arıkan'a, Biyokimya Anabilim Dalından Dr. Oğuzhan Saylan'a, özveri ile çalıőan baőtta Dr. Fatih Fırat olmak üzere Üroloji Anabilim Dalındaki asistan arkadaşlarıma, hemőire ve personellere teşekkür ederim.

Dr. Adem Yaşar

## ÖZET

İatrojenik üreteral obstrüksiyon böbrek hasarını da içeren sezeryan, histerektomi ve kolon cerrahisi gibi etyolojik faktörlere bağlı görülebilir. Böbrek hasarının temel patofizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üreteral obstrüksiyonda rol oynadığı bildirilmiştir. Parsiyel üreteral obstrüksiyonda ROS ve antioksidanlar arası dengenin bozulması sonucu oksidatif stresin olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda deneysel hayvan çalışmasında antioksidanların obstrüktif böbrek hasarında kısa vadede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde oksidatif hasar üzerine karvedilolün antioksidan etkisini konu alan sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Çalışmamızda ratlarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon oluşturulması sonucu dokularda meydana gelen oksidatif hasar ve karvedilolün bu dokular üzerine olan antioksidan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 5.5-6 aylık toplam 26 Wistar cinsi albino rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki sıçanlar (n=9) sham operasyonu yapıldı. İkinci grupta (n=8) bulunan sıçanlara sol üreterleri psoas kasının içine gömülerek 7 gün süre ile tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyonu oluşturuldu. Üçüncü gruptaki (n=9) sıçanlara tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyonu yapılmadan 3 gün önce ve 7 gün içinde oral karvedilol 2 mg/kg gün verildi. Üreteral obstrüksiyon oluşturulduktan sonra nefrektomi spesimeninden ve sistemik serumdan malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), protein karbonik (PC) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri değerlendirildi.

Grup 1'de ortalama doku SOD, MDA, PC ve NO değerleri sırası ile 0.006 U/mg protein, 5.11 nmol/g protein, 4.31 nmol/mg protein ve 0.337 µmol/g protein olarak saptandı. Parsiyel üreteral obstrüksiyon yapılan grup 2'de doku SOD (p=0.014), MDA (p=0.002) ve NO (p=0.004) değerlerinde anlamlı artış olduğu tespit edildi. Bununla birlikte grup 2'de PC (p=0.847) enzim aktivitesinde anlamlı artış olmadığı görüldü. Karvedilol tedavisi verilen grup 3, grup 2 ile karşılaştırıldığında NO (p=0.003) ve PC (p=0.001) aktivitesinde anlamlı azalma olduğu tespit edildi. Grup 1'de ortalama serum SOD, MDA, PC ve NO değerleri sırası ile 1.475 U/mL,

2.327  $\mu\text{mol/L}$ , 2860 nmol/ml ve 155.6 mmol/L olarak saptanırken bu değerler grup 2’de sırası ile 1.803 U/mL, 2.745  $\mu\text{mol/L}$ , 3320 nmol/ml ve 204.3 mmol/L olarak bulundu. Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında MDA ( $p=0.038$ ) ve NO ( $p=0.001$ )’de artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bununla birlikte PC ( $p=0.149$ ) ve SOD ( $p=0.144$ ) enzim aktivitesinde artışlar anlamlı değildi. Grup 3 ise grup 2 ile karşılaştırıldığında SOD ( $p=0.004$ ), MDA ( $p=0.043$ ), PC ( $p=0.043$ ) ve NO ( $p=0.001$ ) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Histopatolojik değerlendirmede dokuda inflamasyon görölme oranları grup 1, grup 2 ve grup 3’de sırası ile %22.2, %87.5 ve %33.3 olarak saptandı. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Bu çalışma bize parsiyel üreter obstrüksiyonunun sıçan böbreğinde oksidatif strese neden olduğunu ve karvedilol tedavisinin üreteral obstrüksiyonunun zararlı etkilerini azaltabileceğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek, üreteral obstrüksiyon, oksidatif stres, karvedilol

## ABSTRACT

Iatrogenic ureteral obstruction can be seen due to various etiologic factors such as caesarean section, hysterectomy, colon surgery and it has been implicated in kidney damage. Although the basic pathological mechanism underlying kidney damage has not been completely understood, it has been reported that reactive oxygen species (ROS), formed during ureteral obstruction, play a role in this process. Indeed, partial ureteral obstruction causes oxidative stress which is characterized by an imbalance between ROS and the antioxidative defense system. Numerous experimental animal studies had confirmed the efficacy of antioxidants in reducing the short-term damaging effect of obstruction on the kidney. Because of its antioxidant characteristics, carvedilol has been used in a limited number of studies concerning oxidative injury. The aim of this study was to investigate the effect of carvedilol on serum and tissue antioxidant enzyme levels in unilateral partial ureteral obstruction rat model.

Twenty-six male Wistar albino rats, 5.5–6 months old and weighing 250–300 g, were used in the study. The rats were randomly divided into three groups. In group 1 (n=9), the control group, the sham operation was performed. In group 2 (n=8), the unilateral partial ureteral obstruction group, the left ureter was embedded into the psoas muscle to create partial unilateral ureteral obstruction (PUUO) maintained for 7 days. In group 3 (n=9), the carvedilol plus ureteral obstruction group, 2 mg/kg carvedilol was given orally 3 days before and 7 days after ureteral obstruction. After partial ureteral obstruction, the nephrectomy was performed to determine the blood and tissue levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), protein carbonyl (PC) and nitric oxide (NO).

The median tissue SOD, MDA, PC and NO levels were 0.006 U/mg protein, 5.11 nmol/g protein, 4.31 nmol/mg protein and 0.337  $\mu$ mol/g protein in control group, respectively. There was a significant increase in tissue SOD (p=0.014), MDA (p=0.002) and NO (p=0.004) levels in partial ureteral obstruction induced group. However, no difference could be observed in PC (p=0.847) enzyme activities in group 2. Carvedilol treatment caused reduction in NO (p=0.003) and PC (p=0.001)

activity in group 3 compared to group 2. While the median serum SOD, MDA, PC and NO levels were 1.475 U/mL, 2.327  $\mu$ mol/L, 2860 nmol/ml and 155.6 mmol/L in group 1, these levels was detected as 1.803 U/mL, 2.745  $\mu$ mol/L, 3320 nmol/ml and 204.3 mmol/L in group 2. This difference in MDA ( $p=0.038$ ) and NO ( $p=0.001$ ) levels were statistically significant between the group 1 and group 2. However, no difference could be observed in PC ( $p=0.149$ ) and SOD ( $p=0.144$ ) enzyme activities in group 2. The SOD ( $p=0.004$ ), MDA ( $p=0.043$ ), PC ( $p=0.043$ ) and NO ( $p=0.001$ ) levels were statistically significantly different in group 3 compared to group 2. According to histopathological examination of the tissues the rates of inflammation was %22.2, %87.5 and %33.3 in group 1, group 2 and group 3, respectively. There was a statistically significant difference between the groups.

The results of the present study showed that partial ureteral obstruction cause oksidatif stres in kidney tissues of rat and treatment with carvedilol can reduce the harmful effects of ureteral obstruction.

**Key Words:** Kidney, ureteral obstruction, oxidative stress, carvedilol

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii-iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v-vi
GİRİŞ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-31
GEREÇ ve YÖNTEM.....	32-38
BULGULAR.....	39-49
TARTIŞMA.....	50-55
KAYNAKLAR.....	56-66



## 1. GİRİŞ

Obstrüktif üropati normal idrar akımının engellenmesi ile meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümü olarak adlandırılmaktadır. Obstrüksiyon üretral meatustan böbrek tubülüslerine kadar herhangi bir lokalizasyonda oluşabilmektedir. Yaşamın her döneminde görülebilen ve sıklıkla geri dönüşümlü bir patoloji olan obstrüktif üropatinin etiolojisinde pıhtılar, taş, üreteral valv ve darlık gibi intraluminal nedenler ya da apse, anevrizma, retroperitoneal tümör ile jinekolojik ya da gastrointestinal tümörler ve iyatrojenik nedenlerin bulunduğu bildirilmektedir (1). Obstrüksiyonun seviyesi, süresi, etiyojisi, beraberinde olabilecek patolojiler ve infeksiyon varlığı obstrüktif hasarın boyutuna etki etmektedir (2). Obstrüksiyonun proksimalinde üriner staz ve basınç artışı nedeni ile azalan kan akımına bağlı olarak hücrel atrofi ve nekroz ortaya çıkmaktadır. Deneysel çalışmalarda da akut üreteral obstrüksiyon oluşturulması sonrası etkilenen böbrek kan akımında geçici yükselmeler ile progresif vazokonstrüksiyon meydana geldiği ortaya konulmuştur (3,4). Bununla ilişkili olarak obstrüksiyonun başlangıcında lokal olarak salınan eikozonoidlerin artışının (Prostasiklin ve Prostaglandin E), renal kan akımının artmasından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Genel olarak obstrüksiyonun başlangıcından itibaren 3 ile 5 saat sonra intrarenal dirençte artma olmaktadır. Bu dönem renal vasküler rezistansın (RVR) ve üreteral basıncın aynı anda arttığı tek dönemdir. Söz konusu vazokonstrüksiyona anjiyotensin 2, tromboksan A2 ve antidiüretik hormon gibi vazoaaktif bileşiklerle nitrik asit (NO) üretiminin azalması sebep olabilmektedir. Obstrüksiyondan 5 saat sonra başlayan dönemde üreteral basınç azalır sıklıkla da normale dönerken RVR belirgin olarak yükselmekte olup bu aşama, üreteral basıncın önemini yitirmesi ve preglomeruler rezistansta artışla karakterizedir (3-5).

Bundan başka obstrüktif nefropatide, su ve solüt maddelerin geri emiliminin azalması, konsantrasyon yeteneğinin bozulması ile  $K^+$  ve  $H^+$  atılımının bozulması gibi tübüler fonksiyon bozuklukları da görülebilir. Renal interstisyel fibrozis de uzun dönem obstrüktif üropatisi olan hastalarda yaygın görülen bulgulardan bir tanesidir (6,7). Obstrüktif üropatiye bağlı gelişen renal hasarın patogenezi tam olarak açık olmasa da son zamanlarda oksidatif strese bağlı olarak artan reaktif oksijen

radikallerinin de (ROS) etiyolojide yer alabileceği bildirilmektedir (8). Reaktif oksijen radikallerinin dokular üzerindeki olumsuz etkilerinin giderilebilmesindeki temel yaklaşımın antioksidanların kullanımı olduğu oldukça iyi bilinmektedir (9). Literatürde oksidatif strese bağlı olarak artan ROS'nin zararlı etkilerinin giderilmesinde vitamin E, vitamin C, melatonin, omega 3, asetil sistein ve folik asit gibi antioksidanların kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanserler ve kronik hastalıklar ile üriner sistem patolojilerinde başarı ile kullanıldığı bilinmektedir (7,8,10).

Selektif olmayan bir  $\beta$  bloker olan karvedilolün yakın zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda hipertansiyon tanısı alan olgularda mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir (11,12). Antihipertansif özelliğinin yanısıra güçlü bir antioksidan olduğu ve metabolitlerinden birinin E vitamininden yaklaşık 100 kat daha fazla antioksidan güçte olduğu bildirilmektedir. Bu antioksidan aktivitenin serbest radikal hasarını, düz kas hücre proliferasyonunu ve aterom plak progresyonunu azaltabileceği ileri sürülmektedir (11). Reaktif oksijen radikallerinin etkilerinin azaltılmasındaki temel yaklaşımın antioksidan kullanılması düşüncesinden hareketle literatürde bir çok antioksidan maddenin kullanımı bildirilmiştir. Ancak bir antioksidan olan karvedilolün bu özelliği nedeni ile kullanımına ait nispeten sınırlı sayıda bilgi bulunmaktadır (7-10). Karvedilolün antioksidan özelliği ile ilgili çalışmalar daha çok kalp ve beyin gibi dokular üzerinde olup bizim bilgilerimize göre üreter obstrüksiyonuna ikincil olarak gelişen nefropatide kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır (13-15). Çalışmamızda ratlarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon oluşturulması sonucu sistemik dolaşım ve renal dokulardaki oksidatif hasar ile karvedilolün bu dokular üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 BÖBREK**

#### **2.1.1 Anatomi**

Böbrekler retroperitoneal alanda vertebral kolonun komşuluğunda, onikinci torakal ve üçüncü lomber vertebralar seviyeleri arasında bulunurlar. Böbreğin uzunluğu 12 cm, genişliği 5-7 cm ve kalınlığı 3-4 cm olup ağırlığı yetişkin erkeklerde ortalama 150 gr iken kadınlarda 125 gr kadardır (16). Böbreğin medial kısmında renal hilus bulunur ve burası vasküler yapıların ve üreterin böbreğe giriş yeridir. Bu oluşumların hilustaki sıralanışı önde renal ven, bunun arkasında renal arter ve en arkada renal pelvis şeklindedir. Lenf damarları renal pelvisin, sinirler ise renal arterin etrafında bulunurlar (16).

Böbrekler uzun ekseninden ikiye kesilecek olursa makroskopik olarak korteks koyu renkli ve iç kısımdaki medulla ise açık renkli olarak ayırtdedir. Böbreğin medullasında böbrek piramidleri denen 8-18 adet koni biçimli doku yapıları bulunur. Piramidlerin tabanı dış kenara paralel olup korteks ile medulla sınırından başlar ve üreterin huni biçimli üst ucunun devamından oluşan böbrek pelvisine doğru uzanan papillada son bulur. Her bir piramid arasında böbrek damarlarının parankime girip çıktığı Bertini kolonları bulunur. Pelvisin dış sınırı majör kaliks denilen açık ceplerle aşağı doğru uzanır ve her papillada tüplerden idrar toplayan minör kalikslere ayrılır. Kalikslerin, pelvisin ve üreterlerin duvarları idrarı mesaneye doğru ilerletebilen kasılabilir elemanları içermektedir.

#### **2.1.2 Böbreğin Embriyolojisi**

İnsanda pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olarak adlandırılan üç böbrek sisteminin birbiri ardına ortaya çıkışı ile böbrek sistemi gelişimini tamamlar. Nefrotom oluşumu, lümenlerin gelişmesi ve aortadan ayrılan dalların bu yapıların içlerine girmesiyle internal ve eksternal glomerüllerin oluşumu bu sistemin gelişiminde gözlemlenen basamaklardandır.

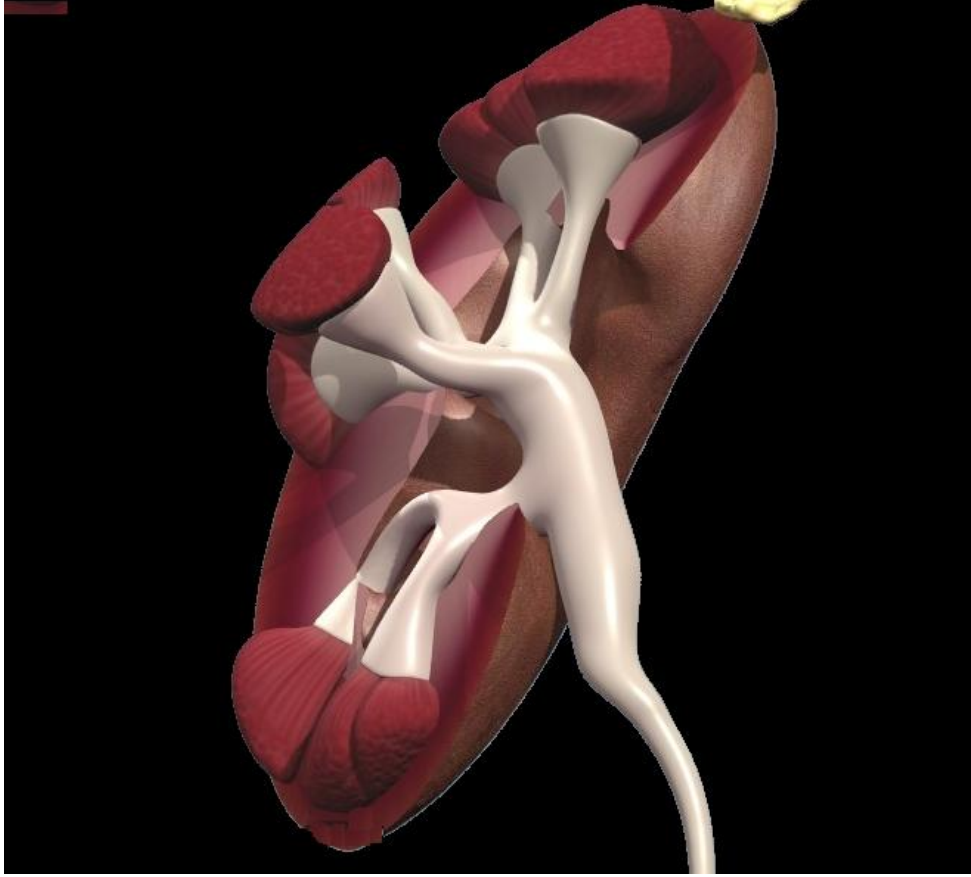
İdrar oluşumu fetal yaşam boyunca olmakta, oluşan idrar amniyotik sıvıya katılmakta, fetüs tarafından içilip barsaklarca emilmekte ve atıklar plasenta yoluyla anneye iletilmektedir. Doğumda böbrekler lobüle bir görünüme sahip olsalar da bu lobüle görünüm süt çocukluğu döneminde kaybolmakta olup yetişkin dönemde nadir de olsa devam edebilir. İnterstisyel doku artışı ve proksimal tubül ve Henle lupundaki

uzama ile doğum sonrası dönemde gözlemlenen böbrek boyut artışı ortaya çıkmaktadır (16,17). Bir diğer önemli nokta da doğumda böbreğin oluşumunun tamamlanmış olmasına karşın fonksiyonel olgunluk kazanmasının doğumdan sonra oluşudur.

En erken böbrek sistemi olan pronefroz bir çift kanal sistemi olup servikal bölgeden aşağıya uzanıp kloakaya açılır. İdrar yapımı olmayan bu sistem gestasyonun 4. haftasının sonunda tümüyle yok olur. Pronefrik sistemin yok olmaya başladığı dönemde mezonefrik sistem gelişmeye başlar ve 4. ile 8. haftalar arasında boşaltım sistemi olarak görev yapar. Mezonefrik tubüllerin ucunda Bowman kapsülü gelişir. Mezonefrik böbrek 8. haftada az da olsa idrar yapımına başlar. Mezonefrik sistem gelişmeye devam eder ve 8. haftanın sonuna doğru en büyük boyutlarına ulaşır. Metanefroz böbrek sisteminin son ve kalıcı evresidir. Gestasyonun 5. haftasında görülmeye başlayan metanefrik yapılar 9. hafta dolayında fonksiyon görmeye başlar. Mezonefrik kanalın kloakaya yakın yerinde bir çıkıntı şeklinde bulunan üreter tomurcuğundan toplayıcı sistem gelişirken bu sistemin metanefrik mezodermle buluşması ile bu büyüme daha da hızlanır ve diferansiyasyon ilerler. Sonuçta toplayıcı sistemin renal pelvis, majör kaliksler, minör kaliksler ve toplayıcı tubüller gibi elemanları gelişmiş olur. Diğer yandan gelişimi süren glomerül 36. hafta dolayında diferansiyasyonunu tamamlar (18,19).

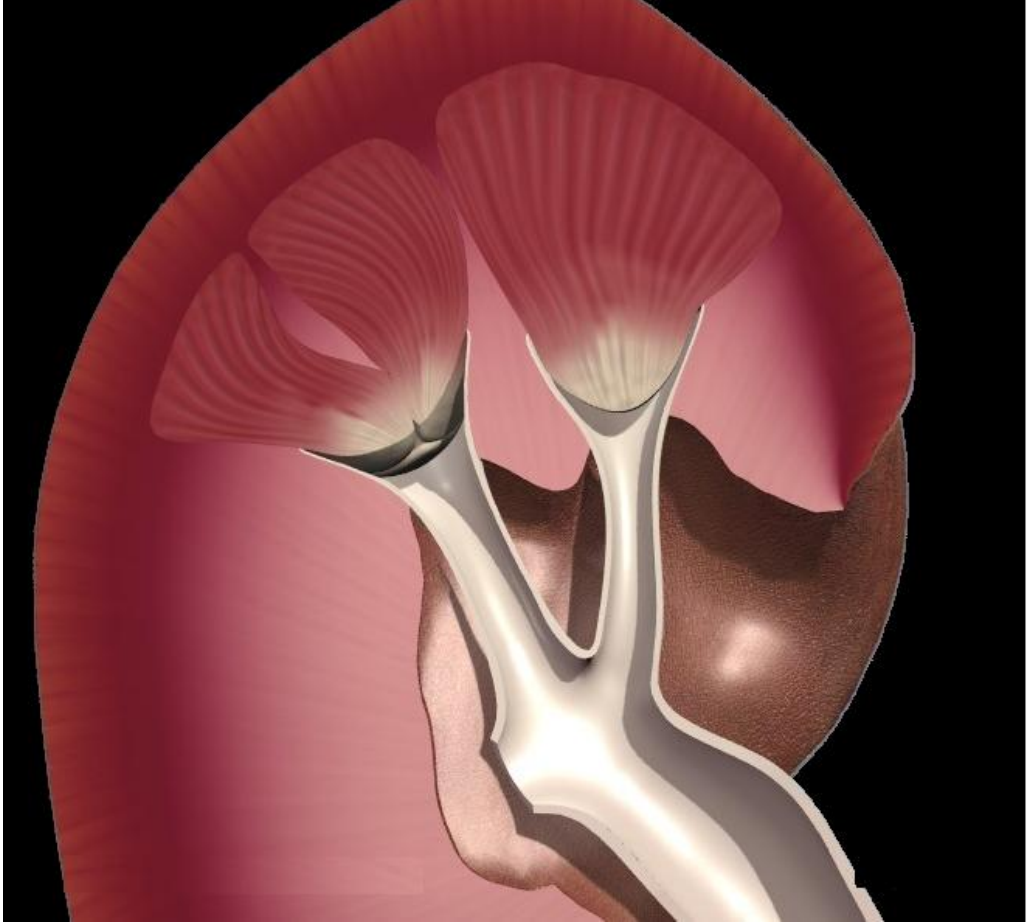
### **2.1.3 Böbreğin Histolojisi**

Yaklaşık 5-7 ml kapasiteli konik bir yapıda olan renal pelvis, 2-3 ana majör kalikse, bunlar da papillalarda sonlanan birçok minör kalikse ayrılır (Şekil 1) (20). Kaliks boyunları infundibulum olarak adlandırılır. Pelvis bazen tümüyle böbrek sinüsünün içindeyken (intrarenal) bazen de kalikslerin uzun olması nedeniyle tümüyle böbrek dışındadır (ekstrarenal) (16).



**Şekil 1:** Böbrek pelvisinin anatomik yapısı görülmektedir (20).

Böbrek parankimi, korteks ve medulla olmak üzere iki bölümünden oluşmaktadır (Şekil 2) (20). Medulla 8-18 adet, çizgili görünümlü piramitten oluşur. Piramidlerin tabanı kortekse bakar, tepeleri papilla adını alır ve minör kalikslere açılır. Papilla yüzeyine 7 ana kollektör kanal açılır (Bellini kanalları) ve bu görünüm nedeniyle area kribrosa adı verilir. Piramidler tabanlarından korteks içine doğru çizgiler uzatır (Stria medullaris kortisis-Ferrain uzantıları). Renal piramidlerin kesit yüzü, birbirine paralel seyreden Henle kolları, kollektör kanallar ve vaza rektalar nedeniyle çizgili görünümündedir (16).



**Şekil 2:** Böbreğin korteks ve medullasının makroskopik yapısı görülmektedir (20).

Nefron b6breğin en k6çük 6nitesi olup bir b6brekte yaklaşık 1.5 milyon kadar bulunmaktadır. Nefron, 0.2 mm 7aplı, tek tabaka epitelden yapılmış Bowman kaps6l6n6n i7ine invajine olmuş bir glomer6l yumağından oluşan renal korp6sk6l (Malpighi cismi) ile başlamaktadır. Korp6sk6lde arteriyollerin girip 7ıktığı vask6ler kutup ve proksimal tub6l6s6n başladığı 6riner kutup bulunmaktadır. Proksimal tub6l6s6 Henle kulpu sonrasında distal tub6l6s takip etmektedir. Distal tub6l6slerin a7ıldığı kolekt6r kanallar 7 ana kolekt6r kanala a7ılarak papillalardaki area kribrosada son bulur. Nefronlar histolojik olarak aynı yapıda olmasına rağmen kısa nefronlar kortekste bulunurken uzun nefronlar medullaya yakındır (16,17).

#### **2.1.4 Vask6larizasyon**

Yetmiş kg ağırlığında normal bir insanda her iki b6breğe giden kanın miktarı dakikada 1200 ml veya kalp debisinin %21'i kadardır. B6breğe gelen kanın b6y6k bir 7oğunluğunu renal korteks almaktadır. Renal arter hilum b6lgesinden b6brek veni ve 6reterler ile birlikte b6breğe girer ve interlober, arkuat ve interlobuler (radial arter) arterler ile afferent arteriyollere ayrılır (şekil 3) (20). Afferent arteriyoller, glomer6ler kapillerleri oluşturur. Her glomer6l kapillerinin distal ucu, b6brek tub6llerini 7evreleyen ve peritub6ler kapiller denilen ikinci bir kapiller ağı oluşturun afferent arteriyol6 oluşturmak i7in bir araya gelirler. Peritub6ler kapillerler arteriyoller damarlara paralel seyreden ven6z sistemin damarlarına boşalrlar ve bunlar da sırasıyla interlob6ler ven, arkuat ven, interlober ven ve en sonunda b6breği renal artere komşu olarak terkeden b6brek venini oluştururlar (16,17).





**Şekil 3:** Böbreğin vasküler dağılımı görülmektedir (20).

### 2.1.5 Fizyoloji

Böbrek hasarı, hastalık veya yaşlanma ile nefron sayısı giderek azalır. Kırk yaşından sonra işlev gören nefron sayısı her 10 yıl için %10 azalır. Her nefronun kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül ve filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü toplayıcı tubül olmak üzere iki ana bölümü vardır (21).

Glomerül, diğer kapiller ağlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek hidrostatik basınca (60 mmHg) sahip, dallanan ve anastomoz yapan kapiller bir ağdan oluşmuştur. Glomerüller kapillerler epitel hücreleri ile örtülmüştür ve tüm glomerüller Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerüller kapillerden filtre olan sıvı Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan proksimal tubül içine akar. Sıvı proksimal tubülden böbrek medullasının derinliklerine doğru inen Henle kıvrımına gider. Her kıvrımın bir inen bir de çıkan kolu vardır. Çıkan kolun distalinde, duvarında bir plak içeren kısma makula densa denir. Bu kısım nefron fonksiyonunun kontrolünde rol oynar. Sıvı makula densadan distal tubüle ulaşır. Distal tubülü birleştirici tubül ve kortikal toplayıcı tubül izler. Sıvı buradan kortikal toplayıcı kanala ulaşır. Toplam 8-10 adet kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek, medullada seyreden ve medüller toplayıcı kanal denilen daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar sonunda papillanın tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalır (21).

Böbreklerin süzme fonksiyonu, glomerüller filtrasyon, tubüler reabsorbsiyon ve sekresyonla gerçekleşir. İdrar oluşumu, proteinsiz fazla miktarda sıvının glomerüller kapillerden Bowman kapsülü içine filtrasyonu ile başlar. Proteinler hariç plazmadaki maddelerin çoğu serbestçe Bowman kapsülü içine filtre olduğu için, Bowman kapsülü içindeki glomerüller filtratta, bu maddelerin konsantrasyonları plazmadakine eşittir. Filtre olan sıvı Bowman kapsülünü terkedip tubüller boyunca ilerlerken içindeki spesifik solütlerin ve suyun geri emilerek kana geçmesi veya başka maddelerin peritübüler kapillerden tubül içine salgılanması nedeniyle değişikliğe uğrar (21-23).

Glomerüller filtrasyon hızı (GFR), kapiller membrana etki eden kolloid osmotik basınç ve hidrostatik basınç arasındaki denge ile kapillerin filtrasyon yapan yüzey ve geçirgenliğinin ölçütü olan kapiller filtrasyon sabiti tarafından tayin edilir. Normal yetişkin bir insanda GFR 125 ml/dakikadır (23,24). Glomerüller kapiller

membran; kapiller endoteli, bazal membran ve bazal membranın dış yüzeyini çevreleyen epitelyal hücre (podosit) tabakasından oluşmaktadır. Bu tabakalar birlikte filtrasyon bariyerini oluşturur. Glomerüler kapiller membrandan yüksek filtrasyon hızı kısmen membranın kendine has özelliklerine bağlıdır. Kapiller endotelyum binlerce por adı verilen küçük oyuk ile delinmiştir. Bu porlar, arasından su ve küçük solütlerin geçebileceği genişlikte mesafe bulunan kollajen ve proteoglikan fibril ağından yapıldığı için, bol miktarda ve küçük maddeleri filtre edebilir. Bazal membranın plazma proteinlerinin geçişini etkin bir şekilde önlemesinin bir sebebi, proteoglikanların güçlü negatif elektrik yüküne sahip olmalarıdır. Glomerüler membranın son kısmı glomerülün dış yüzünü döşeyen epitelyal hücreler olup bu hücreler kesintisiz değildir ve kapillerin dış yüzünü çevreleyen podositler vardır. Bu ayaklı çıkıntılar glomerüler filtratın geçtiği dar, por denen aralıklarla birbirinden ayrılmıştır. Her ne kadar epitelyal hücreler filtrata engel teşkil etseler de plazma proteinlerine esas direnci bazal membran oluşturuyor gibi görünmektedir (23,24).

#### **2.1.6 Fonksiyonları**

Böbreklerin idrar oluşturma ve endokrin fonksiyonları olmak üzere başlıca iki büyük görevi vardır. Böbrekler idrar oluşturma fonksiyonu ile şu görevleri yerine getirirler (21,24,25):

1. Metabolizma: Özellikle protein metabolizması sonrası oluşan üre, kreatin, ürit asit, fosfatlar ve sülfatlar gibi artıkların ve toksik maddelerin atılması,
2. Organizmada su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi,
3. Asit-baz dengesinin sağlanması,
4. Organizma için gereksiz yabancı maddelerin (çeşitli ilaçlar ve boyalı maddeler gibi) atılması.

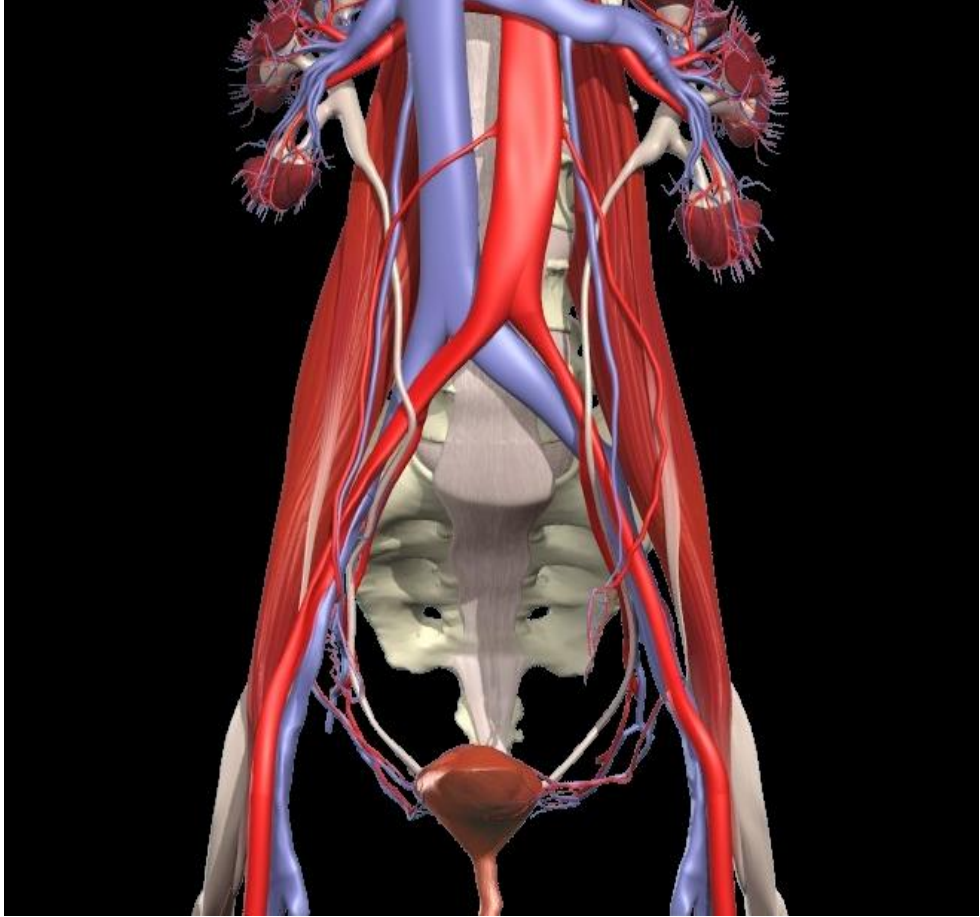
Böbreklerin bilinen başlıca endokrin fonksiyonları ise şunlardır (21,24,25):

1. Eritropoietin salgılanması,
2. Renin salgılanması,
3. Prostaglandinler,
4. Kallikrein-kinin sistemi.

## **2.2 ÜRETER**

### **2.2.1 Anatomi**

Böbrek kaliksleri intrarenal yerleşimli olup böbrek parankimi ile yakın ilişkidir. Minör kalikslerin sayısı 8 ile 12 arasında değişmekte ve uç kısımları piramidlerin uzantılarıyla iç içe girmektedir. Minör kaliksler birleşerek böbrek pelvisine boşalan major kaliksleri oluşturmaktadır. Major kalikslerin sayısı 2 ile 3 arasında değişmektedir. Böbrek pelvisi inferiomedialde incelererek üreteri oluşturur (Şekil 4) (20). Her bir üreter renal toplayıcı sistemin tubüler devamı olup; böbrekleri mesaneye bağlarlar. Erişkinlerde her bir üreter boyu bireyin boyu ile doğrudan ilişkili olmak üzere ortalama 22-30 cm uzunluğundadır. Üreterler ve renal toplayıcı sistem üretelyal hücreler ile döşenmiş olup epitelyum altında lamina propria denilen bağ dokusu tabakası bulunmaktadır. Bu iki tabaka üreter mukozasını oluşturur (26).



**Şekil 4:** Üreterin böbrekten çıktıktan sonra mesaneye kadar olan seyri görülmektedir (20).

Yukardan aşağıya doğru üreterler psoas kasının üstünden sakroiliak eklemlerin iç yanına geçip dış yanda seyrederek iskiyal çıkıntılarının yanından ilerler ve içyana dönerek mesane tabanından içeriye girerler. Kadınlarda uterin arterler jukstavezikal üreter segmenti ile yakın komşuluk gösterirler ve üreterler posterior peritonla örtülü olup jukstavezikal kısımları retroperitoneal yağ dokusu içindedir. Vaz deferensler inguinal halkayı geçerken üreterlerin ön yüzündeki lateral pelvik duvar üzerinden seyrederken seminal veziküllerle birleşmeden ve prostat tabanını delip ejakülatuar kanalları oluşturmadan önce üreterlerin iç yanında lokalizedirler (26).

### **2.2.2 Embriyoloji**

Gestasyonun 4. haftasında distal mezonefrik kanaldan gelişen üreter tomurcuğu, metanefrik blastem ile etkileşerek dallanır ve bundan sonra kaliksleri, pelvisi ve üreteri oluşturur. Üreter tomurcuğunun distalinde kalan mezonefrik kanal segmentine ana boşaltım kanalı denir. Bu kanal gelişmekte olan mesaneyle birleşerek trigonun bir parçasını oluşturur. Üreter tomurcuğunun başlama noktası mesanede üreter orifisini oluşturur. Bu üreter orifisleri ortak boşaltım kanalı mesaneyle birleştikten sonra mesane içinde kranial ve lateral yönde ilerler (27).

### **2.2.3 Histoloji**

Üreteral duvar içten dışa doğru sırasıyla mukoza (tunika mukoza), lamina propria, musküler tabaka (tunika muskularis), kan damarları ve lenfatik pleksuslardan zengin adventisya tabakası olmak üzere katlara ayrılmaktadır. Kollajen liflerinden oluşan adventisya tabakasında kan damarları ve sinirler longitudinal olarak seyretmektedir. Musküler tabakada kas dokusu, içte longitudinal seyrederken, dışta ise sirküler ve oblik lifler olmak üzere ikiye ayrılır. Sirküler lifler papilla çevresinde belirgin olmakla birlikte mesane giriminde, gerçek bir sfinkter oluşturmaz. Longitudinal lifler ise intramural üreterde belirgindir. Üreteral idrar akımı bu kasların aktif kasılması sonucu oluşan peristaltik hareketle olur ve böylece idrar bolusu renal pelvisten distale doğru mesaneye taşınır (28).

Böbrek pelvisindeki idrar, düz kasta gerilme yaratarak peristaltizmin başlamasını sağlar. Bu nedenle peristaltizm ve idrar taşınmasında otonomik sinir stimülasyonuna gerek yoktur (28).

### **2.2.4 Vaskülarizasyon**

Üreterin arteryel kan dolaşımı çok zengindir ve tüm üreter boyunca zengin anastomozlar bulunmaktadır. Üreter duvarındaki arteryel beslenmeyi periüreteral arter pleksusu ve subperitoneal arterler sağlamaktadırlar. Böbrek kaliksleri ile pelvis ve üreterin proksimal bölümü renal arterden beslenirken orta bölümleri internal spermatik-ovaryan arterden beslenir. Üreterin distal kısmı ise ana iliak, internal iliak (hipogastrik) ve vezikal arterden dallar alır (26).

Abdominal üreteri besleyen arterler (26):

1. Renal arter,
2. Abdominal aorta,
3. Common iliak arter,
4. Gonadal arter olarak bilinmektedir.

### **2.2.5. Fizyoloji**

Üreterlerin temel görevi idrarın böbreklerden mesaneye taşınmasıdır. Normal şartlarda, üreteral peristaltizm üriner toplayıcı sistemin proksimal kısmında bulunan pacemaker noktalarından çıkan elektriksel aktivite sonucu oluşur. Oluşan elektrik sinyali distale doğru iletilirken peristaltizmin mekanik hareketine neden olur. Bunun sonucunda üreter kasılarak idrar bolusunun distale doğru mesaneye iletilmesi gerçekleşir. İdrar ile dolmaya başlayan renal pelvis içinde basıncın artmasıyla idrar, içi boş ve lümeni kapalı durumda bulunan üreter üst bölümüne atılır. Bu andan itibaren üreter içi basınç artmaya başlar. Üreteropelvik bileşke kapalı olduğundan üreter içi basınç böbreğe yansımaz. Üreterin en üst bölümünden başlayan kontraksiyon dalgası idrarı bir alt üreter segmentine iletir. İdrarın etkili bir biçimde ilerletilebilmesi için kontraksiyon dalgasının tüm üreterin etrafını sarması gereklidir (29-31). İstirahat halindeki üreter içi basınç 0-5 cmH<sub>2</sub>O olup kontraksiyon esnasında bu basınç 20-80 cmH<sub>2</sub>O arasında değişir ve kontraksiyon sayısı dakikada 2 ile 8 kadardır (32). Normal akım hızlarında üreterde taşınan idrar miktarı üreterin maksimum taşıma miktarından çok daha azdır. Artan idrar akımıyla birlikte üreterin ilk cevabı peristaltik hareketini arttırması şeklindedir. Maksimal sıklığa ulaşıldığında ise idrar taşınmasındaki artış idrar yükünün hacminin arttırılması ile sağlanır. Üreter distalde oblik olarak trigona girerek mesane epiteli altında birkaç santimetre uzanır ve mesanedeki basınç altında bulduklarından, idrarın çıkarılması sırasında bu

basıncın yükselmesiyle idrarın geriye akışı önlenir. Üreterler ağrı liflerinden zengin olması nedeni ile obstrüksiyon yapabilecek herhangi bir sebepten dolayı obstrüksiyon olduğu zaman, şiddetli kasılmayla beraber ağrı da meydana gelir. Ağrı uyarıları böbreklerde de sempatik refleks oluşturarak böbrek arteriyollerinin daralmasına ve böylece böbrekten idrar akışının da azalmasına yol açarlar ki bu etkiye ureterorenal refleks adı verilir (31,33).

### **Üreter Obstrüksiyonunun Patofizyolojisi**

Yaşamın tüm dönemlerinde farklı nedenlere bağlı olarak görülebilen bir patoloji olan obstrüktif nefropati obstrüksiyonun tek taraflı veya iki taraflı olması, akut ya da kronik olması ve birlikte eşlik eden patolojiye göre klinik farklılık gösterebilir (1,2). Obstrüktif üropati üriner traktın herhangi bir seviyesinde fonksiyonel veya anatomik obstrüksiyon olarak tanımlanırken, obstrüktif nefropati bunun sonucu ortaya çıkan böbrek anatomik veya fonksiyonel hasarı olarak tanımlanmaktadır (5).

Obstrüksiyonun prevalansına bakıldığında değişik yaş gruplarında otopsi serilerinde hidronefroz %3.1 olarak saptanmıştır. Yirmi yaş altında daha az gözlenirken özellikle kadınlarda 20-60 yaş aralığında sık saptanmıştır (34). Erkeklerde 60 yaş sonrası özellikle alt üriner sistem obstrüksiyonuna bağlı olarak artış gözlemlenmiştir (34) (Tablo 1).



**Tablo 1:** Üriner obstrüksiyonun seviyesine göre etyolojik faktörler görülmektedir.

<b>Böbrek</b>	
Konjenital	Polikistik böbrek
	Renal kist
	Üreteropelvik bileşkede fibröz obstrüksiyon
	Peripelvik kist
	Üreteropelvik bileşkeye aberan damar basısı
Neoplastik	Wilms' tümörü
	Renal hücreli karsinom
	Renal pelvisin ürotelyal hücreli kanseri
	Multipl myelom
İnflamatuvar	Tüberküloz
	Echinococcus enfeksiyonu
Metabolik	Taş
Diğer	Fibrotik papilla
	Travma
	Renal arter anevrizması
<b>Üreter</b>	
Konjenital	Darlık
	Üreterosel
	Vezikoüreteral reflü
	Üreteral valv
	Ektopik böbrek
	Retrokaval üreter
	Prune-Belly sendromu
Neoplastik	Üreterin primer karsinomu
	Metastatik karsinom
İnflamatuvar	Tüberküloz
	Şiztozomiazis
	Apse

	Üreteritis sistika
	Endometriozis
Diğer	Retroperitoneal fibrozis
	Pelvik lipomatozis
	Aort anevrizması
	Radyoterapi
	Lenfosel
	Travma
	Ürinom
	Gebelik
<b>Mesane ve üretra</b>	
Konjenital	Posterior üretral valv
	Fimozis
	Üretral darlık
	Hipospadias ve epispadias
	Hidrokolpos
Neoplastik	Mesane karsinomu
	Prostat karsinomu
	Üretra karsinomu
	Penis karsinomu
İnflamatuvar	Prostatit
	Paraüretral apse
Diğer	Benign prostat hiperplazisi
	Nörojen mesane

Üriner sistem obstrüksiyonu yaş gruplarına göre farklı etyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Buna göre çocukluk yaş grubunda valvler sık görülürken erişkin dönemde de taşlar sık görülmektedir. İleri yaş erkeklerde özellikle benign prostat hiperplazisi (BPH), kadınlarda ise tümör basısına bağlı üreteral obstrüksiyon ortaya çıkabilmektedir. Bu etyolojik faktörler içerisinde taşlar, infeksiyon ya da üreteral cerrahi girişimlere bağlı oluşan darlıklar, abdominal bölgeyi içine alan operasyonlar (sezaryan, kolon rezeksiyonu, histerektomi), radyoterapi ile tümör basılarına bağlı olarak üreterlerde tek taraflı inkomplet obstrüksiyon söz konusu olabilmektedir (34). Bu obstrüksiyonların patofizyolojisinin bilinmesi tedavide daha etkili yaklaşımların geliştirilmesini sağlayacaktır.

### **Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonları**

Üriner sistemin herhangi bir lokalizasyonunda obstrüksiyonun olması obstrüksiyonun proksimalde volüm ve basınç artışı ile başlayıp renal kan akımında azalma ile devam eden hücrel atrofi ve nekrozla sonuçlanır. Bunun sonucu olarak ilerleyen dilatasyon ve böbrek harabiyeti hidronefrozu oluşturur (34). Üreter yaralanmalarının %75'ini iyatrojenik, %18'ini künt travma ve sadece %7'sini penetran yaralanmalar oluşturmaktadır. İyatrojenik yaralanmalar da kendi içerisinde incelendiğinde jinekolojik operasyonların %71, batin içi girişimlerin (genel cerrahi) %15 ve ürolojik girişimlerin ise %14 üreter yaralanmalara sebep olduğu görülmüştür (35). Bununla ilişkili olarak Tazegül ve ark. (36)'ı histerektomi uygulanan 853 hastalık serilerinde %0.37 oranında üreter yaralanması bildirmişlerdir. Buna karşın Erdemoğlu ve ark. (37)'ı 52 hastayı içeren acil histerektomi serilerinde sadece 1 hastada üreter travması bildirmişlerdir. Ribeiro ve ark. (38)'ı ise 118 vakalık laparoskopik histerektomi serilerinde %3.4 oranında obstrüksiyona sebep olan üreter travması olduğunu bildirmişlerdir. Abdominoperineal kolon rezeksiyonlarında üreter yaralanma insidansı %0.3-5.7 olarak bildirilmektedir (35).

### **Patofizyoloji**

Normal idrar akımı, glomerüllerdeki hidrostatik basınç ve üreteral peristaltizme bağlı olarak gerçekleşmektedir. Uzamış obstrüksiyonlarda üreteral kas tabakasının kontraksiyonu ve uyumu bozulduğundan yüksek intraluminal basınçlar üst sisteme

yansır ve proksimalde dilatasyona neden olur. Obstrüksiyonun sebat etmesi durumunda kas dokusunun yerini kollajen ve elastik lifler nedeni ile myojenik impuls ve peristaltik aktivite bozulur (5). Üreterde distale doğru olan peristaltizm obstrüksiyonun lokalizasyonunda retrograt peristaltizm olarak zamanla kas dokusunda gerginlik ve iskemik bir hal almasına ve atoni gelişmesine neden olmaktadır. Obstrüksiyon kronik ve inkomplet seyirli olduğunda üreter uzar ve kıvrımlar meydana gelerek dekompanse döneme girer (5). Obstrüksiyon devam ettiğinde böbrek ve renal pelvisin anatomik yapısı önem kazanır. Renal pelvis yapısı küçük olan veya intrarenal pelvisli böbreklerde daha çabuk yüksek intrapelvik basınçlar oluşurken, büyük ya da ekstrarenal pelvisli böbreklerde basınç daha geç yükselir ve daha uzun süre böbrek fonksiyonu korunur. Dilatasyonun ilerlemesi ve dengeye erişip stabil hal alması aşağıda belirtilen bir çok fizyolojik faktöre bağlıdır (5,35);

1. İdrar miktarı ve akım hızı,
2. Obstrüksiyonun komplet ya da inkomplet oluşu,
3. Pelvisin anatomik konumu,
4. Glomerüller ve tubüler fonksiyon,
5. Renal pelvisin kompliansı.

Yüksek basınç ile akut obstrüksiyonda ilk bir kaç gün içinde pelvis ve kalikslerde dilatasyon, papillalarda yassılaşma ve fornikslerde yırtılmalar meydana gelir. Bulgular özellikle böbreğin üst ve alt polündeki papillalardaki Bertini kolonlarının açıldığı yerde daha belirgindir. Sonraki dönemde geri basıncın artması ile distal nefron ve kollektör kanallarda da dilatasyon kendini gösterir. Obstrüksiyonun 7. gününde dilate kollektör kanallarda başlayan nekroz ve atrofi, 28. günde medüller kalınlığının %50'sinin kaybı ve 8. haftada ise parankimin 1 cm'ye kadar incilmesiyle sonuçlanır. İlk dönemde perirenal ve peirüreteral ödem nedeni ile böbrek ağırlığı artarken doku atrofisi ile giderek azalır (5,26,35).

### **Obstrüksiyonda Koruyucu Mekanizmalar**

Akut komplet obstrüksiyonda idrar yapımını sağlamaya yönelik aşağıda belirtilen 3 koruyucu mekanizma bulunmaktadır (5,26,35).

1. Periintertisyel reflü: Pelvik basıncın artması sonucu yırtılmış papilla ve fornikslerden böbrek sinüsü ve perirenal alana geçen idrar venöz ve lenfatik yollar ile ortamdaki uzaklaştırılır.
2. Piyelolenfatik reflü: İdrar renal pelvisten lenfatiklere taşınır.
3. Piyelovenöz reflü: İdrar direkt venalar vasıtasıyla taşınır. Ancak bu en az etkili olan mekanizmadır.

### **Ostrüksiyonda Renal Kan Akımı ve Hormonal Etkileşim**

Üreteral ostrüksiyona sekonder olarak artan intratübüler basınç sonuçta net hidrostatik filtrasyon basıncını düşürür ve bunun sonucu olarak renal kan akımına bağlı filtrasyon basıncı 15-20 mmHg'ya kadar düşer. Bu dönemde, ultrafiltratın tubüler transit zamanının uzaması ile tubüler reabsorpsiyon ve de özellikle Na<sup>+</sup> ve su reabsorpsiyonu ileri derecede artar. Glomerüler filtrasyonun ilk 4 saatte %52'ye, 24 saatte %4'e ve 48 saatte de %2'ye düştüğü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (5,26,35,39).

Proksimal ve distal tubüllerde basınç iki katına ulaştığında kreatinin, mannitol ve sukroza karşı bu kısımlar geçirgen hale gelir. Kortikal kollektör kanallarda da zamanla ADH'ya karşı rezistans gelişmesi ile üriner dilüsyon haricindeki tüm renal fonksiyonlar bozulur. Afferent ve efferent arteriyolde meydana gelen vazokonstrüksiyon da nefron çevresindeki kan akımını düşürerek GFR'nin azalmasında etkili olur. GFR'deki azalma renal kan akımına oranla akut ostrüksiyonda daha fazladır. Bu durum net hidrostatik basınç ve muhtemelen filtrasyonun oluştuğu total yüzeyin azalması nedeni olarak açıklanabilmektedir. İntratübüler basınç arttıkça azalan GFR ile ultrafiltratın tubüllerden geçiş süresi uzar ve reabsorpsiyon giderek artar. GFR ve kan akımındaki azalma ile oluşan iskemi sonucunda renal hasar kalıcı hale gelir ve kronik böbrek yetmezliği gelişir (5,26,35,39,40).

### **Obstrüksiyonda Histopatoloji**

Obstrüksiyondan 7 gün sonra dilate olan kollektör kanallarda atrofi ve nekroz başlar ve ostrüksiyonun devamında 14. günde distal tubüllerde dilatasyon ve proksimal tubüllerde atrofi gözlenir. Obstrüksiyonun birinci ayında korteksin incilmesi ile medüller kalınlık %50 oranında azalırken, ikinci ayda parankim yalnızca primer bağ

dokusu ve küçük oval glomerülleri içermektedir. Yaklaşık 5-6 aydan sonra ise glomerüllere rastlanmakla beraber fonksiyonel özellikleri bulunmamaktadır (5,26,35,39,40).

### **Tek Taraflı Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonun Renal Hasar Mekanizmaları**

DeneySEL çalışmaların sonunda tek taraflı inkomplet üriner obstrüksiyonu takiben renal büyümenin %60 ve glomerül sayısının da %50 azaldığı gösterilmiştir. Makrofajlar tarafından salgılanan bazı inflamatuvar mediatörler inhibitörlerin salınımını uyararak intertisyal fibrozisi tetiklemesine karşın bazıları ise renal koruyucu rol üstlenmektedirler. Renin-anjiyotensin sistemi yine inflamatuvar cevapta monosit birikimi ve transforming büyüme faktörü- $\alpha$ 'nın (TGF- $\alpha$ ) artmasına neden olur. Tek taraflı obstrüksiyonlarda böbrekte tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), FAS ligand ve kaspaz aktivitesinin arttığı, katalaz aktivitesinin ise azaldığı gösterilmiştir. Bu mediatörlerinde böbrekte ROS'nin artmasına neden olarak tübüler apoptozisi indüklediği düşünülmektedir. Ancak tübüler apoptozisi başlatan ilk uyarının tübüler hücrelerin mekanik gerilmesiyle ortaya çıktığı deneySEL çalışmalarda gösterilmiştir (5,26,35,39-41).

### **Üriner Obstrüksiyonun Kliniği**

Obstrüktif nefropati obstrüksiyonun tek taraflı veya iki taraflı olması, akut veya kronik olması ve birlikte eşlik eden patolojiye göre kliniği farklılık gösterebilir. Bilateral komplet obstrüksiyonlu olgular akut böbrek yetmezliği ve anüri ile başvurmakla beraber inkomplet obstrüksiyonlu olgular poliüri veya oligüriden poliüriye değişebilen farklı klinik tablolar gösterir. Ağrı toplayıcı sistemin veya böbrek kapsülünün gerilmesine bağlı olarak distansiyonun şiddeti ile orantılı olarak ortaya çıkar. Obstrüksiyon, ağrı dışında bazen de tedaviye dirençli üriner infeksiyonlar ve açıklanamayan akut veya kronik böbrek yetmezlikleri ile kendini gösterebilir (1,5,34,42).

Kronik üriner obstrüksiyonlar yavaş seyri nedeni ile semptom vermeden böbrek yetmezliği ile kendini gösterebilmekle birlikte böbrek fonksiyonları sınırda olan hastalarda ise obstrüksiyon varlığı kronik böbrek yetmezliğinin gelişimini

hızlandırabilmektedir. Üriner sistem obstrüksiyonlarında spesifik olmayan hematüri daha çok üriner sistem taş hastalığı ve üriner sistem tümörlerinde öncelikli bulgulardandır. Kronik inkomplet obstrüksiyonların ileri dönemlerinde gelişen hidronefroza bağlı abdominal veya lomber kitle oluşabilir. Obstrüktif üropatilerde anormal renin salınımına ve  $\text{Na}^+$  reabsorbsiyonuna bağlı artan ekstrasellüler sıvı volümü ile hipertansiyon gelişir. Polisitemi ise artmış eritropoietine bağlı olarak görülmekle beraber nadirdir (1,5,34,42).

### **İskemi – Reperfüzyon Hasarı**

Böbreğe gelen kan akımının böbrek transplantasyonu, şok ve kardiovasküler cerrahi ile parsiyel nefrektomi ya da üreteral obstrüksiyonun neden olduğu vazokonstrüksiyon gibi çeşitli nedenlerle yetersiz hale gelmesine veya durmasına iskemi denir. İskemi sonucunda doku hipokside kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar (43). İskeminin uzun sürmesi sonucunda hücrelerin bütünlüğü kaybolabileceği gibi hücresel ölüm de meydana gelebilmektedir. Reperfüzyon ise dokuda kanlanmanın yeniden başlamasıdır. İskemik bir dokuda kan akımının yeniden başlaması durumunda özellikle dokuya gelip yerleşen polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından salınan ROS dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar. Bu olaya reperfüzyona bağlı doku hasarı denir (43). Hücreler oksidatif hasarı önleyen, yok eden ya da kısmen azaltan mekanizmalara sahiptir. İskemi – reperfüzyon hasarında amaç, doku hasarına yol açan olayın etkisiyle tetiklenen oksidatif stres benzeri biyokimyasal mekanizmaları antioksidanlar gibi eksternal yolla verilen maddelerle bir ya da birkaç basamakta engelleyerek organizmaya yardımcı olmaktır (44). İskeminin süresine ve şiddetine bağlı olarak iki türlü hücresel zedelenme ortaya çıkmaktadır;

Geri dönüşlü hasar: İskeminin ilk zarar verdiği yer, hücrenin aerobik solunumudur. Oluşan hipoksi mitokondrideki oksidatif fosforilasyonu engeller. Adenozin trifosfat (ATP) oluşumu yavaşlar ve durur. Adenozin trifosfat kaybı hücre içinde çeşitli sistemleri yaygın olarak etkiler. Özellikle hücre zarının quabain duyarlı ATP aktivitesinin azalması zarda aktif  $\text{Na}^+$  pompasının yetersizliğine yol açarak hücre içi  $\text{Na}^+$  birikimi ve hücreden  $\text{K}^+$ 'un dışarı atılımına yol açar. Solit materyalin birikimine izoozmotik su birikimi eşlik ederek akut hücresel şişme oluşur (43). İskeminin ilk dakikalarında aşırı stimüle olan glikolitik yol, ortamda sitrat, laktat,

nikotin amid adenin dinükleotid (NADH) birikimi ve doku asidozunun gelişmesiyle inhibe olur. İskemik dokuda var olan oksijen ise oksidatif fosforilasyonu desteklemek için yetersiz kalır ve glikoliz sonucu oluşan piruvatın Krebs siklusuna değilde laktata dönüşü gerçekleşir. Böylece glikojenden ATP oluşumu ile hücre enerji kaynakları korunur. Glikojenin hızla azaldığı histolojik olarak Peryodik Asit Shift (PAS) ile boyamada görülebilir. Glikoliz, laktik asit ve fosfat türevlerinden hidroliz sonucu oluşan inorganik fosfat birikimine neden olur. Sonuçta hücre içi pH düşer ve asidoz gözlenir. Sonraki safhada granüllü endoplazmik retikulumlardan (GER) ribozomlar ayrılır ve polizomları monozomlara parçalanır. Eğer hipoksi devam ederse, zar geçirgenliği artar ve mitokondri fonksiyonları azalır. Hücre yüzeyinde tomurcuklanmalar oluşur. Sitoplazmada ya da dışında organel zarları gibi plazmadan köken alan, konsantrik laminalı myelin figürler şekillenir. Bu sırada mitokondriyer normal, şişmiş ya da yoğunlaşmış GER genişlemiş ve tüm hücre belirgin olarak şişmiştir. Tüm bu bozukluklar oksijen verilince geri dönebilmektedir. Buna rağmen iskemi sürerse, geri dönüşsüz zedelenme oluşur (45).

Geri dönüşsüz hasar: Geri dönüşsüz zedelenme sonucu yapısal olarak mitokondri ve kristalarında aşırı vakuolizasyon, plazma zarında aşırı zedelenme ve lizozomlarda şişme gözlemlenir. İskemik alan yeniden beslense dahi hücre içi yoğun kalsiyum birikimi ile birlikte (46).

Amorf kalsiyumdan zengin yapılar mitokondri matriksinde gelişir. Mitokondride geri dönüşsüz zedelenmelerin erken bulguları 30-40 dakika sonra görülebilir. Proteinler, temel koenzimler ve ribonükleik asitler (RNA) aşırı geçirgen zarlardan sürekli kaybedilir. Hücreler, hücre içi yüksek enerjili fosfatın yapımında kullanılacak ATP'nin yeniden oluşumu için yaşamsal önemi olan metabolitlerini de kaybederler. pH'nın düşmesi lizozom zarlarının zedelenmesiyle enzimlerinin sitoplazmaya geçerek, asit hidrolazların aktifleşmesiyle sitoplazmik ve çekirdek yapıların sindirimine neden olur. Hücre ölümünü izleyerek, hücre organelleri devamlı parçalanır ve hücreyel enzimler hücre dışı mesafeye sızarlar. Sonuçta ölü hücreler myelin oluşumlar ve fosfolipidden oluşan büyük kitlelere dönüşürler. Bunlar daha sonra diğer hücreler tarafından fagosite edilirler veya yağ asitlerine parçalanırlar. Bu yağ asitlerinin kalsifikasyonu ile kalsiyum sabunları oluşur (46).



Hücre içine kalsiyum girişiyle kalsiyumdaki net artış hücrenin iyonik dengesini bozar. Bundan sonra kalsiyum mitokondri içine sızmaya başlar. Mitokondrinin kalsiyumla yüklenmesi sonucu hücre membranındaki proteazlar ve fosfolipazlar aktive olur. Fosfolipazların aktivasyonu, serbest yağ asidi ve lizofosfolipidlerin salınımına bağlı olarak hücre membranında toksik etkiler oluşur. Bu etkilerin yanında araşidonik asit metabolizması başlatılarak, reperfüzyon sırasında sitotoksik ürünler üretilir. Proteazların aktivasyonu, hücre iskeletinin parçalanmasına neden olur. Enzim sisteminde değişmeler meydana gelirken yine reperfüzyon esnasında ROS'nin oluşumu gerçekleşir ve hatta artar. İskemi sırasında oluşan hasarların, reperfüzyon hasarları için başlangıç teşkil ettiği saptanmıştır (47).

Reperfüzyon hasarının bilinen en az üç bileşeni mevcut olup bunlar mikrovasküler hasar, hücre nekrozu ve hemorajidir. İskemiye maruz kalan her organda reperfüzyon hasarı oluşur, iskemi sırasında biyokimyasal olayların oluşumuyla kendini gösterir ve sonuçta süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi ROS'nin yanında kalsiyum artar ve sarkolemmal fosfolipidlerin kaybı meydana gelir (48).

Reperfüzyon hasarında en önemli rolü PMNL oynar. İskemik dokuya gelen ve yerleşen PMNL hücreye birçok yoldan etki ederek iskemik dokuyu yok ederler. Polimorfonükleer hücreler, endotel lökosit adezyon molekülü (ELAM-1), intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve L-selektin gibi adezyon moleküllerine tutunarak iskemik dokuya yerleşirler (49). Bu hücreler, iskemik dokuyu hem oksidatif (oksijen radikalleri) hem de oksidatif olmayan yolla tahrip ederler. Nötrofil granülleri, vasküler yaralanmaya neden olabilen birçok hidrolitik enzim ve antimikrobiyal polipeptid içerirler (50).

İskemik dokudaki, polimorfonükleer hücre bağımlı yıkımda ayrıca fosfolipaz ürünleri tromboksan-A<sub>2</sub>, prostoglandin E<sub>2</sub>, lökotrien C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, B<sub>4</sub> ve platelet agregasyonu edici faktör (PAF) üretilir. Bunlar da çeşitli yollardan doku hasarını artırır (50,51).

### **Böbrek İskemi – Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi**

Renal iskemiden sonra oluşan intrarenal vazokonstriksiyon ve tubül disfonksiyonu; azalmış GFR'nin iki majör mekanizması olarak tanımlanmıştır. Tubül obstrüksiyonu ve glomerüler filtratın ilerleyici geriye doğru sızıntısı GFR'yi düşürür. Dış medullada yerleşmiş olan proksimal tubülün pars rektası ve daha az derecede

olmak üzere Henle kulbunun çıkan kolu iskemik hasara en hassas nefron segmentidir. Bunun sebebi belki de aktif solüt transportu için yüksek ATP ihtiyacı göstermesi ve dış medullanın böbreğin diğer bölgelerinden daha hipoksik olmasıdır (52). Reperfüzyon sırasında, korteks ve papillada oksijen oranı düzelmiş iken, dış medulla tamamen hipoksik kalır. İntrarenal vazokonstriksiyon ve dış medulla hipoperfüzyonundan sorumlu mediatörün endotelin olduğu saptanmıştır (53).

### **Hücre İçi Kalsiyum Artışı**

İskemi sırasında ilk olarak membran potansiyeli azalır ve hücre membran permeabilitesi artar (54). Bu durum da kalsiyum hücre içine girer (55). Kalsiyum voltaj ya da reseptör bağımlı kanallardan  $\text{Na}^+$  veya  $\text{H}^+$  iyonu ile değişerek geçer veya hasarlı hücre membranından direkt olarak geçer (56,57). Normalde kalsiyumun %10'u hücre membranına bağlı, %60-70'i intrasellüler organellerde ve %10-20'si de sitozolde serbest olarak bulunur. Biyolojik olarak aktif form serbest kalsiyumdur (58). İskemi sonucunda kalsiyum hücre içinde yeniden dağılır ve hücrede kalsiyum birikimi gözlenir. Hücre içi kalsiyumun artması sonucu mitokondriyel solunum fonksiyonunu bozulur ve ATP azalır. Hücre içi yüksek fosfatlı enerji kaynaklarının azalması ile aktif transport mekanizmalarını hasarlar ve sonuçta hücre içi kalsiyum daha da artar ve artmış permeabilite sonucu membran fosfolipazları aktive olur (59). Kalmodulin kalsiyumun regülatör proteindir ve fosfolipaz aktivitesini de kontrol eder. Kalmodulin metabolizması iskemi sırasında değişebilir (60). Kalsiyum sitozolik serbest yağ asitlerini artırır ve serbest yağ asitleri hücre membranında deterjan etkisi gösterir. Ayrıca kalsiyum aktin ve mikrotübül destrüksiyonu sonucu organellerinin hücresel yapısını bozar (61,62). Oluşan serbest radikaller ve kalsiyum ile birlikte hücre lipidleri hücre membranını yıkar. Ayrıca hücre içi enzimlerinin fonksiyonlarını bozar (63). NADPH'nin NADP'ye oksidasyonu sırasında serbest oksijen radikalleri oluşur. Bunlar hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), hidroksil (OH) ve diğerleridir. Normal şartlarda oluşan serbest radikaller de hücreye zararlı olmasına rağmen glutatyon peroksidaz enzimi ile etkileri önlenmektedir. Ancak limitli oksijen varlığında ROS'un yapımı belirgin olarak artar. Serbest radikaller lipid peroksidasyonuna ve kalsiyum ise mitokondriyal disfonksiyona neden olur (64).

## Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri; dış yörüngesinde tek sayıda serbest elektron bulunan, kimyasal olarak reaktif atom veya moleküllerdir. Organizmada “süperoksit” ve “hidroksil” gibi serbest radikallerin yanında, “hidrojen peroksit” ve “hipokloröz asit” gibi radikal olmayan ancak serbest radikal oluşturma potansiyeli bulunan zararlı oksijen türevleri de oluşabilmektedir (65,66). Serbest oksijen radikalleri, aerobik canlılarda belirli oranlarda oluşmaktadır. Fagositik hücrelerin yabancı mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmalarında önemli rol oynarlar. Serbest radikaller, paylaşılmamış elektronlarından dolayı, protein, karbonhidrat ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek bu moleküllerin oksidatif hasarına neden olurlar (67). Serbest oksijen radikallerinin, hücre bileşenleri ile oluşturdukları reaksiyonlar şunlardır:

**Proteinler:** Serbest radikaller, aminoasitler ile reaksiyona girerek protein yapısındaki enzimlerin spesifik aktivitelerini ortadan kaldırırlar. Protein bağlanma ve enzim aktivitelerinde farklılaşma ortaya çıkan hücrede fonksiyonel bozukluklar oluşturur (68).

**Karbonhidratlar:** Serbest radikaller, polisakkarit polimerizasyonunda artışa neden olurlar. Glukoz gibi monosakkaritlerin oto-oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, diğer peroksitler ve oksialdehitler oluşur. Böylece moleküler yapı bozularak işlevini kaybeder (67).

**Nükleik Asitler:** Serbest radikaller, DNA zincirinde kırılmalar meydana getirirler ve DNA hasarı sonrası aktive olan ‘polimeraz’ enzimi ile reaksiyona girerek DNA’nın onarımına engel olurlar (69).

**Lipidler:** ROS, hücre membranlarındaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Oksidatif hasarın temel etki mekanizması bu şekildedir (70,71).

İskemi-reperfüzyon hasarı sonucunda; serbest oksijen radikalleri aracılığı ile oluşan lipid peroksidasyonunun hücre membranı için önemli yıkıcı etkilerinin olduğuna inanılmaktadır. Normal yapısını kaybeden poliansatüre yağ asitleri membran bütünlüğünü bozmaktadır. Lipid peroksidasyonu; hücre membranının akışkanlığının ve geçirgenliğinin değişimine neden olur. Sonuçta membran proteinleri de degrade olur ve tüm bu süreç reperfüzyon hasarı sonucunda oluşan

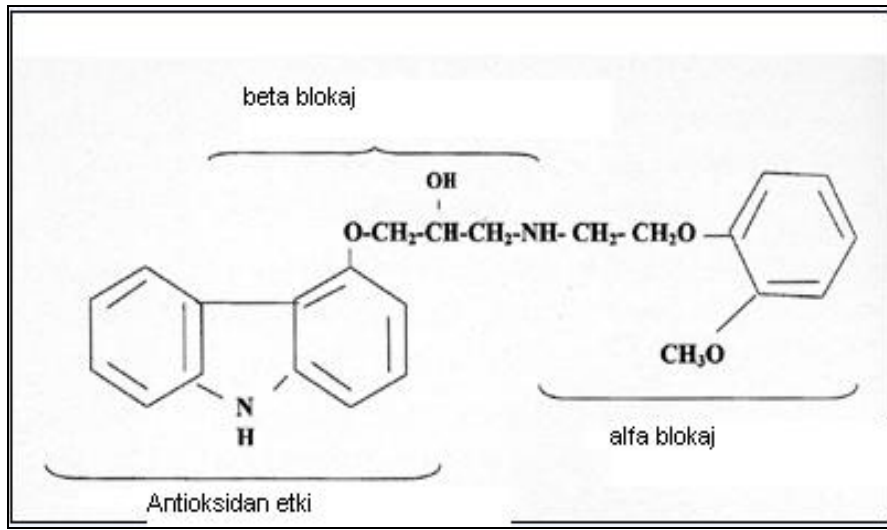
hücre ölümüne yol açan önemli etkenlerden sayılmaktadır (72). Lipid peroksidasyonunun doku ve plazmadaki son ürünü olan malondialdehit (MDA), yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılmaktadır (73-75). Süperoksit radikalının ana kaynağı postiskemik endotelyumdur. Normal koşullar altında süperoksidin zararlı etkileri, süperoksit dismutaz (SOD) tarafından engellenir. Süperoksit dismutaz, süperoksidi hidrojen perokside dönüştüren bir enzimdir. Reperfüzyon esnasında bu doğal savunma mekanizması eksiktir. Böylece hidrojen peroksit, aminoasitler, membran transport proteinleri, sitokrom enzimleri ve nükleik asitlere oldukça zararlı olan hidroksil radikaline dönüşür (76).

Günümüzde oksidatif hasarın azaltılmasına yönelik çalışmaların çoğu, bu “serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi” üzerine yoğunlaşmaktaysa da halen pratikte rutin kullanıma geçecek etkin bir madde ortaya konulmuş değildir (77). Endotel, NO için en önemli kaynaktır. NO, iskemi reperfüzyon hasarına karşı oldukça iyi bilinen mediatör ve koruyucudur (78). Nitrik oksit, L-Arjinin’in guanidyum grubundan, NO sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenen diatomik serbest radikaldir (79). NO, vasküler tonusun fizyolojik regülasyonu, platelet agregasyonunun inhibisyonu, endotele lökosit adezyonunun engellenmesi, oksijen derive serbest radikallerin temizlenmesi, normal vasküler permeabilitenin idamesi, düz kas proliferasyonunun engellenmesi, immün defansın güçlendirilmesi ve endotel hücrelerinin rejenerasyonu gibi birçok yaşamsal olayda rol alan bir maddedir (80,81). Etkilenen endotelyumda, NO salınımında ciddi bir azalma ile karşılaşılır ise oluşacak iskemi-reperfüzyon hasarının boyutu artacaktır. Ancak halen NO sentezinin engellenmesinin mekanizması açık değildir. Yukarıda belirtilen oksidatif stresin azaltılmasına yönelik literatürde pek çok ajanın kullanıldığı görülmektedir. Son zamanlarda karvedilolünde bu özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir.

### **Karvedilol**

Karvedilol, selektif olmayan bir  $\beta$ -blokerdir ve yakın zamandaki klinik çalışmalarda mortalitede açıkça bir azalma sağladığı gösterilmiş olan tek  $\beta$ -blokerdir (Şekil 5) (82,83). Diğer  $\beta$ -blokerlerle karşılaştırıldığında, karvedilolün kalp yetmezliğinde ek olarak avantajlı etkilerinin olduğu ve kalp yetmezliğinin rutin tedavisinin bir bölümü olarak düşünülmesi gerektiği ileri sürülmektedir. Yakın

zamanda  $\beta$ -bloker ajanların etkilerine dair, geniş randomize çalışmalar bildirilmiştir. Beta-bloker karvedilol ile yürütülen bir çalışmada mortalitede açıkça bir azalma gösterilmiştir (82,83).



Şekil 5: Karvedilol'ün kimyasal yapısı görülmektedir.

## **Karvedilolün Yardımcı Özellikleri**

Karvedilol oral alımından sonra maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saat sonra ulaşır. Gıdalar ile beraber alımında ise absorpsiyon oranında azalma olur (84,85). Proteinlere bağlanan kısmı %95 iken serbest kısmı %5 oranında olup metabolitlerinin vazodilatasyon etkisi bulunmamaktadır. Hipertansif hastalarda ortalama yarı ömrü ise 6-8 saat olan karvedilolün ilk geçişi karaciğerde olması nedeni ile siroz hastalarında plazmadan temizlenmesi azalmıştır. Renal disfonksiyonlu ve yaşlı hastalarda doz ayarı yapılmasına gerek yoktur (84,85).

Selektif olmayan bir beta bloker olan karvedilol kalp yetmezliğinde araştırılmış olan diğer beta-blokerlerden farklıdır. Beta<sub>2</sub>-blokajı hem kardiyak miyositi aşırı katekolaminlerden korumakta hem de katekolamin ile tetiklenen hipokalemiye avantajlı olabilmektedir. Beta<sub>1</sub> selektivitesinin teorik avantajı bu ajanların enfarktüs sonrası uzun dönemde major morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair güçlü kanıtların olmaması nedeniyle düşünülmelidir. Alfa blokaj ile sağlanan vazodilatasyon, kalbin refleks sempatik aktivasyondan korunmasında avantaj olabilir (82,86).

Yukarıdaki özelliklerine ilave olarak karvedilolün aynı zamanda güçlü bir antioksidan olduğu ve metabolitlerinden birinin (SB 211475 ve SB 209995) E vitamininden yaklaşık 100 kat fazla antioksidan güçte olduğu bildirilmiştir (82). Antioksidan aktivite serbest radikal hasarını, düz kas hücre proliferasyonunu ve aterom progresyonunu azaltabilir. Yapılan çalışmalarda karvedilolün bir antioksidan, endotel koruyucu ve renoprotektif olduğu bildirilmekte ve klinikte renovasküler hipertansiyonlu hastalarda kullanılmaktadır. SB 211475 (1-[3-hidroksikarbozolil-(4)-oksi]-3-[(2-metoksi-fenoksietil) amino]-propanol-(2)), karvedilolün insan kanında saptanabilen aktif metabolitidir (87).

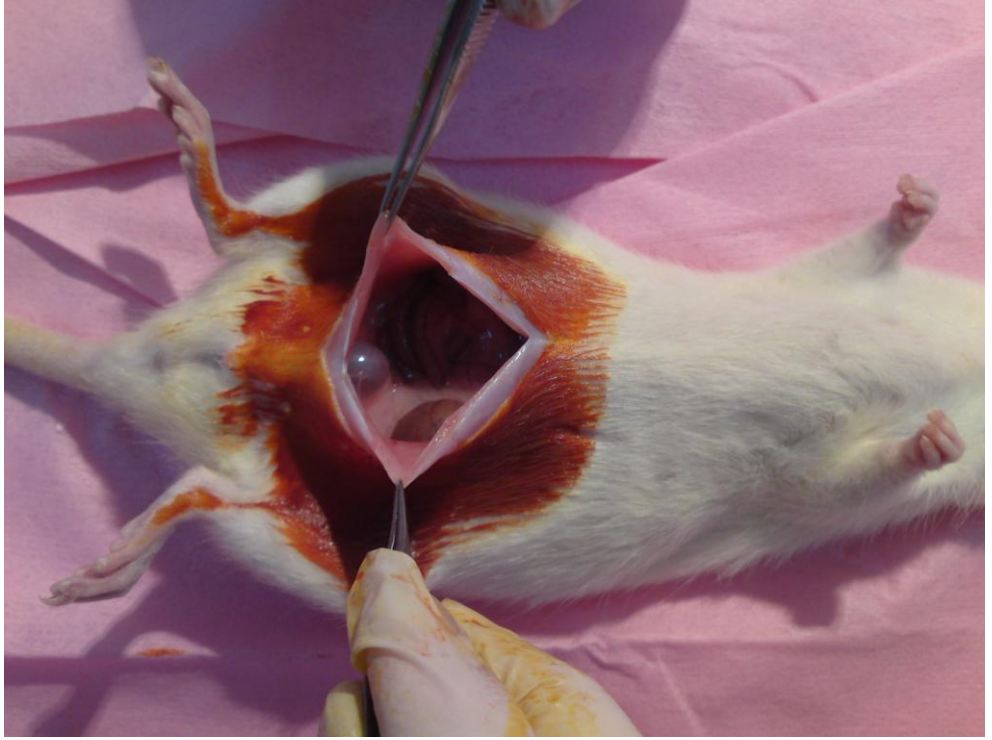
Bu çalışmada, karvedilolün antioksidan özelliği gözönünde bulundurularak üreter obstrüksiyonuna bağlı gelişen nefropati patogenezinde yer alan oksidatif hasarı azaltabileceği ve bu nedenle klinik pratikte kullanılabileceği düşünülerek parsiyel üreter obstrüksiyonu oluşturulan rat modelinde bu ajanın etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

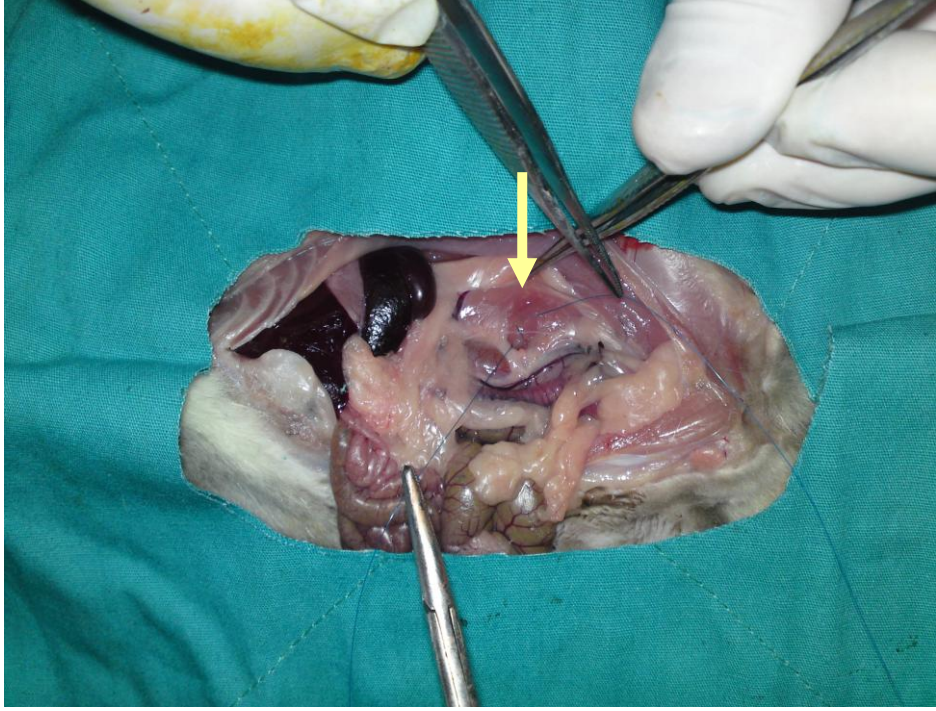
Çalışmamızda ağırlıkları 250 gr ile 300 gr arasında değişen toplam 26 adet, dişi Wistar türü sıçan kullanıldı. Tüm işlemler, 1986 Uluslararası Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi şartlarına uygun olarak, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde, Etik Kurulu onayı (2010 HADYEK 042) alınarak veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirildi. Denekler; standart sıçan kafesleri içinde her kafeste en fazla 9 sıçan olacak şekilde barındırıldı. Sıçanlar, kemirgenlere özel standart palet yem ve su ile istedikleri kadar beslendiler.

Sıçanlara genel anestezi için intraperitoneal ketamin 50 mg/kg verilip karın bölgeleri tıraş edildikten sonra operasyon alanına supin pozisyonunda yatırıldı. Ardından %10 povidon-iyot ile operasyon alanı silindikten sonra karın alt kısımlarına yapılan yaklaşık 3 cm'lik insizyonla cilt, ciltaltı, fascia ve periton tabakaları açıldı (Resim 1). Psoas kası üzerinde üreter bulunduğundan sonra no 3/0 ipek ile üreter psoas kasına gömülecek şekilde ligatüre edilerek daha önce tanımlandığı gibi parsiyel obstrüksiyon modeli oluşturuldu (88,89) (Resim 2).





**Resim 1:** Karın alt kısımlarına yapılan yaklaşık 3 cm'lik insizyonla cilt, ciltaltı, fasia ve periton tabakalarının açılması görülmektedir.



**Resim 2:** Üreterin psoas kasına gömülmesi ile parsiyel obstrüksiyon modelinin oluşturulması görülmektedir (ok).

Sıçanlar basit randomizasyon ile 3 gruba ayrıldı. Sıçanlar 50 mg/kg ketamin ile uyutulduktan sonra grup 2 (n=8) ve grup 3'e (n=9) tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyon (UPUO) modeli oluşturulurken (88,89), Grup 1 (n=9) ise kontrol grubu olarak sadece nefrektomi yapılarak sakrifiye edilen ratlardan oluşturuldu. Grup 2'ye UPUO oluşturulup 1 hafta sonra nefrektomi yapılarak sakrifiye edildi. Grup 3'e ise UPUO oluşturulmadan 3 gün önce ve UPUO oluşturulup 1 hafta süresince her gün 2 mg/kg gavaj yolu ile karvedilol verildi. Nefrektomi öncesi tüm sıçanlarda sistemik dolaşımdan alınan kandan MDA, SOD, Protein Karbonil (PC) ve NO düzeyleri ölçüldü. Tüm sıçanlar sakrifiye edilip nefrektomi yapıldı (Resim 3). Nefrektomi materyalinin %50'sinde MDA, SD, PC ve NO düzeyleri bakılırken böbreğin diğer %50'lik kısmı nefrektomi yapıldıktan sonra formaldehite solüsyonuna konuldu ve patolojik incelemede kullanıldı. Patolojik değerlendirmede intertisyel inflamasyon ve fibrozis değerlendirildi.



**Resim 3:** Nefrektomi spesimeni görülmektedir.

Grup 1 (n=9): Kontrol (sham) grubu: Genel anestezi altında vena kavadan kan alınıp nefrektomi yapılarak sakrife edildi.

Grup 2 (n=8): Tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyon grubu: Sıçanlara anestezi altında tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyonu oluşturuldu.

Grup 3 (n=9): Karvedilol grubu: Tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulan sıçanlara 3 gün öncesinden ve UPUO oluşturulduktan sonra, 1 hafta her gün oral yoldan karvedilol verildi ve sonrasında anestezi altında sistemik dolaşımdan kan örnekleri alınarak nefrektomi yapıldı.

### **Patolojik İnceleme**

Sıçanların böbrekleri %10'luk formalin solüsyonunda 24 saat tespit edildikten sonra rutin doku işlemleri uygulandı. Daha sonra parafine gömülerek hazırlanan parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler hematoksil-eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi. Işık mikroskobunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis gelişimi değerlendirildi. Her iki parametre için semikantitatif derecelendirme kullanıldı. İnflamasyon için üçlü semikantitatif skalada inflamasyon derecesi, hafif inflamasyon (1+); intersitisyel küçük bir fokus şeklinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, orta derecede inflamasyon (2+); intersitisyel mesafede birden fazla küçük odaklar halinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve şiddetli inflamasyon (3+); intersitisyel mesafede geniş agregat halinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu odağı/odakları şeklinde değerlendirildi. Fibrozis için fibrozisin yaygınlığına bağlı olarak semikantitatif hafif (1+), orta (2+) ve şiddetli (3+) şeklinde değerlendirme yapıldı.

### **Biyokimyasal İnceleme**

**NO:**

Griess reaksiyonu ve modifiye kadmiyum reaksiyonu ile üretilen nitrit sülfanilamid ve buna bağlı N-naftiletildiamin (NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan rengin 545 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlendi (90).

**SOD:**

Ksantin / Ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesi esasına dayanır. Oluşan renkli formazon 560 nm'de absorbanı ölçülerek enzim aktivitesi tayin edilmiştir (91).

**MDA:**

Tiyobarbitürik asit ile 90-95°C'de reaksiyona giren malondialdehit (MDA) ve diğer TBARS, pembe renkli kromojen oluşturur. Onbeş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbanları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okunarak MDA düzeyleri ölçülmüştür (92).

**PC:**

HCl içerisinde hazırlanan 2,4-dinitrofenilhidrazin solüsyonunun karbonil içeriği ile reaksiyona girmesi sağlanarak, etanol/etil asetat karışımı ile 3 defa yıkanan çökelti bir sonraki aşamada 100 mM NaOH çözeltisi içerisinde çözülmesinden sonra 360 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (93). Örneklerdeki protein miktarı Lowry yöntemine göre tayin edildi (94).

**İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15 programı ile nonparametrik testler kullanılarak yapıldı. İkili grupların karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U ve Ki-Kare Testleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## **BULGULAR**

Doku SOD median değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırası ile 0.006 U/mg protein, 0.0095 U/mg protein ve 0.008 U/mg protein idi. Doku MDA median değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırası ile 5.11 nmol/g protein, 9.05 nmol/g protein ve 6.56 nmol/g protein idi. Doku NO median değerleri ise grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırası ile 0.337  $\mu$ mol/g protein, 0.433  $\mu$ mol/g protein ve 0.312  $\mu$ mol/g protein olarak saptandı. Doku PC median değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırası ile 4.31 nmol/mg protein, 3.89 nmol/mg protein ve 2.54 nmol/mg protein olarak tespit edildi (Tablo 2). Grup 1 ve grup 2 arasında reaktif oksijen radikalleri karşılaştırıldığında SOD (p=0.014), MDA (p=0.002), NO (p=0.004) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanırken PC'de (p=0.847) anlamlı fark saptanmadı. Grup 2 ve grup 3 arasında yapılan karşılaştırmada ise NO (p=0.003) ve PC (p=0.001) değerlerinde anlamlı fark saptanırken SOD (p=0.585) ve MDA'da (p=0.083) anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

**Tablo 2:** Böbrek dokusunda reaktif oksijen radikalleri median değerleri ve gruplar arası karşılaştırma görülmektedir.

<b>Gruplar</b>	<b>SOD</b> <b>U/mg protein</b>	<b>MDA</b> <b>nmol/g protein</b>	<b>NO</b> <b>µmol/g protein</b>	<b>PC</b> <b>nmol/mg protein</b>
<b>Grup 1</b>	0.006	5.11	0.337	4.31
<b>Grup 2</b>	0.0095	9.05	0.433	3.89
<b>P</b>	0.014	0.002	0.004	0.847
<b>Grup 2</b>	0.0095	9.05	0.433	3.89
<b>Grup 3</b>	0.008	6.56	0.312	2.54
<b>P</b>	0.585	0.083	0.003	0.001

**SOD:** Süperoksit Dismutaz

**MDA:** Malondialdehit

**NO:** Nitrik Oksit

**PC:** Protein Karbonil



Serum SOD median değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırası ile 1.475 U/mL, 1.803 U/mL ve 1.311 U/mL idi. Serum MDA median değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırası ile 2.327  $\mu$ mol/L, 2.745  $\mu$ mol/L ve 2.353  $\mu$ mol/L olarak saptandı. Serum NO median değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırası ile 155.6 mmol/L, 204.3 mmol/L ve 152.5 mmol/L bulundu. Serum PC median değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırası ile 2860 nmol/ml, 3320 nmol/ml ve 2950 nmol/ml olarak tespit edildi (Tablo 3). Grup 1 ve grup 2 arasında reaktif oksijen radikalleri karşılaştırıldığında MDA (p=0.038) ve NO (p=0.001) seviyelerinde anlamlı fark olduğu saptanırken SOD (p=0.144) ve PC'de (p=0.149) anlamlı fark saptanmadı. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında ise SOD (p=0.004), NO (p=0.001), MDA (p=0.043) ve PC (p=0.043) seviyelerinde anlamlı fark saptandı.

**Tablo 3:** Sistemik kanda bakılan reaktif oksijen radikalleri median değerleri ve gruplar arası karşılaştırma görölmektedir.

<b>Gruplar</b>	<b>SOD</b> <b>U/mL</b>	<b>MDA</b> <b>µmol/L</b>	<b>NO</b> <b>mmol/L</b>	<b>PC</b> <b>nmol/ml</b>
<b>Grup 1</b>	1.475	2.327	155.6	2860
<b>Grup 2</b>	1.803	2.745	204.3	3320
P	0.144	0.038	0.001	0.149
<b>Grup 2</b>	1.803	2.745	204.3	3320
<b>Grup 3</b>	1.311	2.353	152.5	2950
P	0.004	0.043	0.001	0.043

**SOD:** Süperoksit Dismutaz

**MDA:** Malondialdehit

**NO:** Nitrik Oksit

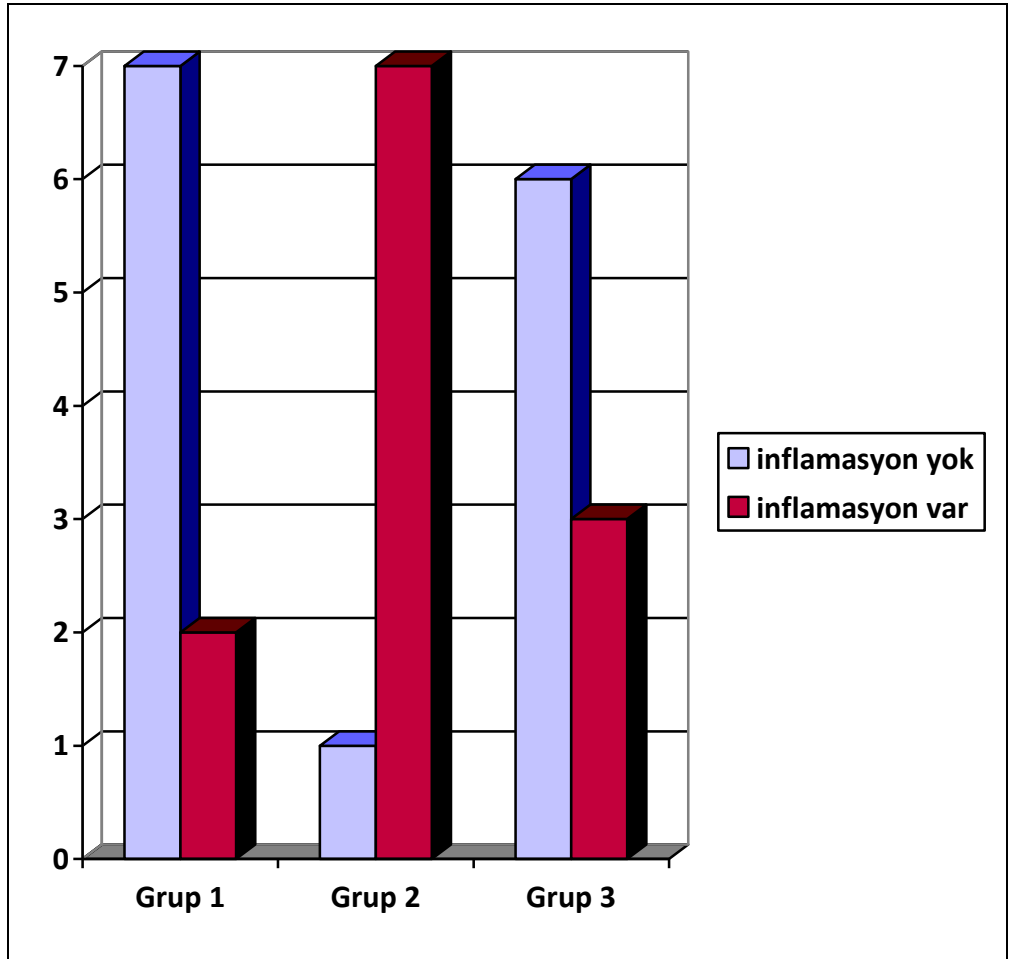
**PC:** Protein Karbonil

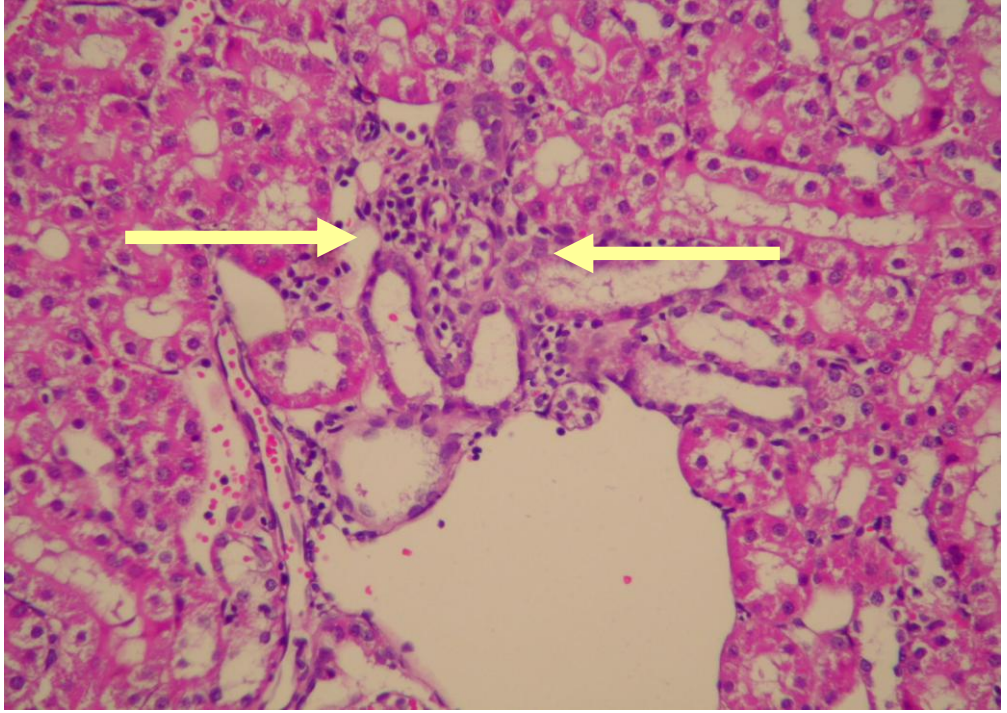
Patolojik olarak inflamasyon değerlendirildiğinde grup 1'de bulunan 2 sıçanda inflamasyon saptanırken, grup 2'de yer alan 2 sıçanda ve grup 3'de bulunan 3 sıçanda inflamasyon saptandı. Grup 1'deki sıçanlarda inflamasyon her iki sıçanda 1+ olarak görülürken grup 2'de toplam 3 sıçanda 1+, 3 sıçanda 2+ ve 1 sıçanda da 3+ inflamasyon saptandı. Grup 3'de ise inflamasyon gelişen 3 sıçanda da 1+ inflamasyon olduğu görüldü (Tablo 4) (Grafik 1) (Resim 5, 6, 7). Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında grup 2'de inflamasyonun anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanırken ( $p=0.007$ ) grup 2 ve 3 karşılaştırıldığında inflamasyonun 3. grupta anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ( $p=0.024$ ).

**Tablo 4:** Gruplarda inflamasyon oranları görülmektedir.

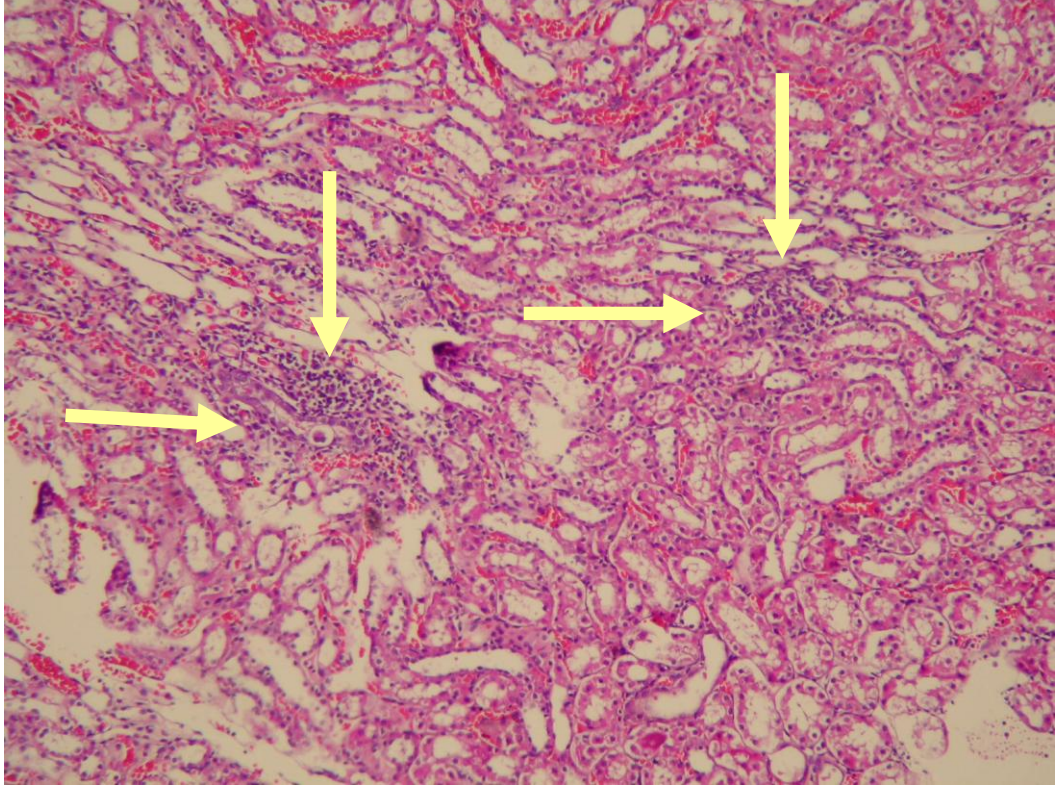
Grup	İnflamasyon		Total
	Yok (n, %)	Var (n, %)	
1. grup	7 (%77.8)	2 (%22.2)	9
2. grup	1 (%12.5)	7 (%87.5)	8
3. grup	6 (%66.7)	3 (%33.3)	9
Total	14 (%53.8)	12 (%46.2)	26

**Grafik 1:** Gruplar arası inflamasyon oranları görülmektedir.



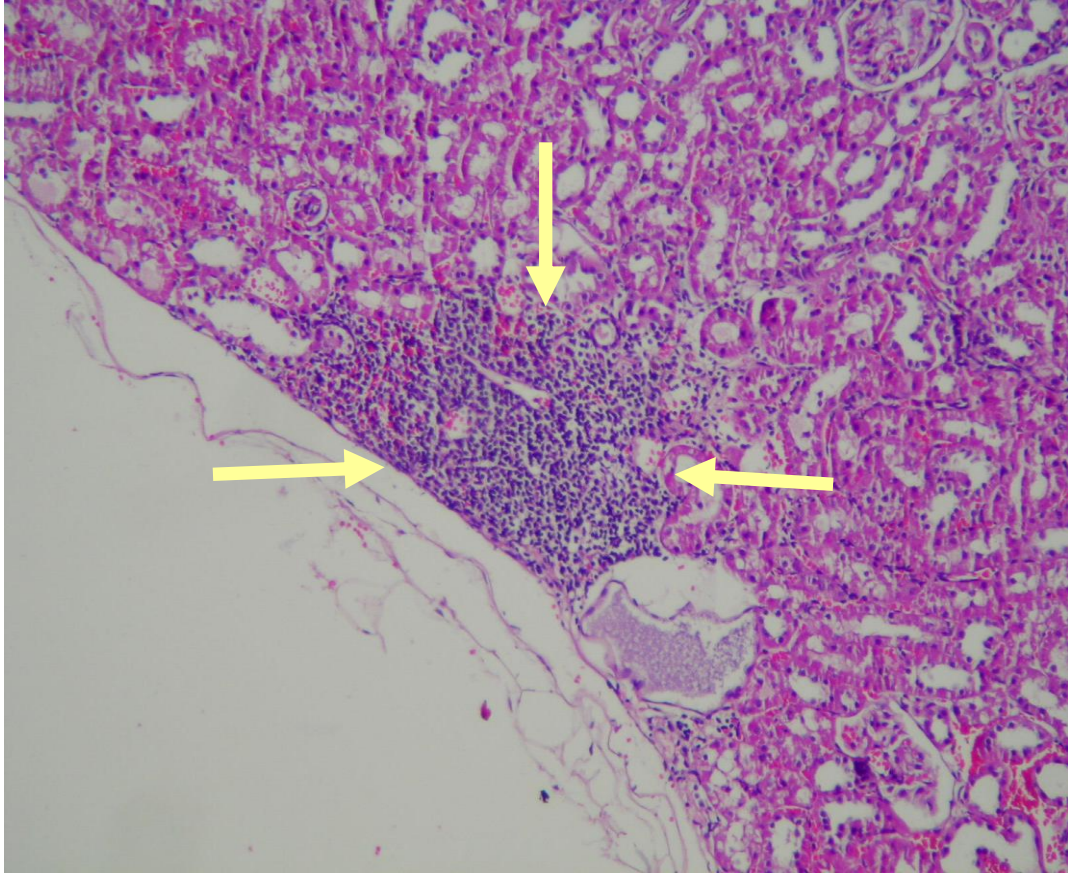


**Resim 5:** Rat böbreğinde küçük bir odak halinde intertisyel perikapiller lenfositik infiltrasyon izlenmektedir (oklar) (HE, X30).



**Resim 6:** Rat böbreğinde multifokal iki küçük odak halinde intersitisiyel lenfositik infiltrasyon görülmektedir (oklar) (HE, X15).





**Resim 7:** Rat böbreğinde geniş agregat halinde lenfositik infiltrasyon alanı görülmektedir (oklar) (HE, X20).



Sonuç olarak üreteral obstrüksiyonun grup 2’de oksidatif parametreleri serum ve doku düzeyinde artırdığı ve verilen karvedilolün bu etkileri kontrol grubuna yaklaştırdığı görüldü.

## TARTIŞMA

Normal idrar akımının engellenmesi ile meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümü olarak adlandırılan obstrüktif üropati üretral meatustan böbrek tubülüslerine kadar herhangi bir lokalizasyonda oluşabilmektedir (1). Çeşitli seviyelerde görülebilen üriner obstrüksiyonlar içinde üreteral obstrüksiyonlar özellikle orta ve ileri yaşlarda üriner taşlar, tümörler, pıhtı, üreteral girişim ya da üriner infeksiyonlara bağlı olarak oluşan darlık ile sezaryen, histerektomi, kolon rezeksiyonu, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ve batın içindeki cerrahi girişimlere bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Üreteral obstrüksiyonlar sıklıkla tek taraflı olup geri dönüşümlüdürler. Üreteral obstrüksiyonlar ya da buna bağlı hidronefrozların görülme oranları çeşitli serilerde %1 ile %5 arasında bildirilmiştir (34-38). Tazegül ve ark. (36)'ı histerektomi uygulanan 853 hastalık serilerinde %0.37 oranında üreter yaralanması olduğunu bildirmişlerdir. Erdemoğlu ve ark. (37)'ı 52 hastayı içeren acil histerektomi serilerinde sadece 1 hastada üreter travması bildirmişlerdir. Ribeiro ve ark. (38)'ı ise 118 vakalık laparoskopik histerektomi serilerinde %3.4 oranında obstrüksiyona sebep olan üreter travması olduğunu bildirmişlerdir. Abdominoperineal kolon rezeksiyonlarında üreter yaralanma insidansı %0.3-5.7 olarak bildirilmektedir. Obstrüksiyonlar otopsi serilerinde de gösterilmiştir. Buna göre Bell (34) tarafından 1946 da yayınlanan ve yenidoğandan 80 yaşa kadar yaş dağılımı bulunan toplam 59064 vakalık otopsi serisinde hidronefroz oranı %3.1 olarak bildirilmiştir. Tan ve ark. (95)'ının yaptığı 3172 vakalık çocuk otopsi serisinde ise %2.5 hidronefroz olduğu ve etiyolojide en sık üreteropelvik bileşke darlığının yer aldığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda her iki böbrekteki obstrüksiyonun aynı oranda olduğu gösterilmiştir. Bu durumun tek istisnası gebelik olup burada obstrüksiyon daha sık sağ taraftadır. Üriner sistemde farklı nedenlere bağlı olarak görülen obstrüktif tablo üzerine obstrüksiyon seviyesi ile süresi, altta yatan etiyoloji neden, infeksiyon varlığı ve beraberinde olabilen diğer patolojilerde etkili olabilmektedir (1,3). Obstrüktif üropati idrar akımının engellendiği herhangi bir patoloji sonucu meydana gelebilmekte ve bunun sonucunda ağrı, enfeksiyon, sepsis ve böbrek fonksiyon kaybına kadar gidebilen komplikasyonlara yol açabilmektedir (1,3).

Üriner obstrüksiyonun patofizyolojisi kompleks olup tam olarak ortaya konulamamıştır. Obstrüksiyonun uzun sürmesi, üreterdeki kas dokusunun yerini kollajen ve elastik liflerin almasına neden olur. Buna bağlı olarak distale doğru olan peristaltizm obstrüksiyonun lokalizasyonunda retrograd peristaltizme döner. Obstrüksiyonun devam etmesi üreteral kas dokusunun gergin ve iskemik bir hal almasına ve böylece atoni gelişmesine neden olmaktadır. Yüksek basınç sonucu pelvis ve kalikslerde dilatasyon, papillalarda yassılaşıma ve fornikslerde yırtılmalar meydana gelebilmektedir. Nekroz ve atrofi, 28. günde medüller kalınlığının %50'sinin kaybı ve 8. haftada ise parankimin 1 cm'ye kadar incilmesiyle sonuçlanır. İlk dönemde perirenal ve peirüreteral ödem nedeni ile böbrek ağırlığı artarken doku atrofi ile giderek azalır (5,35).

Obstrüksiyonda yukarıda bahsedilen doku düzeyindeki değişikliklere ilave olarak pek çok biyokimyasal ve moleküler mekanizmanında yer aldığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bununla ilişkili olarak obstrüksiyonda makrofajlar tarafından salgılanan bazı inflamatuvar mediyatörler inhibitörlerin salınımını uyararak intersititsiyel fibrozisi tetiklemesine karşın bazıları ise renal koruyucu rol üstlenmektedirler. Renin-anjiyotensin sistemi, inflamatuvar cevapta monosit birikimi ve TGF- $\alpha$ 'nın artmasına neden olur. Tek taraflı obstrüksiyonlarda böbrekte TNF- $\alpha$ , FAS ligand ve kaspaz aktivitesinin arttığı, katalaz aktivitesinin ise azaldığı gösterilmiştir. Bundan başka N-Asetil- $\beta$ -D, Glikozaminidaz (NAG),  $\beta$ 2 mikroglobulin,  $\gamma$ -glutamil transferaz,  $\alpha$ -glikozidaz gibi enzimlerin, epidermal büyüme faktörü ve prostaglandinlerin obstrüktif idrar konsantrasyonları incelenmiştir. Yukarıda belirtilen faktörlere ilave olarak oksidatif stres ve buna bağlı olarak ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin üreteral obstrüksiyona sekonder olarak böbrek hasarına neden olabileceği bildirilmektedir. TNF- $\alpha$ , FAS ligand ve kaspaz gibi mediyatörlerin böbrekte ROS'nin artmasına neden olarak tubüler apoptozisi indüklediği düşünülmektedir. ROS olarak bilinen ve üreme ya da üriner sisteminde önemli olduğu bildirilen yapılar superoksit ( $O_2^-$ ) anyonu, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), peroksil ( $ROO^-$ ) radikalleri ve oldukça reaktif olan hidroksil ( $OH^-$ ) olarak bilinmektedir (5,26,35,39-41,50,51).

Oksidatif stres reaktif oksijen radikalleri olarak bilinen oksijen ve oksijen türevlerinin indüklediği hücrel hasar ile ilişkili durumu ifade etmektedir. Oksijen hücrede enerji üretiminde kullanılıp canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür.

Bunun yanında enerji üretiminin bir yan ürünü olan serbest oksijen radikalleri yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir. Serbest radikaller hücrelerde DNA'ya, proteinlere ve lipidlere zarar verir. Buna göre hücre membranında yağ asitleri gibi lipidleri bulunan hücreler oksidatif stres ve reaktif oksijen radikallerinden en fazla etkilenmektedirler (46,48). Serbest radikallerin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasında bir denge bulunur. Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye “oksidatif stres” denir.

Oksidatif stres tarafından indüklenen serbest radikaller hücrelerin kendisinden ya da biyokimyasal reaksiyonlarda son ürün olarak üretilmektedirler. Serbest oksijen radikalleri gibi yapıların artrit, çeşitli kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları gibi bozukluklarda rollerinin olduğu bildirilmiştir (48,50,65,66). Örneğin Aktaş ve ark. (96)'ı yakın zamanda yaptıkları testis torsiyonu modelinde oksidatif strese bağlı hasarın bir antioksidan olan N-asetilsistein ile azaltıldığını saptamışlardır. Engin ve ark. (97)'ı da mide kanserinde oksidatif stres ile DNA hasarının ortaya çıkabileceği ve kanser etyolojisinde rol alabileceğini bildirmişlerdir. Bahado-Singh ve ark. (98)'ı ise non diyabetik gebelerde konjenital anomalili çocuk doğması ile oksidatif hasarın birlikteliğini göstermişlerdir. Üriner sistemde daha önceki çalışmalarda testiküler dokuda, peniste ve böbrekte de oksidatif strese bağlı olarak olumsuz etkilerin görüldüğü gösterilmiştir. Kaur ve ark. (99)'ı testis dokusunu tersiyer bütül hidroperoksit maruz bırakılması ile oluşan patolojinin reaktif oksijen radikallerine bağlı olduğunu göstermişlerdir. Yine iki ayrı çalışmada nefrotoksik ajan verilmesi ile gelişen böbrek hasarının reaktif oksijen radikallerine bağlı olduğu gösterilmiştir (100,101).

Son yıllarda, yukarıdaki çalışmalar gibi üreteral obstrüksiyon modellerinde de oksidatif strese bağlı oluşan lipid peroksidasyonunun böbrek dokularını etkileyebileceği bildirilmiştir. Buna göre Dursun ve ark. (102)'ı ratlarda oluşturdukları deneysel üreter obstrüksiyon modelinde reaktif oksijen radikallerinin arttığını göstermişlerdir. Yine Özbek ve ark. (103)'ünün tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyonu oluşturdukları rat modelinde reaktif oksijen radikallerinde artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla parsiyel üreteral obstrüksiyon oluşturulan grupta doku düzeyinde SOD ( $p=0.014$ ), MDA ( $p=0.002$ ) ve

NO (p=0.004) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanırken, serum düzeyinde de MDA (p=0.038) ve NO (p=0.001) seviyelerinde anlamlı fark olduğu tespit edildi.

Teorik olarak düşünüldüğünde oksidatif stresin etkilerini azaltmada en önemli stratejinin antioksidan ajanların kullanımının olduğu söylenebilir. Literatürde oksidatif strese bağlı olarak artan ROS'nin zararlı etkilerinin giderilmesinde vitamin E, vitamin C, melatonin, omega 3, asetil sistein ve folik asit gibi antioksidanların kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanserler, kronik hastalıklar ile üriner sistem patolojilerinde değişik başarı oranları ile kullanıldığı bilinmektedir (7,8,10). Buna göre Parlakpınar ve ark. (104)'ı yaptıkları deneysel çalışmada melatoninin, amikasin ile oluşan böbrek hasarına karşı koruyucu etkilerini antioksidan enzim düzeylerini artırıp, lipid peroksidasyonunu azaltarak nefrotoksisite gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Smith ve ark. (105)'ının yaptıkları bir başka çalışmada da alkolün glutatyon peroksidaz enzimini inhibe ederek glutatyon sentezini azaltıp gastrik mukozal hasara neden olduğu ve bu etkinin selenyum gibi güçlü bir antioksidanla engellenebildiği gösterilmiştir. Ayrıca üriner sistemle ilişkili olmak üzere antioksidanların ROS yapımını engelleyerek sperm motilite ve fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmiştir (106-108). Bu antioksidan ajanların spermatozoanın DNA'sını toksik etkilerden ya da membranını lipid peroksidasyonundan koruduğu düşünülmüştür (109,110). Fraga ve arkadaşları vitamin C kullanımının sigara içen erkeklerde sperm bütünlüğünü artırdığını göstermişlerdir (111). Lenzi ve ark. (112)'ı ise plasebo kontrollü bir çalışmada intramüsküler glutatyon verilmesinin sperm kalitesini anlamlı olarak artırdığını göstermiştir. Selektif olmayan 3. jenerasyon bir  $\beta$  bloker olan karvedilolün antihipertansif özelliği yanısıra güçlü bir antioksidan olduğu ve metabolitlerinden birinin E vitamininden yaklaşık 100 kat daha fazla antioksidan güçte olduğu bildirilmektedir. Karvedilolün bu özelliği nedeni ile kullanımına ait nispeten sınırlı sayıda bilgi bulunmaktadır (82,83,87). Hayashi ve ark. (113)'ı renal iskemi reperfüzyon hasarı yaptıkları ratlarda postoperatif 2, 4 ve 7. günlerde kreatinin değerlerini serumda incelemişlerdir. Karvedilol grubunda 2. ve 4. günde anlamlı değişim saptanırken 7. günde kreatinin değerinde anlamlı olarak azalma olmadığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak karvedilol hem kontrol grubunda hem metoprolol grubunda anlamlı istatistiksel sonuçlar vermiştir. Devinder ve ark. (114)'ı

renal hasar yapılmış ratlarda antihipertansif protektif ajan olan karvedilolün reaktif oksijen radikalleri üzerinden histopatolojik ve biyokimyasal etkisini araştırmışlardır. Renal pediküle 45 dakika süre ile klemp uygulandıktan sonra 24 saat reperfüzyon gerçekleştirdikleri çalışmada, renal dokuda reaktif oksijen radikalleri ve böbrek fonksiyonunu değerlendirmiş ve iskemi reperfüzyon grubunda reaktif oksijen radikallerinde artma olduğu ve karvedilol verilmesi ile serbest oksijen radikallerinde anlamlı düşüş saptandığını gözlemlemişlerdir. Karvedilolün antioksidan özelliği ile ilgili çalışmalar daha çok kalp ve beyin gibi dokular üzerinde olup bizim bilgilerimize göre üreter obstrüksiyonu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Ancak literatürde karvedilol haricinde diğer antioksidan ajanların tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulan deneysel hayvan modeli çalışmalarında kullanıldığı görülmüştür. John ve ark. (9)'ı 30 gün süreyle parsiyel üreter obstrüksiyonu oluşturdukları deneysel hayvan çalışmasında ilaç verilmeyen grupta reaktif oksijen radikallerinde artış, intertisyel ödem ve fibrozis geliştiğini ve antioksidan etkisinden faydalanılan atorvastatin tedavisi ile bu hasarın azaltıldığını göstermişlerdir. Dursun ve ark. (102)'ı ise ratlarda oluşturdukları deneysel üreter obstrüksiyon modelinde reaktif oksijen radikallerinin arttığını ve antioksidan verapamil ve alfa tokoferol verilmesi ile oksidatif hasarın azaltıldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da obstrüksiyon oluşturulan grup 2, grup 1 ile karşılaştırıldığında böbrek dokusunda bakılan parametrelerde artış olduğu saptandı. Ancak sadece SOD, MDA ve NO'daki artışın anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Sistemik kanda bakılan parametrelerde de artış olduğu görülürken bu artışın sadece MDA ve NO'de anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.05$ ).

Grup 2 ve tedavi verilen grup 3 karşılaştırıldığında ise böbrek dokusunda tüm reaktif oksijen radikallerinde düşme saptanırken bu azalmanın NO ve PC'de anlamlı olduğu saptanmıştır. Her iki grupta serumda bakılan reaktif oksijen radikallerinde azalma anlamlı olduğu saptanmıştır. Patolojik olarak inflamasyon değerlendirmesinde obstrüksiyon yapılan grupta inflamasyonda anlamlı artış olmakla birlikte tedavi grubu olan grup 3'de inflamasyonda anlamlı azalma olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak bu bir hayvan çalışması olsa da tek taraflı parsiyel üreteral obstrüksiyonlarında böbrek hasarını önlemek ya da azaltmak için karvedilolün klinik

pratikte kullanılabileceği düşünülebilir. Karvedilolün parsiyel üreter obstrüksiyonuna bağlı gelişebilecek böbrek hasarını azaltabileceğine yönelik klinik kullanımı ile ilgili fikir yürütebilmek için daha geniş kapsamlı ve daha fazla denek içeren klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Klahr S. Urinary tract obstruction. *Semin Nephrol* 2001; 21: 133–145.
2. Al Aown A, Iason K, Panagiotis K ve ark. Clinical experience with ureteral metal stents. *Indian J Urol* 2001; 26: 474-479.
3. Wen JG, Frokiaer J, Jorgensen TM ve ark. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res* 1999; 27: 29–39.
4. Chevalier R, Gomez R. Obstructive uropathy: Pathophysiology in Pediatric Nephrology; edited by Holliday M, Barratt Tm, Avner Ed Baltimore, Williams and Wilkins 1994: 994.
5. Göğüş O. Üriner obstrüksiyon ve staz. Yaman LS, Müftüoğlu YZ, Küpeli S (Ed), *Temel Üroloji Kitabı*, Güneş Kitabevi, Ankara 1990; 6: 105.
6. Gulmi FA, Felsen D, Vaughan ED. Pathophysiology of urinary tract obstruction. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (Ed). *Campbell's Urology*, 8th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2002: 411–456.
7. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 861.
8. Chevalier RL, Chung KH, Smith CD ve ark. Renal apoptosis and clusterin following ureteral obstruction: the role of maturation. *J Urol* 1996; 156: 1474-1479.
9. John PF, Shyan-Yih C, Israel F ve ark. Atorvastatin Ameliorates Tubulointerstitial Fibrosis and Protects Renal Function in Chronic Partial Ureteral Obstruction Cases. *J Urol* 2009; 182: 1860-1868.
10. Moriyama T, Kawada N, Nagatoya K. Fluvastatin suppresses oxidative stress and fibrosis in the interstitium of mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2001; 59: 2095-2103.
11. Cleland JGF, Swedberg K. Carvedilol for heart failure, with care. *Lancet* 1996; 347: 1199-1201.
12. Packer M, Bristow MR, Cohn JN. The effect o carvedilol on morbidity and mortality in patinets with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.



13. Alpman A. Kalp yetmezliđi tedavisinde eski dūřman, yeni dost: beta blokerler. Ankara Üniversitesi Tıp Mecmuası 2000; 53: 43-47.
14. Goyagi T, Kimura T, Nishikawa T ve ark. Beta-adrenoreceptor antagonists attenuate brain injury after transient focal ischemia in rats. *Anesth Analg* 2006; 103: 658-663.
15. Akbas H, Ozden M, Kanko M ve ark. Protective antioxidant effects of carvedilol in a rat model of ischaemia-reperfusion injury. *J Int Med Res* 2005; 33:528-536.
16. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. In Smith's General Urology (13th Edition) Tanagho EA, Mc Aninch J.W.(Ed). Prentice-Hall International Inc. New Jersey 1992: 1-7.
17. Hezlinger D. Inductive interactions during kidney development. *Semin Nephrol* 1995; 15: 255-262.
18. Sadler TW. Urogenital system: Langman's Medical Embryology. Sixth edition. WilliamsWilkins, Baltimore 1990: 260-296.
19. Moore KL, Persaud TVN. The Urogenital system: Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defect. Fourth edition. WB Saunders Company, Philadelphia 1993: 204-226.
20. [www.anatomy.tv](http://www.anatomy.tv)
21. Guyton AC. The kidneys and body fluids. In: Guyton AC (Ed). Textbook of Medical Physiology. WB Saunders Company, Philadelphia 1991: 273-353.
22. Madox DA, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration in: Brenner BM (Ed). The Kidney. WB Saunders Company, Philadelphia 1996: 286-334.
23. Kon VI. Glomerular filtration. in: Massry SG, Glassock RJ (Ed). Text book of nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore 1995: 54-60.
24. Navar LG. Renal autoregulation: Perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 1978; 234: 357.
25. Lance DD, Brenner BM. The renal circulation in: Brenner BM (Ed). The Kidney. WB Saunders Company, Philadelphia 1996: 247-286.

26. Tanagho E A, McAninch J W (Ed) Smith's General Urology. San Francisco: McGraw-Hill 2004; 1: 1-17.
27. Walsh CP, Retik BA, Vaughan DE, Wein AC. Campbell's Urology. 8. Ed, USA: Elsevier Science 2002; 2: 1735-1765.
28. Junquera CJ, Carneiro J, Kelley OR. Temel Histoloji. 7. baskı, İstanbul: Barış Kitabevi 1992: 437-461.
29. Weiss RM. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. Campbell Urology 2004: 345-421.
30. Lang RJ, Zhang Y. The effect of K channel blockers on the spontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea pig. J Urol 1996; 155: 332.
31. Robert MW. Campbell's Urology. Volume 1; Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter 2002: 377-405.
32. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Ürogenital sistemin fizyolojisi. Temel Üroloji Kitabı 1998: 39-69.
33. Constantinou CE: Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. Am J Physiol 1974; 226: 1413.
34. Gillenwater JY. The pathophysiology of urinary tract obstruction, in Campbell's Urology. Walsh PC 1992; 8: 1009-1027.
35. Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI ve ark. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. J Trauma 2007; 62: 933-939.
36. Tazegül A, Acar A. Kliniğimizde Gerçekleştirilen Histerektomi Olgularının Klinik ve Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Selçuk Tıp Derg 2010; 26: 19-22.
37. Erdemoğlu M, Kale A, Akdeniz N. Obstetrik Nedenlerle Acil Histerektomi Yapılan 52 Olgunun Analizi. Dicle Tıp Derg 2006; 33: 227-230.
38. Ribeiro SC, Ribeiro RM, Santos NC ve ark. A randomized study of total abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy. Int J Gynaecol Obstet 2003; 83: 37-43.

39. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: 105-112.
40. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillae and intrarenal reflux in the pig. *Lancet* 1974; 2: 1114.
41. Huland H, Leichtweiss HP, Augustin HJ. Changes in renal hemodynamics in experimental hydronephrosis. *Invest Urol* 1981; 18: 274-277.
42. Vaughan ED, Gillenwater JY. Diagnosis, characterization and management of postobstructive diuresis. *J Urol* 1973; 109: 286-292.
43. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 4. Edi. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1995: 3-12.
44. Arima S, Ren Arima S, Ren Y ve ark. Glomeruler prostaglandins modulate vascular reactivity of downstream efferent arterioles. *Kidney Int* 1994; 45: 650-658.
45. McDougal WS. The diagnosis, management, and pathophysiology of acute renal failure in surgical patients. A.U.A. Update Series 1985; 4: 7.
46. Chien KR, Abrams J, Serroni A ve ark. Accelerated phospholipid degradation and associated membrane dysfunction in irreversible, ischemic liver cell injury. *J Biol Chem* 1985; 253: 4809.
47. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery* 1994; 81: 637-647.
48. Jacob RA, Burr BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 985-990.
49. Heinzelman M, Mercer-Jones MA, Passmore JC. Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:384-399.
50. Hellberg PO, Kallskog TO. Neutrophil-mediated post ischemic tubular leakage in the rat kidney. *Kidney Int* 1989; 36: 555-561.
51. Yagi K. Assay of blood plasma or serum. *Methods in Enzymology* 1984; 105: 328-331.

52. Brady HR, Brenner BM, Liebarthus W: Acute renal failure. *The Kidney*. WB Saunders Company, Philadelphia 1996: 1200–1252.
53. Vetterlein F, Petho A, Schmidt G. Distribution of capillary blood flow in rat kidney during postischemic renal failure. *Am J Physiol* 1986; 251: 510.
54. Shires GT, Cunningham JN, Backer CRF ve ark. Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surg* 1972; 176: 288.
55. Farber JL. The role of calcium in cell death. *Life Sci* 1981; 29: 1289.
56. Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharm Toxicol* 1977; 17: 149.
57. Hinnen R, Miyamoto H, Racker E. Calcium translocation in Ehrlich ascites tumor cells. *J Membr Biol* 1979; 49: 309.
58. Humes HD. Role of calcium in pathogenesis of acute renal failure. *Am J Physiol* 1986; 250: 579.
59. Chien KR, Abrams J, Serroni A ve ark. Accelerated phospholipid degradation and associated membrane dysfunction in irreversible, ischemic liver cell injury. *J Biol Chem* 1978; 253: 4809.
60. Dunn MJ. Renal prostaglandins In *Renal Endocrinology*. Edited by M. J. Dunn. Baltimore: The Williams & Wilkins Co 1983; 1: 4.
61. Yin HL, Stossel TP. Control of cytoplasmic actin gel-sol transformation by gelsolin, a calcium-dependent regulatory protein. *Nature* 1979; 281: 583-586.
62. Dedman JR, Binkley BR, Means AR. Regulation of microfilaments and microtubules by calcium and cyclic AMP. *Adv Cyclic Nucleotide Res* 1979; 11: 131-174.
63. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 1156-1164.

64. Arnold PE, Lumlertgul D, Burke TJ ve ark. In vitro versus in vivo mitochondrial calcium loading in ischemic acute renal failure. *Amer J Physiol* 1985; 248: 845-850.
65. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkey GB. Pharmacological approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991; 161: 488-502.
66. Feher J, Csomos G, Vereckei A (Ed). The chemistry of free radical reactions. In: *Free Radical Reactions in Medicine*, Springer-Verlag, Berlin, Germany 1987: 2-10.
67. Aybey B, Tufan H, Ergenekon G. Serbest radikaller. *Türkdenn* 1996; 30: 116-122.
68. Erenel G, Erbaş D, Ancioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi M J* 1992: 243-250.
69. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri. *Mimoza yayınları* 1995: 3-95.
70. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet* 1984: 1396-1397.
71. Younes M, Siegers CP. Interrelation between lipid peroxidation and other hepatotoxic events. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 2001-2003.
72. Garcia JJ, Reiter RJ, Guerrero JM. Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation. *FEBS Lett* 1997; 408: 297-300.
73. Trimarchi H, Mongitore MR, Baglione P. N-acetylcysteine reduces malondialdehyde levels in chronic hemodialysis patients a pilot study. *Clin Nephrol* 2003; 59: 441-446.
74. Freudenthaler SM, Schreeb KH, Wiese A ve ark. Influence of controlled hypoxia and radical scavenging agents on erythropoietin and malondialdehyde concentration in humans. *Acta Physiol Scand* 2002; 174: 231-235.

75. Aganval R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol* 2003; 284: 863-869.
76. Maier CM, Chan PH. Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders. *Neuroscientist* 2002; 8: 323-334.
77. Yamaguchi T, Oishi K, Uchida M ve ark. Edoxone, a radical scavenger, may enhance or produce antiproliferative effects of fluvastatin, amlodipine, ozagrel, GF109203X and Y27632 on cultured basilar artery smooth muscle cells. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1706-1710.
78. Fernandez N, Martinez MA, Climent B ve ark. In vivo coronary effects of endothelin-1 after ischemia-reperfusion. Role of nitric oxide and prostanoids. *Eur J Pharmacol* 2003; 481: 109-117.
79. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB ve ark. Ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2002; 105: 248-258.
80. Guo JP, Murohara T, Buerke M ve ark. Direct measurement of nitric oxide release from vascular endothelial cells. *J Appl Physiol* 1996; 81: 774-779.
81. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 743-751.
82. Cleland JGF, Swedberg K. Carvedilol for heart failure, with care. *Lancet* 2006; 47: 1199-1201.
83. Packer M, Bristow MR, Cohn JN. For the US carvedilol study grup. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
84. Feuerstein GZ, Hamburger SA, Smith EF ve ark. Myocardial protection with carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 138-141.
85. Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ (Ed): Drugdex System. Englewood, Colorado 1997.
86. Cleland JGF, Ray SG, McMurray JJV. Prevention Strategies after Myocardial Infarction. Science Press, London 1994.

87. Feuerstein GZ, Ruffolo RR. Carvedilol, a novel vasodilating beta-blocker with the potential for cardiovascular organ protection. *Eur Heart J* 1996; 17: 24-29.
88. Ulm AH, Miller F. An operation to produce experimental reversible hydronephrosis in dogs. *J Urol* 1962; 88: 337-339.
89. Djurhuus JC, Nerstrom B, Gyrd-Hansen N ve ark. Experimental hydronephrosis. An electrophysiologic investigation before and after release of obstruction. *Acta Chir Scand* 1976; 427: 17-28.
90. Cortas NK and Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-1443.
91. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
92. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. In *Methods in Enzymology*, V 186, Oxygen radicals in biological systems edited by Packer L, Glazer AN. Academic Press, California 1990; 407-421.
93. Packer L, Glazer NA (Ed). Determination of Carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins. *Methods in Enzymology*. California 1990: 464-479.
94. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL ve ark. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
95. Tan PH, Chiang GS, Tay AH. Pathology of urinary tract malformations in a paediatric autopsy series. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 838-843.
96. Aktaş BK, Bulut S, Bulut S ve ark. The effects of N-acetylcysteine on testicular damage in experimental testicular ischemia/reperfusion injury. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 293-298.
97. Engin AB, Karahalil B, Engin A ve ark. DNA repair enzyme polymorphisms and oxidative stress in a Turkish population with gastric carcinoma. *Mol Biol Rep* 2011. (PMID:21390502)
98. Bahado-Singh RO, Schenone M, Cordoba M ve ark. Male gender significantly increases risk of oxidative stress related congenital anomalies in the non-diabetic population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011

99. Kaur P, Kaur G, Bansal MP. Tertiary-butyl hydroperoxide induced oxidative stress and male reproductive activity in mice: Role of transcription factor NF-kappaB and testicular antioxidant enzymes. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 479-484.
100. Karahan I, Ateşşahin A, Yılmaz S ve ark. Protective effect of ycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology* 2005; 215: 198-204.
101. Celik I, Cihangiroglu M, Ilhan N ve ark. Protective effects of different antioxidants and amrinone on vancomycin-induced nephrotoxicity. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology* 2005; 97: 325-332.
102. Dursun KA, Akyol İ, Karademir K ve ark. Üreter obstrüksiyonlarında serbest oksijen radikallerinin rolü ve tedavide verapamil ile alfa tokoferolün yeri. *Türk Üroloji Dergisi* 2000; 26: 437-443.
103. Ozbek E, Ilbey YO, Ozbek M ve ark. Melatonin attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal injury by reducing oxidative stress, iNOS, MAPK, and NF-kB expression. *J Endourol* 2009; 23: 1165-1173.
104. Parlakpınar H, Ozer MK, Sahna E ve ark. Amikacin-induced acute renal injury in rats: protective role of melatonin. *J Pineal Res* 2003; 35: 85-90.
105. Smith GS, Tormoall MS, Barreto JC ve ark. Gastric injury and protection against alcohol and acid: influence of perturbations in glutathione metabolism. *J Surg Res* 1996; 61: 395-403.
106. Sikka SC. Relative impact of oxidative stress on male reproductive function. *Curr Med Chem* 2001; 8: 851-862.
107. Agarwal A, Gupta S, Sikka S. The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 325-332.
108. Hales DB, Allen JA, Shankara T. Mitochondrial function in Leydig cell steroidogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1061: 120-134.
109. El-Missiry MA, Shalaby F. Role of beta-carotene in ameliorating the cadmium-induced oxidative stress in rat brain and testis. *J Biochem Mol Toxicol* 2000; 14: 238-243.



110. Oner-Iyidogan Y, Gurdol F, Oner P. The effects of acute melatonin and ethanol treatment on antioxidant enzyme activities in rat testes. *Pharmacol Res* 2001; 44: 89-93.
111. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK ve ark. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 15; 88: 11003-11006.
112. Lenzi A, Picardo M, Gandini L ve ark. Glutathione treatment of dyspermia: effect on the lipoperoxidation process. *Hum Reprod* 1994; 9: 2044-2050.
113. Hayashi T, Saitou Y, Nose K ve ark. Efficacy of Carvedilol for Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative Renal Injury in Rats. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 2139–2141.
114. Devinder S, Vikas C, Kanwaljit C. Carvedilol attenuates ischemia–reperfusioninduced oxidative renal injury in rats. *Clinical Pharmacology* 2004; 18: 627–634.