

MEHMET OĞUR YILMAZ

ÜROLOJİ

UZMANLIK TEZİ

ŞANLIURFA - 2017

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ÇOCUK ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIKLARINDA
DOKU VE SERUMDAKİ THİOL DİSÜLFİDE
DENGESİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Oğur YILMAZ

DANIŞMANI
Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ

ŞANLIURFA

2017

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ÇOCUK ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIKLARINDA
DOKU VE SERUMDAKİ THİOL DİSÜLFİDE
DENGESİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Oğur YILMAZ

DANIŞMANI
Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 26.05.2017 tarih ve 17114 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2017

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof.Dr. Ercan YENİ, Doç.Dr. Murat SAVAŞ, Doç.Dr. Mehmet GÜLÜM, Doç.Dr. Yiğit AKIN, Yrd.Doç.Dr. Bülent KATI, Yrd.Doç. Dr. Eyyup Sabri PELİT, Yrd.Doç.Dr. İsmail YAĞMUR ve Yrd.Doç.Dr. Erkan ARSLAN'a; Tezimin çalışma aşamasında yardımları ve katkıları için Yrd.Doç.Dr. İsmail KOYUNCU, Yrd.Doç.Dr. Adnan KİRMİT ve Yrd.Doç.Dr. Hakim ÇELİK'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli meslektaşlarım Op.Dr. Kemal GÜMÜŞ, Op.Dr. Mehmet DEMİR, Dr. Eser ÖRDEK, Dr. Süleyman SAĞIR ve Dr. Adem TUNÇEKİN'e, klinik sekreterleri Mahmut Gazi ŞAŞMAZ, Harun ASLANOĞLU'na; Üroloji Kliniği hemşire ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemde emeği olan, hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet Oğur YILMAZ

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR ve SİMGELER	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Böbrekler	4
2.1.1. Anatomi	4
2.1.2. Embriyoloji ve Histoloji	5
2.1.3. Fizyoloji	7
2.2. Üreter	8
2.2.1. Anatomi	8
2.2.2. Embriyoloji ve Histoloji	9
2.2.3. Fizyoloji	10
2.3. Üreteropelvik Bileşke Darlığı	11
2.3.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji	11
2.3.2. Histopatoloji	11
2.3.3. ÜPD Patofizyolojisi	12
2.3.4. Klinik Belirtiler	12
2.3.5. Tanı Yöntemleri	13
2.3.5.1. Ultrasonografi	13
2.3.5.2. İntravenöz Pyelografi	13
2.3.5.3. Bilgisayarlı Tomografi	14
2.3.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	14
2.3.5.5. Sintigrafik İncelemeler	14
2.3.5.6. Whitaker Testi	15
2.3.6. Tedavi	15

2.4. Oksidatif Stres	17
2.5. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	17
2.5.1. Serbest Radikaller	17
2.5.2. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)	18
2.5.2.1. Süperoksit Radikalleri (O ₂ .)	18
2.5.2.2. Hidroksil Radikalleri (OH)	18
2.5.2.3. Hipoklorik Asit (HOCl)	18
2.5.2.4. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	19
2.5.2.5. Nitrik Oksit (NO)	19
2.5.3. Serbest Radikallerin Etkileri	19
2.5.4. Antioksidanlar	20
2.6. Thiol/Disülfid Dengesi	21
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Hasta Seçimi	23
3.2. Örneklerin Toplanması ve Analiz	23
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	32
KAYNAKLAR	33

Tablo-1: Hasta ve Kontrol Grubunun Native Thiol, Disulphide ve Total Thiol Değerleri	26
Tablo-2: Serum Native Thiol (-S-H-), Disülfit (-S-S-), Total Thiol (-S-H+S-S) Sonuçlarıyla (SFU) Hidronefroz Grade, APÇ, MAG3 ve Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişki	28
Tablo-3: Hasta Dokularından Bakılan Thiol-disülfit Dengesinin Klinik Parametrelerle İlişkili	29



Œekil-1: Böbreğin Anatomisi	5
Œekil-2: Böbrek ve Üreterin Embriyolojik GeliŒimi	6
Œekil-3: Üriner Trakt Obstürksiyonu İle Regüle Edilen Tübüler Proteinler ve Potansiyel Üriner Biyomarkerlar	22
Œekil-4: Kan Thiol Disülfid Homeostazisi Erel & Neselioglu Tarafından Yeni GeliŒtirilen Otomatik Ölçüm Yöntemi	24



Grafik-1: Hasta ve Kontrol Grubunda Native Thiol Değerleri	27
Grafik-2: Hasta ve Kontrol Grubunda Plazmadaki Disulphide (-S-S-) Değerleri	27
Grafik-3: Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Total Thiol (S-H+-S-S-) Değerleri	28



KISALTMALAR

UPB	: İntrensek Üretero-Pelvik Bileşke
UPD	: İntrensek Üretero-Pelvik Bileşke Darlığı
ROS	: Reaktif Oksijen Radikalleri
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
USG	: Ultrasonografik Görüntüleme
Dİ	: Direnç İndeksi
IVP	: İntravenöz pyelografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRÜ	: Manyetik Rezonans Ürografi
DTPA	: Tc99m-Dietilentriamin-pentaasetikacid
MAG3	: Tc99m-Merkaptoasetiltriglisin
EAU	: Avrupa Üroloji Derneğinin
SFU	: Fetal Üroloji Birliği
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili protein
KIM-1	: Kidney İnjury Molecule-1
SOD	: Süperoksit Dismutaz
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GRx	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon S-Transferaz
KON	: Konjenital Obstrüktif Nefropatinin

ÖZET

Çocuk Üreteropelvik Bileşke Darlıklarında Doku Ve Serumdaki Thiol Disülfide Dengesinin İncelenmesi

Dr. Mehmet Oğur YILMAZ
Üroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, renal pelvis ve üreter arasında fonksiyonel ve/veya anatomik darlıklarla karakterize olup, üriner sistemin önemli bir konjenital anomalisidir. Çalışmamızda çocuklardaki konjenital üreteropelvik bileşke darlıklarında doku ve kanda yeni bir oksidatif stres belirteci olan thiol disülfide dengesi parametrelerinin [Nativ thiol (-S-H-), disülfid (-S-S-) ve total thiol (-S-H+S-S)] hastalığın tanısı, hidronefrozun derecesi, renal fonksiyonlarla korelasyonu, cerrahi gereksinimini belirlemedeki rolü ve takipteki yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2016 - Şubat 2017 tarihleri arasında kliniğimizde konjenital intrensek üreteropelvik bileşke (UPB) darlığı tanısı alan 30 olgu prospektif olarak çalışmaya alındı. Olgulara laparoskopik dismembered pyeloplasti operasyonu uygulandı. Bütün hastalarda cerrahi sırasında eksize edilen UPB'deki dar segment ve periferik kan serumunda thiol disülfide dengesi parametreleri çalışıldı. Hastalar ile benzer yaş grubunda, sağlıklı çocuk muayenesi / çek-up için çocuk hastalıkları kliniğine başvuran ve çalışmamıza katılmayı kabul eden 30 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu periferik kan serumunda olgularla eş zamanlı olarak thiol disülfide dengesi parametreleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grupların karşılaştırılmasında Student-T testi, parametreler arasındaki ilişkiyi karşılaştırmada ise Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası farklar bilgisayarda SPSS 20 versiyonu kullanılarak değerlendirildi. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerde serumdaki Nativ thiol (-S-H-), disülfid (-S-S-) total thiol (-S-H+S-S) sonuçları arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta grubunda Nativ thiol (-S-H-), disülfid (-S-S-) ve total thiol (-S-H+S-S)'ün doku ve plazma sonuçları ile hidronefrozun

derecesi, pelvik anterior posterior apı, MAG3 böbrek sintigrafisi ve böbrek fonksiyon testleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre serum thiol disülfid dengesi ile ilgili parametreler arasındaki fark hasta ve kontrollerde anlamlı olmasına rağmen, serum ve dokudaki thiol disülfid dengesi ile hidronefrozun derecesi, pelvik anterior posterior apı (AP), diuretic technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) böbrek sintigrafisi ve böbrek fonksiyon testleri arasında korelasyon olmaması nedeniyle, UPB darlıklarının tanı ve takibinde kullanılmasını desteklememektedir. UPB darlıklarının tanı ve takibinde kullanılacak yeni belirteçleri ortaya koyma adına daha farklı çalışmaların gerekliliği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: ocuk, reteropelvik bileşke obstrüksiyonu, thiol disülfid dengesi.

ABSTRACT

Evaluation of Tissue and Serum Thiol/Disulfide balance in Pediatric Ureteropelvic Junction Obstruction Analysis of Balance

Mehmet Oğur YILMAZ, MD
Specialty Thesis, Department of Urology

Ureteropelvic junction obstruction (UPJO) is an important congenital anomaly of the urinary system, characterized by functional and/or anatomic strictures between the renal pelvis and ureter.

Thiol/disulfide homeostasis is a marker for oxidative stress. The aim of this study was to examine the thiol/disulfide homeostasis including tissue and serum total thiol (-SH+-S-S-), native thiol (thiol) (-SH), and disulfide (-S-S-) levels and thiol/disulfide (-SH/-S-S-) ratio in congenital UPJO and its relation with diagnosis of UPJO, monitorization of the patients, renal functions, severity of disease and hydronephrosis.

30 patients newly diagnosed with congenital UPJO between January 2016 and February 2017 were included in the study. Patients were treated with laparoscopic dismembered pyeloplasty operation. Thiol/disulfide balance in the narrow segment of the UPJ and peripheral blood serum excised during surgery was analyzed. 30 healthy subject match according to age and sex were also included in the study. Thiol disulfide balance was analyzed in the control group. Student t test was used to compare patients and controls. Pearson correlation was used to analyze relationship between thiol/disulfide variables. Data were expressed as mean \pm standard deviation. $p < 0.05$ was considered significant.

The mean age of the study participants was 73.4 ± 72.5 months and the mean age of the controls was 67.3 ± 62.2 months. The difference between the two groups was statistically insignificant ($P = 0.731$). Serum total thiol (-SH+-S-S-), native thiol (thiol) (-SH), and disulfide (-S-S-) levels of the patients and controls were different. In the patient group, tissue and plasma results of native thiol (-SH-), disulfide (-SS-) and total thiol (-S-H + SS) were not correlated with hydronephrosis grade, anterior posterior diameter of pelvis, MAG3 renal scintigraphy and renal function tests.

The difference in serum total thiol, native thiol, and disulfide levels between the UPJO patients and controls groups was statistically significant. However, there was no relationship between thiol/disulfide parameters with hydronephrosis grade, anterior posterior diameter of pelvis, MAG3 renal scintigraphy and renal function tests. Therefore, the thiol/disulfide status was not useful for the diagnosis and monitoring od UPJO. We believe that different studies are needed to identify new markers to be used for this purpose.

Key Words: Children, Ureteropelvic junction obstruction, Thiol/disulfide balance.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antenatal hidronefroz çeşitli doğumsal obstrükte anomalilerine bağlı olarak renal pelvis ve kalisiyel sistemin dilatasyonu ile karakterize bir klinik antite olup prenatal ultrasonografi yapılan gebelerin yaklaşık % 1-5'inde görülmektedir. Antenatal hidronefrozun yaklaşık %10-30 oranındaki neden ureteropelvik bileşke darlıklarıdır (UPD) (1-4). Antenatal tanısı konulan hidronefrozların takibi sırasında bir kısmının kendiliğinden düzeldiği ama bir kısmında' da hidronefrozun derecesinin arttığı ve buna bağlı renal fonksiyonların olumsuz yönde etkilendiği ve cerrahiye gidildiği bilinmektedir. Bu günkü bilgilerimiz cerrahi endikasyonları olarak; diüretik renogramda T1/T2 nin >15-20 dk olması, radyonükleik taramalarda renal fonksiyonların %40'ın altında olması, yine takiplerde renal fonksiyonların %5 ten fazla bozulması, renal parankimde progresis kaybı, sık pyelonefrit atakların geçirilmesi, hidronefrozun derecesi özellikle pelvik anterior posterior çapının 20 mm üstünde olması, hipertansiyon ve hematüri gibi diğer semptomların varlığı sayılmaktadır (5). Bugün, ultrasonografi, radyonükleik yöntemler, serum ve idrar biyomarkırları gibi konvansiyonel yöntemler yukarıda sayılan cerrahi endikasyonların' da kullanılan yöntemler olmasına rağmen hastalığın hidronefrozun şiddetini ve progresyonunu ön görmede yeterli sensitiviteye sahip olamadığı ve zaman kayıp ettirici yöntemler olduğu bilinenen bir gerçektir. Çünkü böbreğin fonksiyonu direkt olarak ultrasonik yöntemle ölçülen hidronefrozun şiddetiyle doğru orantılı olmadığı ve aynı zamanda ultrasonografi kişiye bağımlı bir tarama yöntemidir. Radyonükleik yöntemlerde çocuklar radyasyona maruziyetine bağlı hasar oluşmakta, aynı zamanda idrar kümülasyonuna bağlı böbrek fonksiyonlarını olması gerekenden daha yüksek okuyabilmekte, buda yanlış tanı ve tedavi nedeni olabilmektedir. Geniş çalışmalara rağmen çocuklardaki UPD ların tanı değerlendirme ve progresyonu hakkında halen cevap bekleyen sorular vardır (6).

Bu nedenle bu süreçte hangi bireylerin cerrahiye, hangilerinin takipte olması konusunda karar vermede non invaziv kolay test edilebilen, tanı ve takipte kullanılan metodlara ihtiyaç duyulmaktadır (7). Hidronefroza bağlı böbrekte gelişen hasar hücresel düzeyde başlamakta ve sırasıyla renal tubuluslarda dilatasyon, hücre ölümü, glomerüler hasara bağlı intertisitisyel enflamasyon ve fibrozisle devam edip kronik böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilmektedir (8-10). Bu hücre hasarı sürecinde birçok enzim ve oksidatif stres mekanizmaların ve enflamasyonun rol aldığı bilinmektedir (11-13).

Son yıllarda UPD' ların tanı ve değerlendirilmesi ve altta yatan fizyopatolojisiyle ilgili doku, serum ve idrarda birçok enzim, oksidatif stres markırları, çalışıldı bazı çalışmalar umut verici olmakla birlikte, mevcut bilimsel veriler halen spesifik ve uygun tanı ve takipte kullanılacak bir metoda ulaşamadığı' da bilinen bir gerçektir. Oksidatif stres canlı dokudaki oksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengeyi yansıtır. Üretim ve detoksifikasyon arasındaki denge bozulduğu zaman reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır (ROS) (14,15).

Reaktif oksijen radikalleri (ROS); fizyolojik düzeylerin üzerine çıktığında oksidatif hasara neden olan primer moleküller olup canlı organizmada hücrelerin protein, DNA, RNA yapısına zarar vermektedir. Birçok test canlı organizmada antioksidant ve oksidan enzimlerin ve moleküllerin seviyelerini, yani oksidatif stresi ortaya koymak için kullanılmıştır. (Lipid hydroperoxide, total antioxidant status, total oxidant status, oxidative stress index, paraoxonase and arylesterase gibi). Fakat vücutta en önemli indirgeyicilerden biride thioldur. Tiyol ve Disülfidler; Proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, Proteinlerin fonksiyonlarının regülasyonu, enzim fonksiyonlarının regülasyonu, reseptörlerde, taşıyıcılarda, Na-K kanalında, transkripsiyon gibi vücutta önemli biyolojik rolleri vardır. Dinamik tiol/disülfid dengesi, antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Plazma tiyol havuzunun büyük bir kısmı temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır. Proteinlerin tiyol grupları düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür. Tiyol-disülfid dengesi yaşamsal bir öneme sahiptir. Bu çift taraflı dengenin 1979 yılından beri tek tarafı ölçülebilirken, Erel & Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir. (16,17).

Thiol; hücrelerde her hangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metyonin..) tiyol grupları, ROS'un primer hedef noktasıdır. ROS ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir. Plazma tiol seviyesinin fizyolojik olarak serbest radikalleri toplayıcı ve birçok mekanizmayla antioksidan fonksiyon gösterdiği, Plazma total tiol

seviyesinin ölçülmesi ve thiol/disulphid dengesinin belirlenmesi birçok hastalıkta örneğin Diyabetes mellitus, renal hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, sirozla ilişkili hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar ve kanser gibi durumlarda aşırı serbest radikallerin üretimini yansıttığı bilinmektedir. Yine canlı dokuda dinamik thiol/disulphid dengesinin belirlenmesi, bize dokuda normal ve anormal biyokimyasal olaylar hakkında önemli ve detaylı bilgiler sağlayacaktır. (18-24)

Bu çalışmada çocuklardaki üreteropelvik bileşke darlıklarında doku ve serumda yeni bir oksidatif stres markırı olan thiol disülfide dengesinin tanı, hidronefrozun derecesi, renal fonksiyonlarla korelasyonu, cerrahi gerekliliğini belirlemedeki rolü ve takipteki öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrekler

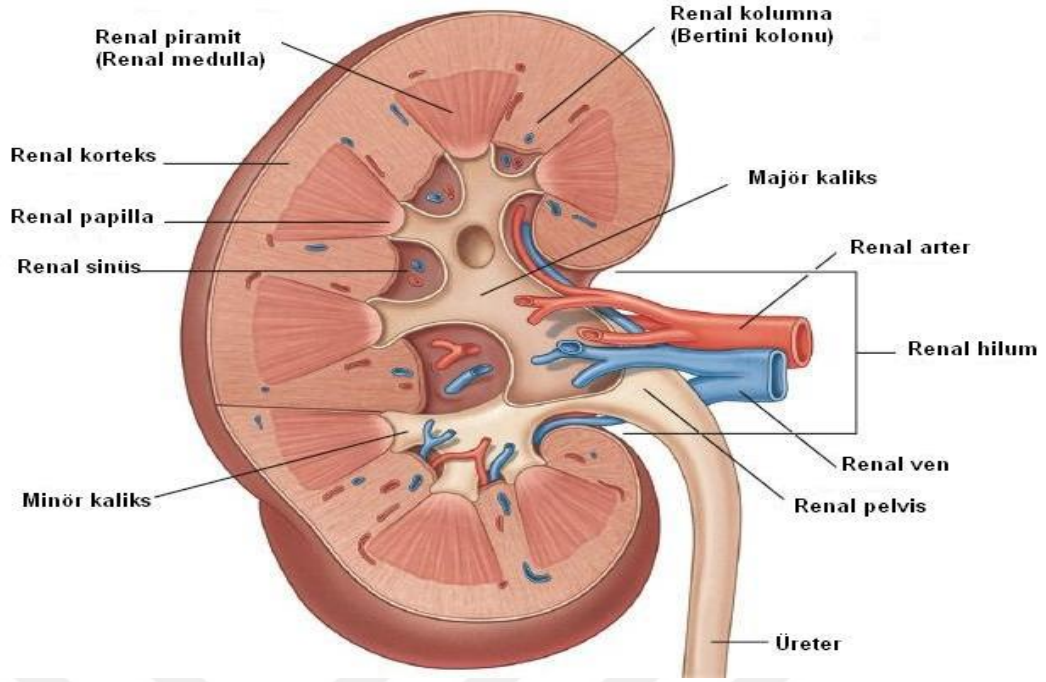
2.1.1. Anatomi

Böbrekler retroperitoneal bölgede columna vertebralisin iki yanında yer alan bir çift organdır. Böbrekler, torakal 12 ve lomber 3 vertebra seviyesinde bulunurken karaciğer nedeniyle sağ böbrek sol böbrekten yaklaşık 2 cm daha aşağıdadır. Her bir böbrek yaklaşık 12–13 cm vertikal uzunluğa, 5–7 cm transvers çap ve 2,5 cm anteroposterior kalınlığa sahiptir. Ağırlığı erişkin erkeklerde 125-170 gr, kadınlarda ise 115-155 gr kadardır (1; 2).

Sol böbreğin ön yüzünün dalak, suprarenal bez, pankreas, mide, splenik damarlar, sol fleksura, inen kolonun başlangıcı ve jejunum kıvrımları ile komşuluğu vardır. Sağ böbreğin ön yüzünün karaciğerin sağ lobu, suprarenal bez, çıkan kolon, sağ fleksura, duodenumun ikinci parçası ve jejunum kıvrımları ile komşuluğu vardır. Böbreklerin üst ve iç yüzleri, glandula suprarenalis ile komşu iken, arka yüzleri diyafragma, m.quadratus lumborum, m.psoas major, m.transversus abdominis, subkostal ven-arter-sinir, n. ilioinguinalis ve n. iliohypogastricus ile komşudur. Böbreklerin küçük bir bölümünü de kostodiafragmatik açı ile komşuluk yapar (3,4).

Renal arterler, L1–L2 vertebra arasındaki intervertebral disk hizasında, aortanın lateral duvarından ayrılırlar. Sağ renal arter sola göre daha uzun ve sol renal artere göre daha posteriodadır. Arterler, böbrek hilusuna gelmeden önce iki dala (anterior ve posterior) ayrılır. Her renal arter beş segmental arteri oluşturur ve bu segmental arterler her renal piramide bir tane lobar arter gidecek şekilde dallara ayrılır. Segmental arterler uç arterler olup aralarında herhangi bir anastomoz yoktur (4,5).

Böbreğin venöz drenajı birçok ven tarafından sağlanır. Postglomerüler kapillerler, sırası ile interlobuler, arkuat, interlober ve segmental venlere drene olur. Segmental venler renal veni oluşturmak üzere birleşir. Sol renal ven sağa göre daha uzundur. Kalikslerin infundibulumu çevresinde yaygın venöz sistem anastomozları görülür. Renal venler inferior vena kavaya drene olur (5; 6). Böbreğin anatomik yapısı şekil 1 de verilmiştir.



Şekil-1: Böbreğin Anatomisi

Böbreklerin innervasyonu T12-L2 seviyesinden gelen renal pleksustan olmaktadır. T12-L2 spinal segmentlerden gelen sempatik preganglionik lifler, çöliak ve artikorenal ganglionlara uğrar. Postganglionik lifler ise renal arter dalları etrafında otonomik pleksus oluşturarak organa dağılır. Böbreğin parasempatik innervasyonu ise n. vagustan çıkan lifler ile sağlanmaktadır (7).

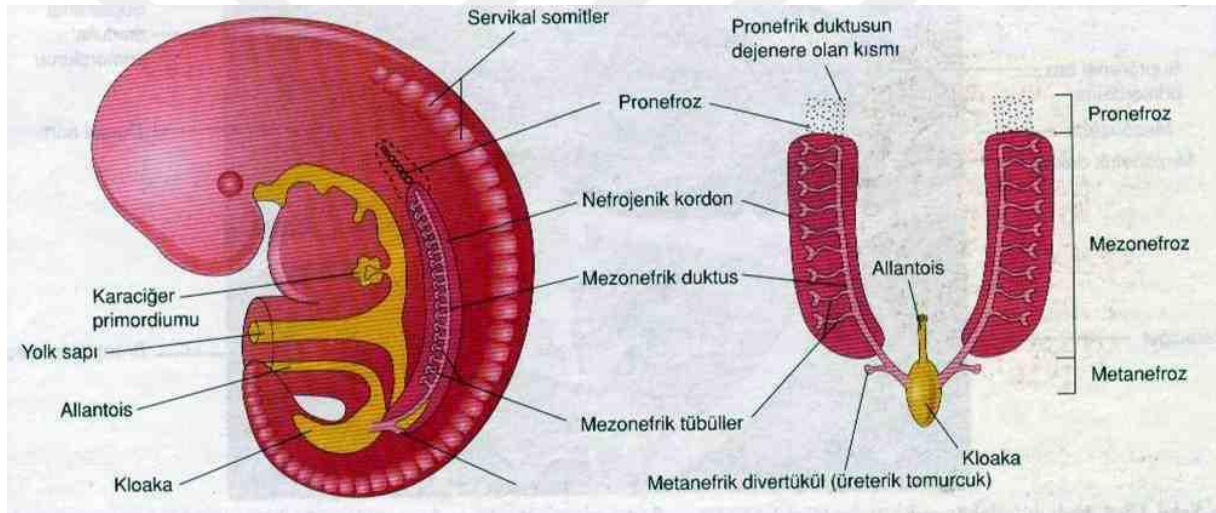
2.1.2 Embriyoloji ve Histoloji

Embriyolojik olarak böbrekler gelişim sırasına göre pronefroz, mezonefroz ve metanefroz aşamalarından geçer. Metanefroz esas böbreği oluştururken, pronefroz ve mezonefroz antenatal dönemde regrese olmaktadır (8). Pronefroz, insan embriyosunda servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu halinde olup geçici bir yapıdır ve fonksiyonu yoktur. 4. haftanın sonunda bu sisteme ait tüm yapılar kaybolur. Pronefroz sadece bazı primitif amnionlu vertebralılarda üropoetik fonksiyona sahiptir (9).

Mezonefrozlar oldukça genişlemiş ve uzamış bosaltıcı organlar olup dördüncü haftanın sonuna doğru, rudimenter yapılar olan pronefrozların kaudalinde ortaya çıkarlar. Bu yapılar pronefroza göre daha iyi gelişmiştir ve kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar, yaklaşık dört hafta boyunca ara böbrekler olarak embriyoda fonksiyon görmektedir. Mezonefrik böbrekler, glomerüller

ve tübüllerden oluşmaktadır. Birinci trimesterin sonlarına doğru mezonefrozlar dejenere olurlar, ancak erkeklerde mezonefrik tübüller testisin efferent duktulilerine dönüşmektedirler. Mezonefrik kanal ise yetişkin erkeklerde önemli yapılara dönüşmektedir (10).

Metanefrozlar (kalıcı böbrekler), intrauterin besinci haftanın başında gelişmeye başlar ve yaklaşık dört hafta sonra da fonksiyonel hale gelir. Fetal yaşam boyunca idrar oluşumu devam eder. Amnion sıvısı içine verilen idrar burada amnion sıvısı ile karışır. Olgun bir fetüs günde birkaç yüz mililitre amnion sıvısı yutar. Bu sıvı barsaklar aracılığıyla emilir. Yıkım ürünleri, plasental membran yoluyla anne kanına transfer edilir. Prematür infantlar hariç doğum zamanında nefron oluşumunun tamamlandığına inanılmaktadır. Böbreklerin fonksiyonel olgunlaşması ise doğumdan sonra gerçekleşir (10). Böbreğin ebrionik yapısı şekil 2 de gösterilmiştir



Şekil-2: Böbrek ve Üreterin Embriyolojik Gelişimi

Böbreği dıştan içe doğru üç tabaka sarmaktadır. Bu tabakalar fascia renalis, capsula adiposa ve capsula fibrosadır. Dışta cortex renalis ve içte medulla renalis olmak üzere böbrek parankimi iki kısımdan oluşmaktadır. Korteksin medullayı saran kısmına arkus kortikalis, meduller piramitlerin arasına girerek pelvis renalise kadar uzanan parçalarına ise columna renalis (Bertini kolonları) adı verilmektedir. Korteks, proksimal tübüleri, distal kıvrımlı tübüleri ve idrar yapımında rol alan korpüskülleri içerir.

Renal medulla, sayıları 8-14 arasında değişen koni şekilli renal piramidal yapılardan oluşur ve bu yapılara medüller piramitler adı verilmektedir. Renal piramitler, kendini saran korteks ve

komşu kolumna renalis bölümleriyle beraber lobları oluşturmaktadır ve bu yapılar böbreğin temel fonksiyonel ünitesidir. Piramitlerin apeksinde, minör renal kalikslerin içine doğru uzanan yapılara renal papilla denir. Genellikle bir, bazen de iki veya üç papillayı içine alan minör renal kaliksler, renal kollektör sistemin ilk büyük yapılarıdır ve birkaç tanesinin birleşmesi ile majör renal kaliksler oluşmaktadır. Majör renal kalikslerin sayısı her böbrekte iki veya üçtür. Majör renal kaliksler de birleşek renal pelvisi oluştururlar. Pelvis renalis ise birinci lumbal vertebranın spinal çıkıntısı hizasında üreter ile devam etmektedir (11,12).

Mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur ve her bir böbrekte sayısı yaklaşık 1-4 milyon kadardır. Her bir nefronun yapısında glomerül ve Bowman kapsülü, proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve kollektör kanallardan oluşmaktadır. Proksimal tübül, distal tübül ve glomerüller kortekste bulunurken, kollektör kanallar ve henle kulpunun bir kısmı medullada bulunmaktadır (13).

2.1.3. Fizyoloji

Böbreğin görevleri, asit-baz dengesinin sağlanması, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama işlevlerini kapsayan bir dizi işlem aracılığıyla metabolik artıkların atılması ve gerekli maddelerin korunması, endokrin fonksiyonlar (renin, kalsitriol, eritropoetin üretimi), kan basıncının düzenlenmesi ve metabolik fonksiyonlar olarak sayılabilir (uzun süreli açlıkta glukoz sentezi, protein katabolizması) (14, 15).

Böbreğin fonksiyonel ünitesine olan nefron temel olarak sıvının filtre edildiği glomerül ile filtre edilen sıvının böbrek pelvisine akarken idrar niteliklerini kazandığı uzun bir tübülden oluşmaktadır. Her bir nefronun kendi başına idrar yapma yeteneği vardır ve glomerülleri kortekse yakın olan nefronlar kortikal nefron, uzak olan nefronlar ise jukstamedullar nefron olarak adlandırılmaktadır. Kanı glomerül içine getiren arter afferent arteriyol, glomerülden taşıyan arter ise efferent arteriyol olarak adlandırılmaktadır. Glomerülde, afferent ve efferent arteriyol arasında 50 kadar paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerler vardır. Bu kapiller yumak Bowman kapsülü adı verilen bir yapı tarafından sarılır. Sıvının Bowman kapsülü içine süzülmesini, afferent ve efferent arterioller arasındaki kan basıncı farkı sağlar. Süzülen ultrafiltrat, proksimal tübüllere akar ve proksimal tübüllerde, glukoz ve aminoasitlerin tümü, suyun ve sodyum klorürün % 85'i, ayrıca fosfat ve kalsiyumu geri emilir. Sıvı daha sonra kulpu medullaya kadar uzanan Henle

kulpuna geçer. Henlenin çıkan kolu kortekse tekrar yükselirken kalınlaşır ve kalın segmenti oluşturur.

Henle kanalının esas görevi suyun tutulmasıdır. Sıvı Henle kulpundan sonra kortekste yer alan Distal Tübüle geçer. Distal Tübüllerde iyon değişimi gerçekleşmektedir. Distal Tübüller birleşerek toplayıcı tübüleri oluşturur ve toplayıcı tübüller de korteksten medullaya dönerek orada toplayıcı kanallara dönüşmektedir. Toplayıcı kanallar medullanın derinliklerine doğru ilerlerken birbirileriyle birleşerek genişlerler. En distal kısımda geniş toplayıcı kanal geniş bir duktus oluşturur ve bir papillanın apeksine açılır. Papillalar medullanın böbrek kaliksine doğru yaptıkları çıkıntılar olarak ifade edilebilir. Glomerüler filtrat, kanın hidrostatik basıncına yanıt olarak oluşur ve kimyasal bileşimi kan plazmasına benzerdir. Makromoleküller glomerül duvarını geçemediği için içeriğinde protein yoktur (16).

2.2. Üreter

2.2.1. Anatomi

Renal toplayıcı sistemin ilk gross yapısı minör kalikslerdir ve diğer minör kalikslerle birleşerek majör kaliksleri oluşturur. Majör kaliksler ise birleşerek renal pelvisi oluşturur. Renal pelvis, Üreteropelvik bileşkededen itibaren üreter olarak devam eder ve mesaneye uzanır. Retroperitoneal yerleşimli olan üreter, peristaltik hareketlerle idrarı mesaneye taşımakla görevlidir ve yaklaşık 25-30 cm uzunluğa sahip bir kanaldır.

Üreter, retroperitoneal bölgede psoas kası üzerinde seyrederek. Sağ üreterin çıkan kolon, çekum ve appendiks ile komşuluğu varken, sol üreter inen kolon ve sigmoid kolon ile komşuluk göstermektedir. Üreterler, kemik pelvise iliak damarları bifurkasyon düzeyinde çaprazlayarak girer ve mesaneye açılır. Üreter üç noktada fizyolojik darlık gösterir. Bunlar sırasıyla; üreteropelvik bileşke, iliak çapraz hizası ve üreterovezikal bileşkedir. Bu darlıklar, üriner sistem taşlarının geçişi sırasında obstrüksiyonun oluşabileceği noktalardır. Üreter cerrahi ve radyolojik tanımlamalarda abdominal (Pars abdominalis) ve pelvik parça (pars pelvica) olmak üzere iki kısımda incelenebildiği gibi, pelvis renalisten sakrum üst kenarına kadar üst üreter, sakrum üst kenarından sakrum alt hizasına kadar orta üreter ve sakrum alt hizasından mesaneye kadar da alt üreter olarak incelenebilir (17,18).

Üreter trasesi boyunca; renal arter, abdominal aort, gonadal arter, hipogastrik vezikal ile uterin dallardan beslenir. Renal arterden aldığı dallar serozası altından alt uca dek seyrederek (7). Üreterin çevresinde ağ oluşturan venler tarafından venöz drenajı sağlanır ve bunlar da testiküler ven veya ovarian ven ve internal iliak vene dökülürler (6).

Üretere sempatik lifler T11-L2'den, parasempatik lifler vagustan ve S2-S4 segmentlerinden gelir (19). Üreterin proksimal kısmı aortik ve renal pleksuslardan, orta kısmı superior hipogastrik pleksustan, distal kısmı ise inferior hipogastrik pleksustan gelen sinir lifleri ve hipogastrik sinir ile inerve olur (17; 18).

2.2.2. Embriyoloji ve Histoloji

İntrauterin 4. haftada, distal mezonefrik kanaldan üreter tomurcuğu gelişmektedir. İntrauterin 5. haftada üreterik tomurcuk metanefrik blasteme invazyon gösterir ve nefron farklılaşması başlamış olur. Metanefrik blastem üreterik tomurcuğun bölünmesine neden olur ve toplayıcı kanalların, majör ve minör kalikslerin, renal pelvisin ve üreterin oluşmasını sağlar (17,18).

Metanefrik blastem ile üreter tomurcuğu arasındaki etkileşim bozulduğunda metanefrik blastemin normal nefronlara dönüşemediği görülmüştür. Üreter tomurcuğunun sap kısmı yakınlarına yerleşmiş olan anjiotensin 2 geni zedelenirse, üriner sistemin konjenital anomalilerinin daha sıklıkla görüldüğü (üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunu dahil) deneysel hayvan modellerinde görülmüştür (17,20).

Üreter üç tabakadan oluşmaktadır. Bunlar içten dışa sırasıyla; mukozal tabaka (ürotelyum ve lamina propria), musküler tabaka ve adventisyal tabakadır. Üreter lümeni ve renal toplayıcı sistem papillalara kadar transizyonel epitel ile kaplıdır. Mesanede de transizyonel epitel şeklinde devam gösterir. Üreter, submukoza, mukozal ve submukozal bezler içermezken epitel altında myofibroblastlar, kollajen fibriller, değişik sayıda küçük damarsal yapılar ve myelinize olmayan akson demetleri içeren değişik kalınlıklarda gevşek bağ dokusu yer almaktadır. Üreter iki düz kas tabakası içerir. Bu düz kas tabakası içte longitudinal, dışta ise sirküler ve oblik olarak seyrederek. Sadece longitudinal yerleşimli kas lifleri ise intramural üreterde bulunmaktadır. Adventisya tabakası en dışta ince bir tabaka halinde bulunur; zengin sinir ağı ve üreteral kan damarlarını içerir. Adventisya tabakası fibroelastik bağ dokusundan oluşmaktadır ve kollajen lifleri longitudinal seyretilmektedir (17,18).

2.2.3. Fizyoloji

Üreterin görevi idrarı böbrekten mesaneye taşımaktır. Pacemaker hücrelerden çıkan elektriksel aktivite peristaltizmin mekanik hareketine neden olarak idrarın bolus şeklinde proksimalden distale (mesaneye) doğru ilerlemesine neden olur. İdrar bolusu mesaneye geçtiğinde kasılma dalgası sonlanır. İstirahat anında ölçülen intraluminal üreter basıncı 0-5 cm su iken, kontraksiyon anında bu basınç 20-80 cm su seviyelerine yükselmektedir. Ortalama kontraksiyon sayısı dakikada 2-8 iken diürez olduğu zamanlarda üreter peristaltik kontraksiyonlar sıklığını arttırarak idrar transportunu arttırır (21). Transplantasyon ya da denervasyon sonrası üreteral peristaltizmin devam etmesi sinir inervasyonu olmadan da peristaltik hareketlerin oluşabileceğini kanıtlamaktadır. Ancak sinir sisteminin en azından kontrol edici bir görevinin olduğu, otonom sinir sisteminin hem bolus hacmini hem de kontraksiyon sıklığını değiştirerek idrar taşınımı üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir (21). Otonom sinir sistemi asetilkolin içeren parasempatik, hem de noradrenalin içeren sempatik yollardan etki gösterir (22,23).

Parasempatomimetik(kolinerjik ajanlarenel olarak üreter kontraksiyon fonksiyonu üzerine stimülan etki gösterir, böylece üreterin kasılma sıklığı ve kasılma kuvveti artar (24,26). Atropin(parasempatolitik) üreteral aktiviteyi inhibe etmesine karşın, insanlar da dahil olmak üzere yapılan birçok araştırmada üreteral aktivite üzerinde direkt bir etkisinin olmadığı görülmüştür (24,27-29). Sempatik sinir sisteminin de üreter üzerindeki etkilerine bakıldığında, a-adrenerjik agonist olan norepinefrinin, üreter kasılmalarının gücünü arttırdığı görülmektedir. Fentolamin a-adrenerjik blokördür ve üreterin kasılma gücünü azaltmaktadır (30).

İdrar akımında oluşan kasılma basıncı mesane içi basınçtan yüksek olup idrarın mesane içine girmesini sağlar. Sağlıklı kişilerde mesane, depolama esnasında mesane içi basıncını düşük tutarak idrarın içeriye akışına izin verirken, nörojenik ve fibrotik mesanelerde, mesane içi basınç artarak üreteral akışı engeller. Üreter, peristaltizm sıklığını arttırarak buna cevap vermeye çalışır ve sonuçta üreterde staz meydana gelir. Sonuç olarak idrar akışı engellenir ve hidroüreteronefroz gelişir (31-34).

2.3. Üreteropelvik Bileşke Darlığı

2.3.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Üreteropelvik bileşke darlığı (ÜPD), idrarın böbrek pelvisinden üretere akmasını engelleyen ve tedavi edilmemesi halinde böbreğin zedelenmesine neden olabilecek anatomik ya da fonksiyonel bir tıkanıklık durumu olarak tanımlanabilir (35). Yeni doğançığında en sık hidronefroz nedeni olan üreteropelvik bölge darlığının insidansı 1/1500 olup erkeklerde kızlardan daha sık görülür. ÜPD daha sıklıkla sol tarafta (sol/sağ oranı 5/2) görülür ve olguların %10-15'inde bilateral olabilmektedir (7).

Üreteropelvik bileşke darlıkları intrensek, ekstresek ve sekonder nedenler olmak üzere 3 grupta incelenir. İntrensek neden olarak üreteropelvik bölgedeki sirküler kas hücrelerinde azalma veya kas hücrelerinin arasında kollajen liflerinin içeriğinde değişiklik olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak idrar geçişini engelleyen adinamik bir segment oluşur. Ayrıca üreteral valvuler mukozal kıvrımlar, persistant fetal kıvrımlar ve üst üreteral polipler diğer intrensek nedenler olarak sayılabilir (36).

Ekstresek ÜPD darlığının en sık nedeni aberran veya aksesuar alt pol damarının bulunmasıdır. Üreteropelvik bölgenin veya proksimal üreterin önünden geçen bu damarlar mekanik darlığa neden olur (17). İleri dereceli vezikoüreteral reflü varlığı en sık sekonder nedenlere bağlı üreteropelvik bölge darlığı ile birlikte görülmektedir. Vakaların yaklaşık % 10-40'ında reflüye rastlanmaktadır. Benign veya malign neoplazilere, kistlere, böbrek taşlarına, inflamasyona sekonder üreteropelvik bölge darlığı görülebilir (17).

2.3.2. Histopatoloji

Üreteropelvik bileşke darlıklarının histolojik incelenmesi sonucunda dar olan ÜPB segmentinde anormal konfigürasyon ve kas liflerinde azalma gözlenmiştir. Ayrıca dar segmentte normalden fazla kollajen ve elastik bağ dokusu birikimi gözlenmiştir. Kas yapısında görülen bu anormalliklere intersellüler bağlantı bozuklukları (kas hücreleri arasında) eşlik edebilir (37-39).

2.3.3. ÜPD Patofizyolojisi

ÜPD olgularının çoğunda kısmi bir obstrüksiyon vardır ve darlığın derecesine göre daha uzun dönemlerde hidronefroz ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalarda ÜPD nin, prenatal dönemde oluşan statik bir lezyondan daha çok zaman içinde değişebilen dinamik bir patofizyolojik sürece sahip olduğunu göstermektedir (40).

Renal pelvis içi basınç sifıra yakındır. Obstrüksiyon ya da başka bir nedenden dolayı bu basınç yükseldiği zaman renal pelvis ve kalikslerde dilatasyon meydana gelir. Obstrüksiyonun derecesi, süresi ve lokalizasyonuna göre dilatasyonun derecesi değişir. Obstrüksiyon seviyesi, ÜPD de böbreğe yakın olduğu için böbrek üzerine olan etkileri fazladır. Obstrüksiyonu yenmek için ilk aşamada renal pelvis ve kalikslerde peristaltizm artmakta ve kaslarda kompensatuar hipertrofi gelişmektedir. Bu faz kompensasyon fazıdır. Obstrüksiyonun devam etmesi ile birlikte kaslarda atoni meydana gelir ve sistem dekompanse olur (41). Zamanında düzeltilmeyen obstrüksiyon, böbrek fonksiyonlarını daha da kötüleşmesi ve hatta böbrek fonksiyonunun sona ermesi ile sonuçlanabilir (42). Pelvik kompliyans, ÜPB anatomisi ve fonksiyonu, glomerular ve tübüler fonksiyonlar, diürez durumunda idrar miktarı ve akım hızı, hidronefrozun ortaya çıkışında etkili olan bazı temel faktörler olarak sıralanabilir (43).

2.3.4. Klinik Belirtiler

Üreteropelvik bileşke darlığı büyük oranda doğumsal bir hastalık olsa da hayatın herhangi bir döneminde semptom verebilir. Ultrasonografinin prenatal takiplerde rutin kullanıma girmesiyle beraber doğumsal ÜPD'nin tanısı genellikle intrauterin dönemde konulmaktadır. Antenatal takiplerin yapılmadığı yada prenatal tanı konulamayan yenidoğanlarda, ÜPD özgü olmayan belirtilerle karşımıza çıkmaktadır. Bunlar emmeme, huzursuzluk, büyüme gelişme geriliği ve idrar yolu enfeksiyonu olabilir. Daha büyük yaştaki çocuklarda flank ağrı yada karın ağrısı ve bazen bulantı-kusma gibi şikayetlerle belirti verebilir. Erişkinlerde, yan ağrısı, karın ve sırt ağrısı, palpabl kitle, hematüri, böbrek taşı ve hipertansiyon gibi belirtilerle saptansa da genellikle erişkin hastalar klinik olarak asemptomatiktir. Başka nedenlerden dolayı yapılan değerlendirme sonrası tanı konulan hasta sayısı oldukça fazladır (18,44-46).

2.3.5. Tanı Yöntemleri

2.3.5.1. Ultrasonografi

Ultrasonografik görüntüleme (USG), ÜPD'nin tanı ve değerlendirmesinde ilk başvuru olan yöntemdir. Özellikle antenatal dönemde yapılan USG ile saptanan hidronefroz olgularında en sık rastlanan patoloji üreteropelvik bileşke darlığıdır. Ultrason ile böbreğin boyutu, parankimi, antero-posterior çapı, pelvikaliksiyel sistemde genişleme, üreter ve mesanenin durumu değerlendirilebilir (47, 48). ÜPD'ye bağlı hidronefroz olgularında genişlemiş pelvis ve kaliksleri gösteren hipoekoik (kistik) alanlar USG ile tespit edilebilmektedir. Kortikomedüller birleşim sınırının fark edilebiliyor olması böbrek fonksiyonlarının korunduğunun göstergesidir (43).

Prenatal dönemde yapılan USG incelemesinde pelvis ön arka çapının 10mm'nin üzerinde olması anlamlı kabul edilmektedir. Cerrahi kararının verilmesi aşamasında, renal sintigrafi sonuçlarının yanında, USG ile ölçülen kaliksiyel dilatasyonun derecesi, parankim kalınlığı ve renal pelvis ön arka çapı sonuçları önemlidir (17,49,50). Pelvis ön-arka çapı 30 mm üzerinde olan yenidoğanlara pyeloplasti önerilirken, 20–29 mm arasındaki bebeklerin takibinde en az %50'sine pyeloplasti gerektiği gözlenmiştir. 12 mm' den küçük olan bebeklerde ise ilerleyen yıllarda pyeloplasti büyük ihtimal gerekmemektedir (43,45).

USG nin en önemli dezavantajı kişiye bağımlı bir tetkik olmasıdır ve fonksiyonel dilatasyon ile anatomik darlığa bağlı dilatasyondan ayırt edememesi diğer bir dezavantajdır.

Doppler ultrasonografi yöntemi kullanılarak böbrek direnç indeksi (Dİ) ölçülebildiği gibi, son dönemlerde ÜPD'ye neden olan çaprazlayan damar varlığının saptanmasında endolüminal ultrasonografi ve kontrastlı doppler ultrasonografi gibi yöntemlerde kullanılmaktadır (51-53).

2.3.5.2. İntravenöz Pyelografi

İntravenöz pyelografi (IVP), normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda anatomik ve fonksiyonel bilgiler sağlamaktadır. Renal parankimin, pelvikaliksiyel sistemin, üreterin ve mesanenin sınırlarının değerlendirilmesinde, üst üriner sistem obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda, böbreğin konsantrasyon yeteneğinin yeterli olmaması nedeni ile yenidoğanlarda, istenen kalitede

görüntü elde edilemez. Radrasyon nedeni ile gebelerde kullanımı uygun değildir. Radyasyona maruz kalınması, barsak gazlarının görüntüyü engelleyebilmesi, uygulama esnasında verilen radyoopak maddelere bağlı alerjik reaksiyon, nefrotoksisite ve osmotik diürez dezavantajlarıdır. Bilgisayarlı tomografive manyetik rezonans görüntüleme ile böbreğin 3 boyutlu yapısının daha iyi değerlendirilebilmesi, İVP' nin kontrast madde içermesi gibi nedenlerden ÜPD tanısında kullanımı günümüzde oldukça sınırlıdır (43).

2.3.5.3. Bilgisayarlı Tomografi

Böbreklerin yüksek kalitede detaylı anatomik görüntülenmesini sağlar. Üriner sistem taşlarında ve taşa bağlı obstrüksiyonların tanısında BT altın standart olarak kabul edilmektedir. Damar yapılarının incelenmesi ve anormal yerleşimli damarların araştırılmasında böbrek fonksiyonları normal hastalarda üç fazlı kontrastlı BT anjiyografi çekilmesi tanıyı kolaylaştırmaktadır. BT'nin yüksek oranda iyonize radyasyon içermesi sık tekrarlayan çekimleri ve gebelikte kullanımını kısıtlamaktadır. Kontrast kullanımı böbrek yetmezliği ve kontrast alerjisi olan hastalarda ciddi sorunlara yol açabilmektedir (17,54,55).

2.3.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografiden farklı olarak üriner sistem taşlarını görüntüleme rolü kısıtlı olsa da, yumuşak dokuların değerlendirilmesinde BT'den daha üstündür. MR'ın farklı teknikleri ve sekansları vardır. Üriner obstrüksiyonu göstermede, Manyetik Rezonans Ürografi (MRÜ) daha sıklıkla kullanılmaktadır ve mükemmele yakın sonuçlar elde edilmektedir. Dinamik manyetik rezonans ürografi görüntülemeleri ile böbreğin 3 boyutlu anatomisi ve damar yapılarının detaylı incelenebilmesinin yanında böbreğin süzme fonksiyonları ile ilgili de ayrıntılı bilgiler edinilebilir. İyonizan radrasyon kullanılmaması büyük bir avantajı iken, pahalı olması, erişim imkanının kısıtlı olması ve çocuklarda anestezi gerektirmesi dezavantajıdır (17, 56).

2.3.5.5. Sintigrafik İncelemeler

Nükleer renografiler, üreteropelvik bileşke darlığını göstermek amacıyla tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Nükleer renografiler obstrüksiyonun yanı sıra böbrek fonksiyonları hakkında da bilgi vermektedir. Dinamik böbrek sintigrafisi için en sık kullanılan radyoizotoplar,

Tc99m-Dietilentriamin-pentaasetikacid (DTPA) ve Tc99m-Merkaptoasetiltriglisin (MAG3) dir. Tc99m-MAG3 ün radyasyon maruziyeti daha azdır ve görüntü kalitesinin daha iyi olması sebebiyle daha sık tercih edilmektedir. Uygulama sonrasında renal tutulum ve atılımlar sintigrafik olarak hesaplanarak renal fonksiyon belirlenmektedir (36,57). Renogramlar çeşitli durumlarda diüretik ajanlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. İntravenöz diüretik, radyofarmasötik uygulamasından 10-20dk sonra uygulanır. Bunun nedeni, dilate fakat obstrükte olmayan sistem ile obstrükte olan sistemi doğru ayırt edebilmek için maksimum ekskresyon hızına ulaşma gerekliliğidir. Obstrüksiyon varlığında, radyofarmasötik böbrek pelvisinde birikir, aktivitenin yarılanma süresi (T1/2) 20 dakikayı geçer. Böbreklerde fonksiyonel gerileme mevcutsa kantitatif olarak hesaplanabilir. Tek taraflı UP darlıklarda, obstrüksiyon olan tarafta, o böbreğin toplam renal fonksiyona katkısının %40'ın altına düşmesi veya takip eden incelemelerde %10' dan daha fazla fonksiyon kaybı anormal kabul edilir. Üreteropelvik bileşke darlığında cerrahi tedavi veya izlem kararı genellikle renal fonksiyonların yanında radyoizotoplardan yarılanma zamanı (radyofarmasötik ajanın %50'nin toplayıcı sistemden atıldığı süre) ile belirlenmektedir. Bazı klinisyenlere göre renal fonksiyonun %40'ın altında olması, bazılarına göre ise fonksiyona bakılmaksızın yarılanma zamanının >20 dakika olması cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilmektedir (58).

2.3.5.6. Whitaker Testi

İlk defa 1973'te Whitaker tarafından tanımlanmıştır (59). Noninvazif testlerle kesin tanı konulamadığında kullanılacak bir yöntemdir. Renal pelvis ve mesaneye kateter yerleştirilir ve toplayıcı sisteme kontrast madde verilir. Pelvis içi ve mesane içi basınçların ölçülerek farklarının alınması esasına dayanır (36). Günümüzde bu test invazif doğası nedeni ile artık tercih edilmemektedir.

2.3.6. Tedavi

Üreteropelvik bileşke darlığının tedavisinde cerrahi müdahale tek seçenektir. Tartışmalı olan nokta ise hangi hastalara hemen cerrahi uygulanacağı, hangi hastaların ise izleneceğidir. Risk altında olan hastaların, risk altında olmayanlardan erken dönemde ayırt edilip cerrahi uygulamanın yapılması en önemli noktadır. ÜPB darlığının cerrahi tedavi endikasyonları, Avrupa Üroloji Derneğinin (EAU) güncel kılavuzlarında çocuk hastalarda renal fonksiyonun %40'ın altında olması, takiplerinde renal fonksiyonda %10'un üzerinde düşüş olması, diüretik uygulamasını takiben idrar

akışının yeterli seviyeye ulaşmaması, ön arka pelvis çapında artış yaşanması ve Fetal Üroloji Birliği (SFU) sınıflamasına göre üçüncü ve dördüncü derecede dilatasyon olmasıdır (60).

Tedavide öncelikli hedef böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. Obstrüksiyonu ortadan kaldırarak renal pelvisten kesintisiz idrar akışının sağlanması amaçlanmaktadır. Cerrahi tedaviler açık, endoskopik veya laparoskopik olarak uygulanabilir. Hangi yöntem uygulanırsa uygulansın, önemli olan dar olan segmentin çıkarılıp, yeterli kalibrasyonda ve gergin olmayan anastomoz yapılmasıdır. İlk ÜPB cerrahisi 1886 yılında Trendelenburg tarafından uygulanmıştır. Günümüzde en sık kullanılan pyeloplasti tekniği 1949 yılında Anderson ve Hynes tarafından tanımlanmıştır. Bu teknikte eksize edilen üst üreter ve dar segment çıkarıldıktan sonra renal pelvisin alt iz düşüm noktasına anastomoz yapılmaktadır (61,62).

Pyeloplasti ameliyatları geçmişte sadece açık cerrahi şeklinde yapılmaktaydı. İlk laparoskopik pyeloplasti 1993 yılında Schuessler ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (63). Teknoloji alanında ki gelişmelerle birlikte laparoskopik ve robotik pyeloplasti daha çok uygulanmaya başlanmıştır. Laparoskopideki temel prensip açık cerrahideki adımların uygulanmasıdır. Laparoskopi, transperitoneal ya da retroperitoneal olarak yapılabilir (64). Laparoskopik yöntemde en sık Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti tercih edilmekteyken, Y-V plasti, Fenger plasti gibi yöntemlerde uygulanabilmektedir (65,66).Yapılan çalışmalarda laparoskopik cerrahinin de açık cerrahi kadar başarılı olduğu gösterilmiştir (67,68). Ayrıca postoperatif hastanede yatış ve iyileşme sürelerinin kısa olduğu ve daha az analjezi gereksinimi olduğu gösterilmiştir (69).

Robotik pyeloplasti de temel amaç laparoskopide olduğu gibi açık cerrahinin adımlarının uygulanmasıdır. Yapılan çalışmalarda robotik cerrahi ile laparoskopik cerrahi karşılaştırıldığında, ameliyat sonrası dönemde idrar kaçağı, hastane yatış süresi ve yeniden hastane yatış gereksiniminin farklı olmadığı gösterilmiştir (70).

Endoskopik yaklaşımlar iyileşme süresinin hızlı olması ve hastane yatış süresinin kısa olması nedeniyle tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda endoürolojik yaklaşımların başarı oranlarının pyeloplastiden daha düşük olduğu görülmüştür (71,72). Endoskopik yaklaşımlar hem antegrad hem de retrograd şekilde olabilir. Balon dilatasyon ilk kullanılan endoskopik yöntem olmasına karşın günümüzde yerini endopyelotomi almıştır. Özellikle aberran damar varlığının ekarte edildiği masif hidronefrozu olmayan, separe fonksiyonları korunmuş böbreklerde lateral

insizyon ile yapılabilir. İnsizyon sonrası yerleştirilen stent çevresinden kesi yapılan bölgenin iyileşmesi beklenir. Yenidogan ve küçük yastaki bebekler endoskopik girisimler açısından kullanılacak aletlerin getireceği teknik zorluklar nedeniyle rölatif kontrendikasyon grubunu oluşturmaktadır (17,20,73).

2.4. Oksidatif Stres

Oksidan-antioksidan sistemler organizmada bir denge içerisindedir. Serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda; bu dengenin bozulması, oksidatif stres olarak tanımlanır. Karbohidratların yıkımı, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA ve membran yapısının bozulması; oksidatif stres sonucu oluşan doku hasarları arasında sayılabilir (74,75). Oksidatif stresin birçok hastalığın patolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bazı kardiyolojik hastalıklar (miyokard enfarktüsü gibi), bazı nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stresle ilişkisi gösterilmiştir (76).

2.5. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

2.5.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, organizmada aerobik solunum sırasında oluşabildikleri gibi, sigara dumanı, hava kirliliği (azot oksitler, ozon, kükürt dioksit), çeşitli entoksikasyonlar (karbon monoksit, alkol, insektisidler, esitli ilaçlar), hemoraji, iskemi, radyoaktivite, allerji, enfeksiyon, yaşlanma ve stres gibi birçok nedenden ortaya çıkabilirler (77,78). Atom çekirdeğinde nötron, proton ve çevresinde dönen elektronlardan oluşmaktadır. Her atomda değişik sayıda elektron bulunmaktadır. Elektronlar orbital adı verilen yörüngede genellikle çiftler halinde bulunurken, bazı atom veya moleküllerde ise tek olarak bulunurlar (79). Tek elektronlu moleküller, diğer moleküller ile kolayca elektron alışverişi yaparlar. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere serbest radikaller denmektedir. Kararsız yapıları nedeniyle radikaller tek elektronunu başka bir moleküle verebilir (redüksiyon), başka bir molekülden elektron alıp çift hale gelebilir (oksidasyon) (80).

2.5.2. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)

Metabolizma sırasında oksijen kullanımına bağı olarak Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) oluşmaktadır. Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlar. Bunların bazılarının hücreler ve dokular üzerinde yıkıcı ve toksik etkileri vardır. Oksijen ise dış yörüngesinde iki adet eşleşmemiş elektron bulunmaktadır. Organizmada gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda rol alan elementlerin başında gelmesi nedeniyle bir serbest radikale dönüşmesi büyük olasılıktır. Moleküler oksijen üzerindeki değişiklikler ile meydana gelen ‘serbest oksijen radikalleri’ radikaller içerisinde karşımıza oldukça sık çıkan bir gruptur (81,82).

2.5.2.1. Süperoksit Radikalleri (O₂.)

Süperoksit radikali, moleküler oksijene tek elektron eklenmesi ile ortaya çıkan serbest radikaldir. Hem çevresel etkenler, hem de organizmalardaki tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali süperoksit radikalidir. Süperoksit radikali zayıf bir oksidan olup kendi başına önemli hücre hasarına yol açmazken, oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. O₂. radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömrü vardır. Süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile H₂O₂ ve oksijen üretirler (83).

2.5.2.2. Hidroksil Radikalleri (OH)

Hidroksil radikalinin yarılanma ömrü çok kısadır ve son derece reaktif bir oksidan radikaldir. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Gamma radyasyona maruz kalma sonucunda da bazı dokularda hidroksil radikali oluşabilir (84).

2.5.2.3. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hidrojen peroksit nötrofillerde myeloperoksidaz enzimiyle hipokloröz asiti oluşturmaktır. Nötrofiller aktive olduğunda oksijenin süperoksit radikale dönüşür, buna oksijen tüketiminin artmasını ifade ettiği için solunum patlaması denir. Artmış metabolizma sonucu oluşan hidrojen peroksidin yaklaşık % 40’ı hipokloröz asit, geri kalan kısmı ise hidroksil radikale dönüşmektedir (85).

2.5.2.4. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Zayıf bir oksidandır. Geçiş metalleri varlığında, en reaktif ve hasar verici radikal olan hidroksil radikali (OH⁻) oluşumuna yol açar. Hidroksil radikali için kaynak oluşturması biyolojik önemidir (86).

2.5.2.5. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjinin'den sentezlenmektedir. Eşleşmemiş elektronu olmasına rağmen diğer moleküllerle kolay tepkimeye girmez. İnsan vücudunda vasküler tonüsün düzenlenmesinde, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun kontrolünde etkisi vardır (87,88).

2.5.3. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyonuna, zincir kırılmalarına, baz delesyonlarına, disfonksiyona ve ölüme yol açabilir. (89). Lipidler serbest radikallerin etkisine en duyarlı olan ve en çok maruz kalan gruptur. Serbest radikaller, hücre zarının akışkanlığının ve permeabilitesinin bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi sonucu hidrolitik enzimlerin salınır ve intrasellüler sindirime neden olur (90-92).

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişmektedir. Protein molekülleri üzerindeki sulfidril veya amino gruplarıyla etkileşmesi sonucu proteinler yapısal değişikliğe uğrarlar. Serbest radikaller, membran proteinlerinin yapısını bozarak enzim, norotransmitter ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. İmmunglobulin G (Ig G) ve albümin gibi yapısında fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapısı serbest radikallerin etkisiyle bozulur. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli ölçüde zarar görürler ve methemoglobine dönüşürler (93,94).

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar DNA ve proteinlere bağlanıp çapraz bağlar oluşturabilir. Serbest radikaller, enflamatuar eklem hastalıklarında ve katarakta bir mukopolisakkarit olan hyalüronik asiti parçalarlar (95). Üreteropelvik obstrüksiyon sonrasında tübüler oksidatif stres, renin, anjiyotensin ve TGF-β1 üretiminde artmaya neden olarak proksimal tübülde atrofi ve hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır. Hasarın primer hedefi renal tübüldür, proksimal ve distal segmentlerde

farklı yanıtlara neden olurlar. TGF- β 1'in upregülasyonu ile birlikte, proksimal tübülde artan reaktif oksijen ürünleri mitokondriyal fonksiyonları bozarak proksimal tübül hücre ölümüne katkıda bulunur. Nötrofil jelatinaz ilişkili protein (NGAL) ve Kidney injury molecule-1'in artışı (KIM-1) proksimal tübül hücre ölümünü yansıtan önemli belirteçlerden biridir.

2.5.4. Antioksidanlar

Oksidanları inaktif hale getiren maddelere "antioksidan" denilmektedir. Antioksidanlar zincir kırıcı etkileri ile oksidanları etkisizleştirirler ve serbest radikallerin zararlı etkilerini önleyerek oksidatif dengeyi sağlarlar. Serbest radikaller vücutta nötralize edilmezlerse ciddi hasarlara neden olabilirler (96,97).

Antioksidanların etki mekanizmaları şöyledir

Toplayıcı Etki: Serbest radikal oluşumunu engelleme ya da az zararlı hale getirme işlemidir.

Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak onları inaktif hale getirilmesidir.

Zincir Kırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırıp fonksiyonlarının bozulması işlemidir.

Onarıcı Etki: Serbest oksijen radikallerinin yaptıkları hasarı engelleme işlemidir (98,99). Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılırlar.

Enzimatik Antioksidasyonlar: Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GPx), Glutasyon Redüktaz (GRx), Katalaz, Glutasyon S-Transferaz (GST) dır. Non enzimatik antioksidanlar; Lipoik Asit, Glutasyon, L-arjinin, Koenzim Q10, Melatonin, Ürik Asit, Bilirubin ve Metal Bağlayıcı Proteinler olarak sıralanabilir (96,97).

2.6. Thiol/Disülfid Dengesi

Thiol; hücrelerde meydana gelen oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir. Herhangi bir ekstra veya intraselüler oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan serbest oksijen radikalleri, tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler, reaksiyon sonucunda ortaya serbest disülfid bağları (SS-) çıkmaktadır. Oluşan kovalent disülfid bağları tiol gruplarına geri redüklenbilir. Böylelikle dinamik tiol/disülfid homeostazisi sağlanır (100-102).

Thioller antioksidan sistemin önemli bir parçasıdır. Enzimatik ve non-enzimatik yol ile ortaya çıkan reaktif oksijen molekülleri ve diğer serbest radikallerini yok ederler. Plazma tiol havuzunu; sistein, sisteinil glisin, glutatyon, gamma- glutamilsistein, homosistein, albümin ve diğer proteinlerden oluşmaktadır (103).

Dinamik tiol/disülfid denge durumu; antioksidan korumada, detoksifikasyonda, apoptoziste, enzimatik reaksiyonlarda, hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynamaktadır (100,101).

Anormal tiol/disülfid denge düzeyleri; diyabet, myokard enfarktüsü, hiperemezis gravidarum, kronik böbrek yetmezliği, siroz, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, multiple skleroz gibi birçok hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır (101,104-106).

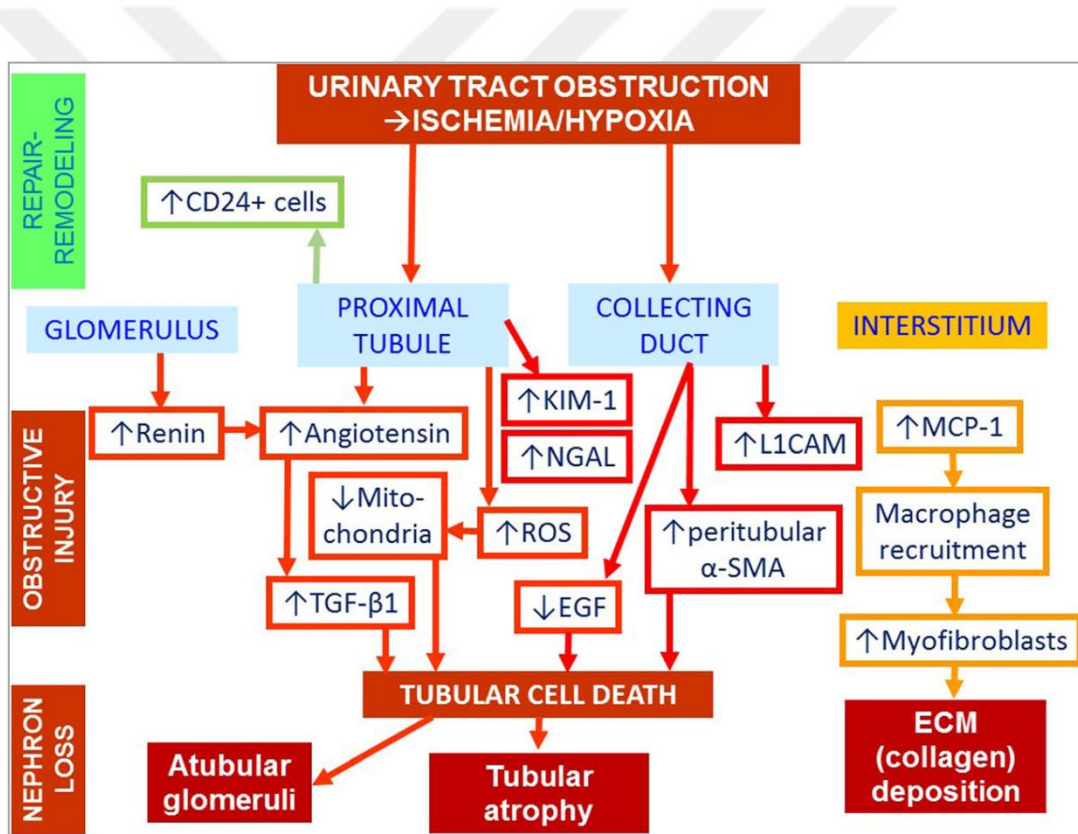
Thiol/disülfid metabolitlerinin ölçümü HPLC, kütle spektrometre, immünoessey, miseller elektrokinetik kapiller elektroforezis, MR spektroskopisi ile yapılmaktadır. Çocuklarda kronik böbrek hastalıklarının yarısından fazlasını böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri oluşturmaktadır ve bunların çoğu da üriner trakt obstrüksiyonu ile ilişkilidir (107).

Konjenital obstrüktif nefropatinin (KON) uzun dönem sonuçları yakın zamanda fark edilmeye başlanmıştır. Son dönem böbrek hastalığına ilerleyen KON'lu çocukların çoğunda bu progresyon yalnızca yetişkin dönemde görülmektedir (108).

Şu an için obstrüktif lezyonların cerrahi ile düzeltilmesi primer tedavi şeklidir. Cerrahi endikasyonları ve zamanlaması hakkında çok fazla tartışma mevcuttur. Bunun en önemli nedenleri KBY progresyonunun ve lezyon şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilir biyomarkerların olmamasıdır. Erken fetal üriner trakt obstrüksiyonu tübüler mezenkimal markerların artışıyla

(TGF- β 1, β -katenin, vimentin), epitelyal markerların azalmasıyla (aquaporin-2, E-kaderin) ilişkilidir (109).

Gestasyonun ilerlemesiyle, renal büyümenin ölçülmesi (özellikle de proksimal renal tübül büyümesi) gelişen böbreğin üriner trakt obstrüksiyonuna yanıtının değerlendirilmesinde kullanışlı bir biyomarker görevi görmektedir. Unilateral üreteral obstrüksiyona böbreklerin yanıtı, GFR'de azalma, iskemi, hipoksi ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu sonucunda oluşan anjiyotensin bağımlı renal vazokonstriksiyonu içermektedir. KON progresyonu ve başlamasının tahmininde kullanılan bazı biyomarkerlar aynı zamanda akut böbrek hasarında da kullanım potansiyeline sahiptir. Bunlar arasında KIM-1, NGAL, osteopontin ve sistatin C yer almaktadır (hepsi de proksimal tübülde üretilir) (110). Bu süreç Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil-3: Üriner trakt obstrüksiyonu ile regüle edilen tübüler proteinler ve potansiyel üriner biyomarkerlar

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta seçimi

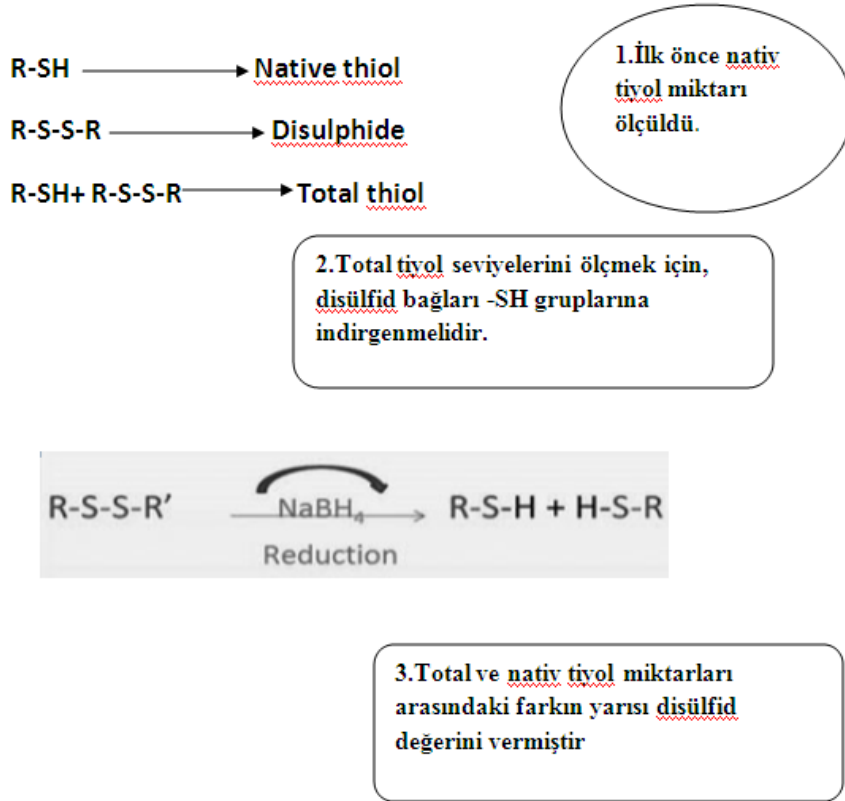
Ocak 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında Üroloji Kliniği'nde intrensek üreteropelvik bileşke (UPB) darlığı nedeni ile laparoskopik dismembered pyeloplasti operasyonu uygulanan prospektif olarak 30 olgudan UPB'deki dar segmenti ve kan serumu, benzer yaş grubu ve ürogenital yönden sağlıklı olan ve her hangi bir neden için çocuk hastalıkları kliniğinde kan veren 30 gönüllü kişiden kontrol grubu oluşturuldu. laparoskopik dismembered pyeloplasti uygulanan hastaların cerrahi ve çalışma ya alma endikasyonları, hastanın anamnezinde aynı taraf flank ağrısı, diüretik renogramda T1/T2 nin >15-20 dk olması, radyonükleik taramalarda renal fonksiyonların %40'ın altında olması, yine takiplerde renal fonksiyonların %5 ten fazla bozulması, renal parankimde progresif kayıp, sık pyelonefrit atakların geçirilmesi, hidronefrozun derecesi özellikle pelvik anterior posterior çapının 20 mm üstünde olması, hipertansiyon ve hematüri gibi diğer semptomların varlığı olanlar olarak kabul edildi (111).

Çalışmadan dışlama kriteri olarak bilateral hidronefroz, üreteropelvik bölgeye dıştan basısı veya aberan damar basısı olan, posterior üretral valvi, üreterovezikal darlık, daha önce üriner sistem cerrahisi geçirilmiş, eksternal genitalya anomalisi olanlar, birlikte üriner sistem taş hastalığı, üriner sistem enfeksiyonları, nörojen mesanesi ve reflüya bağlı bilateral hidronefroz olanlar olarak belirlendi. Hastaların yaş, cinsiyet, cerrahi öncesi, Society for fetal urology (SFU) hidronefroz grade, pelvik anterior posterior çapı (APÇ), diuretic technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) böbrek sintigrafisi ve böbrek fonksiyon testleri bilgileri kayıtlıdır.

3.2. Örneklerin Toplanması ve Analiz

Biyokimyasal Parametreler ve doku örnekleri; kan tiol disülfid homeostazisi Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle çalışıldı (Şekil 4) (112). Çalışmaya alınan UPD'li hastalardan tiol / disülfid seviyeleri açısından test edilen serum ve doku, kontrollerinden sadece seruma örnekleri alınarak, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, biyokimya laboratuvarına gönderildi. Kısaca: Doku parçaları yaklaşık 50-60 mg olacak şekilde hazırlandı ve 10 katı (1:10) kadar PBS ve beat (parçalama boncuğu) ile muamele ederek -20 °C'de Qiagen Tissuelyser LT cihazında homojenizasyonunu gerçekleştirdi. 5000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek süpernatantları yeni tüplere alarak çalışılmaya hazır hale getirdik, Thiol-disülphide

aktivitesi Ölçümü biyokimyasal parametreler ve tiyol / disülfid hemostaz testleri için sekiz saat açlıktan sonra biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Örnekler hızlı bir şekilde 1500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ve serum ayrıştırılarak serum örnekleri -80° C de saklandı. İndirgenbilir disülfid bağları ilk önce serbest fonksiyonel tiol grupları oluşturmak üzere indirgeni. Kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrid formaldehitte tüketilip uzaklaştırıldı ve indirgenmiş ve doğal olanları içeren tüm tiyol grupları, 5,5'-ditiyobis- (2-nitrobenzoik) asit ile reaksiyon sonrasında tespit edildi. Total ve native tiyoller arasındaki farkın yarısı, dinamik disülfid miktarını (-S-S) sağlamıştır. Native tiyol (-SH) ve disülfid (-S-S) miktarının belirlenmesinden sonra nativ tiyol / disülfid oranı (-S-S - / - SH) hesaplandı



Şekil-4: Kan tiyol disülfid homeostazisi Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemi

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri)

ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler grup içinde Bağımlı gruplarda t testi ile, iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler grup içinde Wilcoxon testi ile, iki grup arasında Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



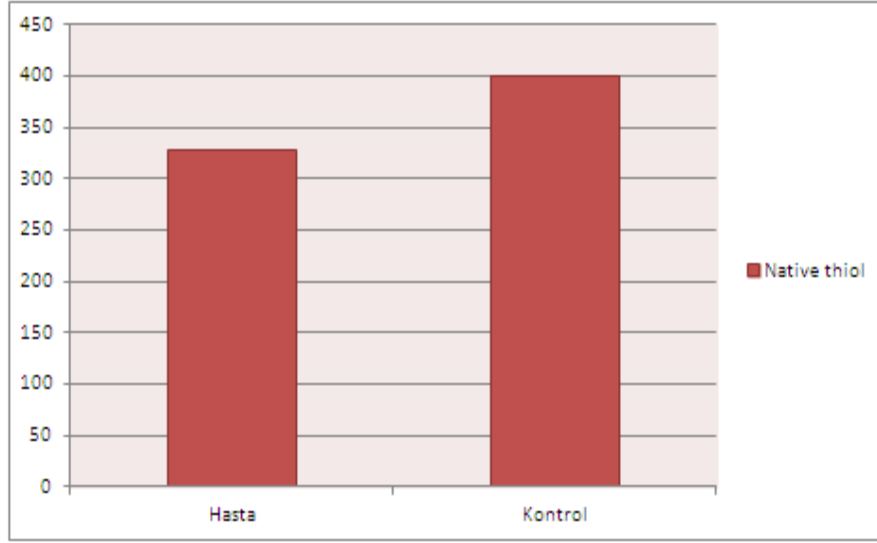
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hastanın yaş ortalaması 73.4 ± 72.5 ay, kontrollerin yaş ortalaması 67.3 ± 62.2 ay idi, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.731$) hasta grubunun ortalama VKİ 18.7 ± 3.9 , kontrol grubunu 21.6 ± 12.3 'tü. Hasta ve kontrol grubu VKİ açısından benzerdi ($p=0.227$). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda serumdaki Native thiol (-S-H-), disülfid (-S-S-) ve total thiol (-S-H+S-S) sonuçlarıyla ilgili veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun native thiol, disulphide ve total thiol değerleri

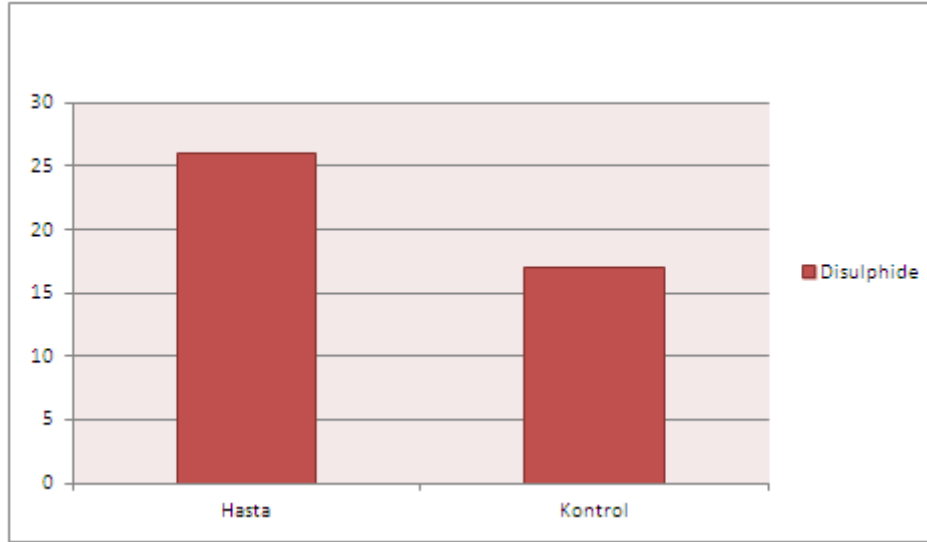
		Ortalama	SS	P
Yaş	Hasta	73.4	72.5	0.731
	Kontrol	67.3	62.2	
Native thiol (S-H)	Hasta	327	75	0.002
	Kontrol	401	96	
Disulphide (-S-S-)	Hasta	26.1	6.2	<0.001
	Kontrol	17.0	8.2	
Total thiol (S-S/S-H)	Hasta	8.3	2.5	<0.001
	Kontrol	4.5	2.7	

Ortalama serumdaki native thiol (-S-H-) değeri hastada 327 ± 75 mmol/Lt, kontrol grubunda ise 401 ± 96 olarak bulundu. Kontrol grubunun native thiol seviyesi hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($P=0,002$) (Şekil 5).



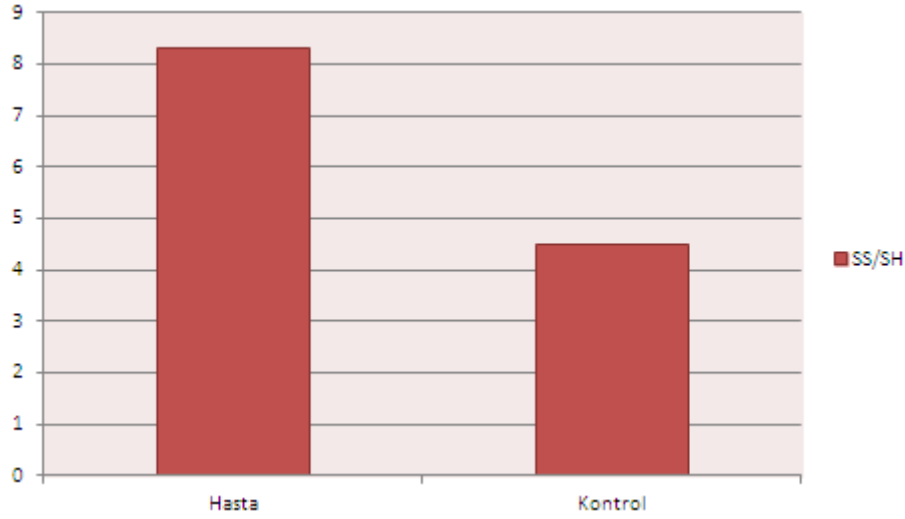
Grafik-1: Hasta ve kontrol grubunda native thiol değerleri

Ortalama serumdaki disulfid (-S-S-) değeri hastada 26.1 ± 6.2 mmol/lt, kontrol grubunda ise 17.0 ± 8.2 olarak bulundu. Kontrol grubunun disulfid seviyesi hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($P < 0,001$) (Şekil 6).



Grafik-2: Hasta ve kontrol grubunda plazmadaki disulphide (-S-S-) değerleri

Ortalama serumdaki total thiol (S-H+-S-S-) değeri hastada 8.3 ± 2.5 mmmol/lt, kontrol grubunda ise 4.5 ± 2.7 mmmol/lt olarak bulundu. Hasta grubunun total thiol seviyesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($P < 0,001$) (Şekil 7).



Grafik-3: Hasta ve kontrol grubunda serum total tiol (S-H+-S-S-) değerleri

Serum Nativ tiol (-S-H-), disülfit (-S-S-), total tiol (-S-H+S-S) sonuçlarıyla, Society for fetal urology (SFU) hidronefroz grade, pelvik anterior posterior çapı (APÇ), diuretic technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) böbrek sintigrafisi ve böbrek fonksiyon testleri arasındaki ilişkin anlamlı olup olmaması açısından yapılan pearson korelasyon analizinde istatistiksel anlam tespit edilmedi. Sonuçlar Tablo 2’de özetlendi.

Tablo-2: Serum native tiol (-S-H-), disülfit (-S-S-), total tiol (-S-H+S-S) sonuçlarıyla (SFU) hidronefroz grade, APÇ, MAG3 ve böbrek fonksiyon testleri arasındaki ilişki

		Native Thiol	Disulphide	SS/SH
Sintigrafi	Korelasyon katsayısı	0.113	0.883	0.506
	p	0.080	0.081	0.082
SFUgrade	Korelasyon katsayısı	0.141	0.043	0.009
	p	0.281	0.746	0.945
Pelvik ap çap	Korelasyon katsayısı	0.005	0.016	0.034
	p	0.969	0.903	0.798
Kreatinin	Korelasyon katsayısı	0.021	0.159	0.131
	p	0.841	0.135	0.219

Doku Nativ tiol (-S-H-), disülfit (-S-S-), total tiol (-S-H+S-S) sonuçlarıyla, Society for fetal urology (SFU) hidronefroz grade, pelvik anterior posterior çapı (APÇ), diuretic technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) böbrek sintigrafisi ve böbrek fonksiyon testleri arasındaki ilişkin anlamlı olup olmaması açısından yapılan pearson korelasyon analizinde istatistiksel anlam tespit edilmedi. Sonuçlar Tablo 3 de özetlendi.

Tablo-3: Hasta dokularından bakılan tiol-disülfit dengesinin klinik parametrelerle ilişkili

		Native Thiol	Disulphide	SS/SH
Sintigrafi	Korelasyon katsayısı	0.137	0.366	0.119
	p	0.488	0.056	0.547
SFUgrade	Korelasyon katsayısı	0.020	0.105	0.079
	p	0.920	0.594	0.691
Pelvik ap çap	Korelasyon katsayısı	0.137	0.366	0.119
	p	0.488	0.056	0.547
Kreatinin	Korelasyon katsayısı	0.033	0.194	0.070
	p	0.868	0.324	0.723

*Pearson korelasyon testi

5. TARTIŞMA

Hidronefroz üreteropelvik bölgedeki böbrek çıkımının gerek intrinsek gerek eksternek nedenlere bağı olarak idrar akımının engellenmesi sonucu renal pelvis ve kalikslerin çeşitli derecelerde genişlemesi ve bunun sonucunda progresif renal parankimin atrofisiyle katekterize bir klinik antitedir. Bu durum neonatal dönemde ultrasonun yaygın olarak kullanıma girmesiyle birlikte sık tanı almaktadır. Fakat doğum sonrasındaki hidronefrozu devam eden bireylerin mevcut tanı yöntemlerine rağmen halen yönetiminde görüş birliği bulunmamaktadır (111).

Bu nedenle üreteropelvik bileşke darlıklarına (UPD) sekonder gelişen hidronefrozlu hastaların tanı, tedavi zamanı ve takipte kullanılacak yeni metodlara, özellikle non invaziv spesifik serum ve doku belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğu daha çok bu obstrüksiyonun alta yatan patofizyolojisini anlamaya yönelik doku, serum ve idrar örnekleriyle yapılan çalışmalar olmasına rağmen tanı ve takipte kullanılacak yöntemler konusunda maalesef elimizde çok az çalışma bulunmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda hastaların gerek idrarında gerek serumda ve dokuda birçok belirteçlere bakılmış bazıları umut vaat ederken çoğunun ortak görüşü daha geniş ve yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu yönündedir (112-115).

Obstrüksiyon sonrası oluşan hidrostatik basınç apoptozisi inflamasyon, fibrozis, nekroz gibi birçok mekanizmayla tubuler atrofi ve hücre ölümünü tetikleyip renal fonksiyon kaybıyla sonuçlanan kompleks bir süreç içermektedir (116). Bu süreçte oksidatif stresin ve enflamasyonun üreteropelvik bileşke darlık patogenezinin progresyonunda önemli yere sahiptir. Çünkü ROS sadece böbrek patolojilerinin progresyonunda değil, akciğer, karaciğer, nörolojik ve diğer sistem patolojilerin alt yapısında da yer almakta olup apoptozisi tetikleyen önemli mekanizmalarından biridir (117).

Bu alanda Manucha ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada obstrüktif üropatik bireylerde oksidatif stresin normal bireylere göre iki kat arttığı buna karşın superoksit dizmutaz (SOD), katalaz ve glutatayon peroksidaz gibi antioksidan düzeylerinin düştüğünü ifade etmişlerdir (118).

Bu konuda Zhe-Ming Xu ve arkadaşları tarafından yayınlanan çok yeni bir çalışmada bir antioksidan madde olan Thioredoxin (Trx) UPD hastaların serum ve idrardaki seviyelerine bakmış

ve hasta grubunda Thioredoxin (Trx) seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek bulduklarını ve aynı zamanda bu belirtecin hastaların hidronefrozun şiddetiyle, sintigrafik böbrek fonksiyonları, anterior posterior pelvik çapın şiddetiyle korele olduğu, çalışmanın sonucunda Thioredoxin (Trx) seviyesinin UPD'ların tanı ve özellikle takibinde tavsiye edilen bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (119).

Bizim çalışmamızda yeni bir oksidatif stres markırı olan serum thiol disülfide dengesinin hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı çıkmasına rağmen, yapılan korelasyon analizinde thiol disülfide dengesinin cerrahiye giden UPD 'lı hastaların SFU hidronefroz grade, pelvik AP çapı, sintigrafik böbrek fonksiyonlarıyla ve hidronefrozun şiddetiyle korelasyon göstermediği sonucuna varıldı. Plazma thiol disülfide dengesinin hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı çıkması fakat hidronefrozun şiddetiyle korele olmaması kaynağını bilemediğimiz sistemik bir nedene bağlı olabileceği kanısındayız. Dolayısıyla çalışmamızda serum thiol disülfide dengesinin özellikle hidronefrozun takibinde bir belirteç olamayacağı sonucuna varıldı.

Yukarıda da belirtildiği gibi doku çalışmaları dahil çalışmaların çoğu UPD'lerin alta yatan patofizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar olmuştur (120-126). Tanı ve özellikle takipte kullanılacak belirteçlere yönelik bizim bilgilerimize göre henüz doku çalışması yapılamamıştır. Bu konuda çalışmamız bir ilk çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir. Fakat çalışmamızda doku Nativ thiol (-S-H-), disülfid (-S-S-), total thiol (-S-H+S-S) sonuçlarıyla, Society for fetal urology (SFU) hidronefroz grade, pelvik anterior posterior çapı (APÇ), diuretic technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) böbrek sintigrafisi ve böbrek fonksiyon testleri arasındaki ilişkin anlamlı olup olmaması açısından yapılan pearson korelasyon analizinde istatistiksel anlam tespit edilmedi.

6. SONUÇ

Bu sonuçlar ışığında yeni bir oksidatif stres markırı olan tiol disülfide dengesinin cerrahiye giden üreteropelvik bileşke darlıklarında hastanın SFU grade, pelvik AP çapı, sintigrafik böbrek fonksiyonlarıyla ve hidronefrozun şiddetiyle korelasyon göstermediği, bu nedenle üreteropelvik bileşke darlıklarının tanısında, cerrahi gerekliliğini belirlemede ve özellikle takipte noninvaziv bir test olarak kullanılamayacağı; noninvaziv yeni belirteçleri ortaya çıkarmak için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.



KAYNAKLAR

1. Gökmen FG, Ertürk M, Bilge O. Üriner sistem In:Gökmen FG, Sistematik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitapevi 2003;
2. Arıncı K, Elhan A. Üriner sistem. Anatomi. Ankara: Güneş Kitapevi; 2001; 311-4.
3. Odar İV. Ürogenital Sistem. In: Anatomi Ders Kitabı, Salmanlar Ofset, Ankara 1984; 229-77.
4. Yıldırım M, Turgut HB, Peker T. Böbrekler ve karın arka duvarı. In: Klinik Anatomi (3.bas). Yıldırım M (eds). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1998; 385-98.
5. Moore KL, Agur AMR. Essential Clinical Anatomy. 3rd Ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 174-80.
6. Anderson JK, Cadeddu JA. Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys and ureters. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Eds. Campbell-Walsh Urology. 10th Ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012; 3-32.
7. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. In: Anafarta K, editor. Temel Üroloji. 4 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011;1-21.
8. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. Urogenital sistemin gelişimi. In: İnsan embriyolojisi, Alfa Basım Dağıtım, İstanbul 1992; 7: 196-207.
9. Mass R, Elfering S, Glaser T, et al. Deficient out-growth of the limb deformity.Dev Dyn. 1994; 199:214.
10. Polat S. Ürogenital sistem. Dalçık H, Yıldırım M (çeviri ed). Klinik Yönleriyle İnsan embriyolojisi. 5. baskıdan çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. 243-84.
11. Sancak B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar. Metu Pres, 1999; 1: 290-7.
12. Ross MH, Kaye G, Pawlina W. Urinary system: Histology. Dördüncü baskı. Ross MH, Kaye G, Pawlina W(eds). Lippincott Williams Wilkins, 2003; 603-21.
13. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, Mc Aninch JW, Eds. Smith's General Urology. 17th Ed., USA: The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008; 1-16.
14. Despopoulos A, Silbernagl S. Color Atlas of Physiology. 5th Ed., Stuttgart: Thieme, 2003; 148-9.

15. Trompetor R. Renal physiology and renal failure. In: Thomas DFM, Duffy PG, Rickwood AMK, Eds. Essentials of Paediatric Urology. 2nd Ed., London: Informa UK Ltd, 2008; 15-24.
16. Guyton AC, Hall JE (Çeviri: H. Çavuşoğlu). Tıbbi Fizyoloji. 10. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2001; 280-2.
17. Carr MC. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In: Campbell's Urology Walsh PC, Retik AB (eds), WB Saunders, London 2002; 8: 1995-2006.
18. Kogan B. A., 'Disorders of the Ureter & Ureteropelvic Junction', in Smith's General Urology, ed. by Emil A. Tanagho, Jack W. McAninch and ebrary Inc. (New York: McGraw-Hill, 2008; XI: 756-7.
19. Edyvane KA, Trussell DC, Jonavicius J. Presence and regional variation in peptide containing nerves in the human ureter. J Auton Nerv Syst 1992; 39(2):127-37.
20. Simsek F, Tinay İ. Çocuklarda üreteropelvik bileşke obstruksiyonları. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji, 3. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 2011; 346-50.
21. Morita T, Wada I, Saeki H, et al. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. J Urol 1987; 137(1): 132-5.
22. Duarte-Escalante O, Labay P, Boyarsky S. The neurohistochemistry of mammalian ureter: a new combination of histochemical procedures to demonstrate adrenergic, cholinergic and chromaffin structures in ureter. J Urol. 1969 Jun;101(6):803-11.
23. Del Tacca M. Acetylcholine content of and release from isolated pelviureteral tract. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1978 May;302(3):293-7.
24. Vereecken RL. Dynamical aspects of urine transport in the ureter. Acco, Louvain, 1973;
25. Longrigg N. Autonomic innervation of the renal calyx. Br J Urol. 1974 Aug;46:357-70.
26. Rose JG, Gillenwater JY. The effect of adrenergic and cholinergic agents and their blockers upon ureteral activity. Invest Urol. 1974 May;11(6):439-51.
27. Gibbs O. S. The Function Of The Fowl's Ureters Am J Physiol January 1, 1929; 87(3): 594-601.
28. Gould DW, Hsieh AC, Tinckler LF. The behaviour of the isolated water-buffalo ureter. J Physiol. 1955 Sep 28;129(3):425-35.
29. Washizu Y. Membrane potential and tension in guinea-pig ureter. J Pharmacol Exp Ther. 1967 Dec;158(3):445-50.
30. Weiss RM, Bassett AL, Hoffman BF. Adrenergic innervation of the ureter. Invest Urol. 1978 Sep;16(2):123-7.

31. McGuire EJ. Physiology of the lower urinary tract. *Am J Kidney Dis.* 1983 Jan;2(4):402-8.
32. Zimskind PD, Davis DM, Decaestecker JE. Effects of bladder filling on ureteral Dynamics. *J Urol.* 1969 Dec;102(6):693-6.
33. Rosen DI, Constantinou CE, Sands JP, Govan DE. Dynamics of the upper urinary tract: effects of changes in bladder pressure on ureteral peristalsis. *J Urol.* 1971 Aug;106(2):209-13.
34. Fredericks CM, Anderson GF, Pierce JM. Electrical and mechanical responses of intact canine ureter to elevated intravesical pressure. *Invest Urol.* 1972;9:496-7.
35. Koff SA: Problematic ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1987; 138: 390-1.
36. Lous R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. Management of Upper Urinary Tract Obstruction. In: Nakada SY, editor. *Campbell-Walsh Urology.* 10 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012; 1112-40.
37. J. W. Foote, J. B. Blennerhassett, F. W. Wigglesworth, and K. J. Mackinnon, 'Observations on the Ureteropelvic Junction', *J Urol*, 1970; 104: 252-7.
38. J. A. Gosling, and J. S. Dixon, 'Functional Obstruction of the Ureter and Renal Pelvis. A Histological and Electron Microscopic Study', *Br J Urol*, 1978; 50: 145-52.
39. G. F. Murnaghan, 'The Dynamics of the Renal Pelvis and Ureter with Reference to Congenital Hydronephrosis', *Br J Urol*, 1958; 30: 321-9.
40. Park JM, Bloom DA. The pathophysiology of UPJ obstruction. *Current concepts. Urol Clin North Am.* 1998;25:161-9.
41. A. Stenberg, L. Olsen, U. Engstrand, and A. E. Persson, 'Pressure and Flow Measurements in the Partially Obstructed Ureter of the Rat', *Scand J Urol Nephrol*, 1988; 22: 279-88.
42. Gulmi FA, Felsen D, Vaughan ED Jr. Pathophysiology of the urinary tract obstruction. In: Walsh PC, Retik AB (eds), *Campbell's Urology* WB Saunders, London 2002; 8: 411-62.
43. Basaklar AC. Konjenital Ureteropelvik Tıkanıklık, Basaklar AC (ed). *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Urolojik Hastalıkları Cilt 2.* Ankara: Palme Yayıncılık, 2001;1259-87.
44. Salem, Y. H., Majd, M., Gil, H. et al.: Outcome analysis of pediatric pyeloplasty as a function of patient age, presentation and differential renal function. *The Journal of urology*, 1995; 154: 1889-90.
45. Ulman İ. Çocukda hidronefroz ve üriner obstrüksiyon. *Türkiye Klinikleri, J Pediatr Sci.* 2005;1:1-4.
46. Grignon A, Filiatrault D, Homsy Y. Ureteropelvic junction stenosis: antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation, and follow-up. *Radiology.* 1986;160:649-51.

47. Fung LCT, Lakshmanan Y. Anomalies of the renal collecting system: Ureteropelvic junction obstruction (pyelocaliectasis) and infundibular stenosis. In: Belman AB, King LR, Kramer SA, eds. Clinical pediatric medicine. 4th ed. UK: Martin Dunitz. 2002;559-620.
48. Lee, R. S., Cendron, M., Kinnamon, D. D. et al.: Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*.2006, 2006;118: 586-7.
49. Mouriquand P. Congenital anomalies of the pyeloureteral junction and the ureter. In: O'Neill, Rowe M (eds), *Pediatric Surgery (5th ed)* Mosby-Year Book, St. Louis 1998; 1591-607.
50. Ebel KD. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. *Pediatr Radiol*. 1998;28:630-5.
51. Hendriks, A. J., et al. (2006). The use of endoluminal ultrasonography for preventing significant bleeding during endopyelotomy: evaluation of helical computed tomography vs endoluminal ultrasonography for detecting crossing vessels.2006; 97(4): 786-9.
52. Mitterberger, M., et al. Comparison of contrast-enhanced color Doppler imaging (CDI), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) for the detection of crossing vessels in patients with ureteropelvic junction obstruction (UPJO), 2008; 53(6): 1254-60.
53. Tublin M. , Dodd G., 3rd, and Verdile V., 'Acute Renal Colic: Diagnosis with Duplex Doppler Us', *Radiology*, 193 (1994), 697-701.
54. Bell ET. *Renal Disease*. Philadelphia, Lea &Febiger, 1946;
55. Cohen B, Coldman SM, Kopilnick M, Khurana AV; Salik JO. Ureteropelvicjunction obstruction Its occurrence in 3 members of a single family.*J Urol*. 1978;120:361-4.
56. Shokeir, A. A., El-Diasty, T., Eassa, W. et al.: Diagnosis of noncalcareous hydronephrosis: role of magnetic resonance urography and noncontrast computed tomography. *Urology*. 2004; 63: 225-6.
57. S. M. Upsdell, S. M. Leeson, P. J. Brooman, and P. H. O'Reilly, 'Diuretic- Induced Urinary Flow Rates at Varying Clearances and Their Relevance to the Performance and Interpretation of Diuresis Renography', *Br J Urol*.1988;667: 14-8.
58. Kass EJ. Pyeloplasti. In: Graham SD, editor. *Glenn Ürolojik Cerrahi*. 7 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2011;647-9.
59. Whitaker R. Diagnosis of obstruction in dilated ureters. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1973;53(3):153-4.
60. S Tekgül, H Riedmiller, and H Dogan, 'Dilation of the Upper Urinary Tract (Ureteropelvic Junction and Ureterovesical Junction Obstruction)', *Guidelines on Paediatric Urology*.

European Association of Urology; European Society for Paediatric Urology. 2009; 12-24:12-16.

61. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter: a case diagnosed preoperatively and treated successfully by a plastic operation. *Br J Urol* 1949; 21:209-12.
62. Clark WR, Malek RS: Ureteropelvic junction obstruction. I. Observations on the classic type in adults. *J Urol* 1987; 138: 276-9.
63. Schuessler W, Grune M, Tecuanhuey L, Preminger G. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. *The Journal of urology*. 1993;150(6):1795-9.
64. Bansal, P., Gupta, A., Mongha, R. et al.: Laparoscopic versus open pyeloplasty: Comparison of two surgical approaches-a single centre experience of three years. *Journal of minimal access surgery*. 2008;4: 76-7.
65. Inagaki T, Rha KH, Ong AM, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic pyeloplasty: current status. *BJU Int*. 2005 Mar; 95 (2):102-5.
66. Iwamura M, Soh S, Irie A, Kadowaki K, Matsusita Y, Fujioka T, Baba S. Laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: outcome of initial 12 procedures. *Int J Urol*. 2004 Jul;11(7):449-55.
67. Van der Toorn F, Van den Hoek J, Wolffenbuttel KP, Scheepe JR. Laparoscopic transperitoneal pyeloplasty in children from age of 3 years: Our clinical outcomes compared with open surgery. *Journal of Pediatric Urology*. 2013;9(2):161-8.
68. Mei H, Pu J, Yang C, Zhang H, Zheng L, Tong Q. Laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endourology*. 2011;25(5):727-36.
69. Symons J. et al. "Minimally Invasive Surgical Options for Ureteropelvic Junction Obstruction: A Significant Step in the Right Direction." *Indian Journal of Urology : IJU : Journal of the Urological Society of India* 25.1 (2009): 27–33. PMC.
70. Braga, L. H. P., Pace, K., DeMaria, J. et al.: Systematic Review and Meta-Analysis of Robotic-Assisted versus Conventional Laparoscopic Pyeloplasty for Patients with Ureteropelvic Junction Obstruction. *European Urology*. 2009; 56: 848-9.
71. Rassweiler, J. J., Subotic, S., Feist-Schwenk, M. et al.: Minimally Invasive Treatment of Ureteropelvic Junction Obstruction: Long-Term Experience With an Algorithm for Laser Endopyelotomy and Laparoscopic Retroperitoneal Pyeloplasty. *The Journal of Urology*. 2007; 24:467-73.

72. Dimarco, D. S., Gettman, M. T., McGee, S. M. et al.: First prize: longterm success of antegrade endopyelotomy compared with pyeloplasty at a single institution. *Journal of endourology*. 2006; 20: 707-8.
73. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Radmayr Chr, Stein R. Guidelines on paediatric urology
74. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*. 1997 Mar;82(2):291-5.
75. Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Costa L E, Boveris A. Free radical chemistry in biological systems. *Biol Res* 2000; 33: 1-8.
76. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89-96.
77. Richter, C., Reactive Oxygen and DNA Damage in Mitochondria, *Mutat Res*. 1992. 275, 249-55.
78. Roehm, J.N, Hadley, J.G, Menzel, D.B, Wash, R, Oxidation of Unsaturated Fatty Acids by Ozone and Nitrogen Dioxide, *Arch Environ Health*. 1971;23: 142-8.
79. Suntivich, Jin, et al. "A perovskite oxide optimized for oxygen evolution catalysis from molecular orbital principles." *Science*. 2010; 334(6061): 1383-5.
80. Basaga, H.S., Biochemical Aspects of Free Radicals, *Biochem Cell Biol*. 1990; 68: 989-98.
81. Cadenas E. Mitochondrial free radical production and cell signaling. *Molecular aspects of medicine*. 2004;25(1-2):17-26.
82. Halliwell, B. Reactive Oxygen Species In Living Systems, *Am J Med*, 1991;91(3):14-22.
83. Cheseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993; 49(3): 481-93.
84. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2003; (4):41-51.
85. Bernovky C. Nucleotide chloramines and neutrophil mediated cytotoxicity. *FASEB J*. 1991;5: 295-300.
86. Schoneich C. Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach. *Exp Gerontol*. 1999; 34:19-34.
87. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001; 31(11): 1287-317.
88. Altınışık M, Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar, Aydın, 2000
89. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett*. 1991;281:9-10.
90. Barry Halliwell JMG. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third Edition ed. New York: Oxford University Press. Inc; 1999; 936-7.

91. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1982;47(5):412-26.
92. Weiss SJ, LoBuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1982;47(1):5-18.
93. Doty R, Yousem D, Pham L. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol*, 1985; 54: 1131-40.
94. Akkus İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. basım, Mimoza Yayınları, Konya, 1995; 1-122.
95. Akpoyraz M. Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Tıp Mecmuası* 1995;48: 253-61.
96. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiol Meas*. 2007;28(4):41-55.
97. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89-96.
98. Hermes-Lima M, Zenteno-Savin T. Animal response to drastic changes in oxygen availability and physiological oxidative stress. *Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology : CBP*. 2002;133(4):537-56.
99. Winston GW. Oxidants and antioxidants in aquatic animals. *Comparative biochemistry and physiology C, Comparative pharmacology and toxicology*. 1991;100(1-2):173-6.
100. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*. 2013. 288:26489–96.
101. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013. 65:244–53.
102. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014. 47:326–32.
103. Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçioğlu H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J*. 2015; 49: 95–100.
104. Prakash M, Shetty MS, Tilak P, et al. Total thiols: biomedical importance and their alteration in various disorders. *Online J Health Allied Scs*. 2009; 8: 1-9.
105. Lun G, Dale GL, Butler E. Transport Accounts for Glutathione Turnover in Human Eritrocytes. *Biochem Biophys Res Comm*. 1986; 139: 538-44.
106. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(2 Suppl.): 653–69.

107. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007. 22:1999–2009.
108. Wuhl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Ravani P, Jager KJ, Schaefer F. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8:67–74.
109. Trnka P, Hiatt MJ, Tarantal AF, Matsell DG. Congenital urinary tract obstruction: defining markers of developmental kidney injury. *Pediatr Res.* 2012; 72:446–54.
110. Saceidi B, Koralkar R, Griffin RL, Halloran B, Ambalavanan N, Askenazi DJ. Impact of gestational age, sex, and postnatal age on urine biomarkers in premature neonates. *Pediatr Nephrol.* 2015, 30: 2037–44.
111. Boşoteanu M, Boşoteanu C, Deacu M, Aşchie M, Bordei P. Etio-pathogenic and morphological correlations in congenital hydronephrosis. *Rom J Morphol Embryol.* 2011; 52(1):129–36.
112. Fotios Papachristou, Antigoni Pavlaki#, and Nikoleta Printza; urinary and serum biomarkers in ureteropelvic junction obstruction: a systematic review. *Biomarkers,* 2014; 19(7): 531–40.
113. Robert L. Chevalier: Prognostic factors and biomarkers of congenital obstructive nephropathy; *Pediatr Nephrol.* 2016; 31:1411–20.
114. Lang RJ, Tanta MA, Zoltkowski BZ, Meeker WF, Wendt I, Parkington HC. *J. Physiol.* 2006 Nov.1; 576(pt3) ; 695–705.
115. Lang RJ, Hashitati H, Tanta MA, Parkington HC, Suziki H. *J. Physiol.* 2007 Sep. 15; 583 (pt 3) :1049–68.
116. Cachat F., Lange-Sperandio B., Chang A.Y. et al. Ureteral obstruction in neonatal mice elicits segment-specific tubular cell responses leading to nephron loss. *Kidney Int.* 2003; 63: 564–75.
117. Kinter M., Wolstenholme J.T., Thornhill B.A., Newton E.A., McCormick M.L., Chevalier R. Unilateral ureteral obstruction impairs renal antioxidant enzyme activation during sodium depletion. *Kidney Int.* 1999; 55: 1327–34.
118. Manucha W., Carrizo L., Ruete C., Molina H., Valle's P. Angiotensin II type I antagonist on oxidative stress and heat shock protein 70 (HSP 70) expression in obstructive nephropathy. *Cell. Mol. Biol.* 2005; 547–55.

119. Zhe-Ming Xu, Min-Ju Li, Chang Tao, Serum and urinary thioredoxin concentrations are associated with severity of children hydronephrosis, *Clinica Chimica Acta* 466. 2017; 127–32.
120. Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*. 2003;170:2420-2.
121. Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T, Ushiki T, Abe K, Koyanagi T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*. 1997;157:1963-8.
122. Truong LD, Choi YJ, Tsao CC, Ayala G, Sheikh-Hamad D, Nassar G. Renal cell apoptosis in the chronic obstructive uropathy: the roles of caspases. *Kidney Int*.2001;60:924-34.
123. Yamamoto M. Electron microscopic studies on the innervation of the smooth muscle and the interstitial cell of Cajal in the small intestine of the mouse and bat. *Arch Histol Jpn*. 1977 Jun;40(3):171-201.
124. Osathanondh V, Potter EL: Development of the kidney as shown by microdissection. *Arch Pathol* 1963;76:271–7.
125. Allen TD: Congenital ureteral strictures. In Lutzeyer W, Melchior H:Urodynamic: Upper and Lower Urinary Tract. Berlin, Springer-Verlag, 1973;137–47.
126. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M: Ureteral structure and ultrastructure: Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. *J Urol* 1976;116:725–30.
127. R.L. Chevalier, B.A. Thornhill, M.S. Forbes, S.C. Kiley, Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy, *Pediatr. Nephrol*. 25 (2010) 687–97.
128. P.L. Zhang, C.A. Peters, S. Rosen, Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies, *Pediatr. Nephrol*. 2000; 14: 820–6.
129. C.S. Dias, J.M. Silva, A.K. Pereira, V.S.Marino, L.A. Silva, A.M. Coelho, et al., Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction, *J. Urol*. 2013; 190: 661–6.
130. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2010; 6:212–31.
131. Heinlen JE, Manatt CS, Bright BC, et al. Operative versus nonoperative management of ureteropelvic junction obstruction in children. *Urology*. 2009; 73:521–5.

- 132.** Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 897–904.
- 133.** Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:3263–5.
- 134.** Smith JM, Stablein DM, Munoz R, et al. Contributions of the transplant registry: the 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant.* 2007; 11:366–73.
- 135.** Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:687–97.
- 136.** W.Manucha, P.G. Vallés, Apoptosismodulated by oxidative stress and inflammation during obstructive nephropathy, *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2012; 303–12.
- 137.** A. Dendooven, D.A. Ishola Jr., T.Q. Nguyen, D.M. Van der Giezen, R.J. Kok, R. Goldschmeding, et al., Oxidative stress in obstructive nephropathy, *Int. J. Exp. Pathol.* 2011;202–10.
- 138.** M.T. Grande, F. Pérez-Barriocanal, J.M. López-Novoa, Role of inflammation in túbulointerstitial damage associated to obstructive nephropathy, *J. Inflamm.* 2010; 7:19-20.
- 139.** liang lp, ho ys, patel m. Mitochondrial superoxide production in kainate induced hippocampal damage. *Neuroscience* 2000;101:563–70.
- 140.** Steele ml, fuller s, maczurek ae, kersaitis c, ooi l, münchen g. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33:19–30.
- 141.** M.-L. Hu, “Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma,” *Methods in Enzymology*,1994; 233: 380– 5.
- 142.** F. M. Yilmaz, G. Yilmaz, M. F. Erol, S. K“okl“u, and D. Y“ucel, “Nitric oxide, lipid peroxidation and total thiol levels in acute appendicitis,” *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2010; 24(2):63–6.
- 143.** Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med.* 2015;33:1567–71.
- 144.** Eren Y, Dirik E, Neselioglu S, Erel O. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg* 2015;115:643–9.

- 145.** M. Yuksel, I. Ates, M. Kaplan et al., “The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis,”*Inter.Journal of Colorectal Disease*. 2016;31(6):1299-300.
- 146.** B.Aoun,T.Ulinski, S.Termos, G.Kalkas,Rapid and sustained recovery of renal function with transient placement of an intra uretral nephrostomy catheter in an infant with ureteropelvic junction obstruction and acute renal failure, *J.Med.Liban*. 2014;62:54-6.

