

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT TEK TARAFLI ÜRETERAL
TAM OBSTRÜKSİYONA BAĞLI GELİŞEN RENAL
HASARIN
TEDAVİSİNDE AMİNOGUANİDİNE TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI:
RAT MODELİ İLE DENEYSEL ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Caner EDİZ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatih OĞUZ

MALATYA – 2014

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT TEK TARAFLI ÜRETERAL
TAM OBSTRÜKSİYONA BAĞLI GELİŞEN RENAL
HASARIN
TEDAVİSİNDE AMİNOGUANİDİNE TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI:
RAT MODELİ İLE DENEYSEL ÇALIŞMA**

Dr. Caner EDİZ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Doç. Dr. Fatih OĞUZ

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 2013-105 proje numarası ile desteklenmiştir.**

MALATYA - 2014

Teşekkür

Üroloji ihtisasıma başladığım ilk günden itibaren her koşulda bizleri en iyi olma yolunda teşvik eden ve destekleyen, başta değerli anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ali Güneş'e, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Fatih Oğuz'a, bölümümün kıymetli hocaları sayın Doç. Dr. Cemal Taşdemir'e, sayın Doç.Dr. Ramazan Altıntaş'a, sayın Doç. Dr. Ali Beytur'a. bugünlere gelmemde emeği olan sayın Prof. Dr. Semih Yaşar Sargın'a ve Sayın Doç. Dr. Yahya Murat Uğraş'a, tecrübelerini sabırla bizlerle paylaşan, tez çalışmalarım süresince değerli katkılarını esirgemeyen değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Alaadin Polat'a, sayın Doç. Dr. Hakan Parlakpınar'a, sayın Doç. Dr. Emine Şamdancı'ya ve Doç. Dr. Cemil Çolak'a ve Yrd. Doç. Dr. Harika Gözde Gözükara'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Birlikte ihtisas yapmaktan mutluluk duyduğum meslektaşlarım ve sağlık çalışanı arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşire ve personeline teşekkür ederim. Maddi ve manevi hiçbir şeyi benden esirgemeyen aileme, büyük özveri ve desteği için sevgili eşim Suna Şahin Ediz'e ve bu günlere gelmemde emeği geçen herkese teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Caner Ediz

TABLolar, ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Tablo 1. Obstrüktif üropatinin nedenleri

Tablo 2. Obstrüksiyonda ortaya çıkan vazoaktif ajanlar ve etkileri.

Tablo 3. Deney sonundaki nefrektomi yapılan sağ ve sol böbreklerin ağırlıkları

Tablo 4. Tüm grupların histopatolojik değerlendirmesi

Tablo 5. Serum BUN, kreatinin ve albumin değerleri

Tablo 6. Sol böbrek için biyokimyasal sonuçlar

Şekil 1. Kalıcı böbrek dokusu

Şekil 2. Her iki böbreğin posterioran anatomik yerleşimi

Şekil 3. Renal hilus içerisinde yer alan yapılar ve böbreğin kesitsel olarak görünümü

Şekil 4. Nefron yapısı ve her bir nefronu oluşturan birimler

Şekil 5. Her iki böbreğin komşulukları

Şekil 6. Böbrek arteriyel ve venöz sistemi oluşturan damarlar ve dalları

Şekil 7. Üreterin arteryal dolaşımı

Şekil 8. Serbest radikal oluşumu ve doku hasarına sebep olma şekilleri

Şekil 9. Aminoguanidine ve L-Arjinin yapıları

Şekil 10 Normal böbrek histolojisi

Şekil 11. Normal böbrek histolojisi

Şekil 12. Yoğun inflamasyon ve tübül hasarı

Şekil 13. Azalmış inflamasyon

Şekil 14. Proksimal tübüllerde vakuoler dejenerasyon

Şekil 15. Parankimde apse odağı

Şekil 16. Ürotelial epitelde akut inflamasyon

Resim 1. Ratlarda orta hat kesi ile bağırsakların orta hatta deviyasyonu ve sol böbrek ve üreterin bulunması.

Resim 2. Sol üreterin porixmal ve distal kısımdan 4/0 ipek ile tek tek suture edilmesi.

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

C	: Karbon atomu
Cm	: Santimetre
Cl ⁻	: Klor
e ⁻	: Elektron
Eq / L	: Equivalent / litre
gr	: Gram
H	: Hidrojen atomu
K ⁺	: Potasyum
kD	: Kilodalton
MA	: Molekül ağırlığı
ml	: Mililitre
Mm	: Milimetre
ml/dk	: Mililitre / dakika
mg/kg	: Miligram / kilogram
mmHg	: Milimetre civa
N	: Nitrojen
Na ⁺	: Sodyum
nmol	: Nanomol
nm	: Nanometre
pH	: Potansiyel hidrojen
sn	: Saniye
w/v	: Ağırlıkça yüzde

xg : Yerçekimi katsayısı:
AG : Aminoguanidin
ADMA : Asimetrik dimetil arjinin
AGE : İleri glikolizasyon ürünleri
ADH : Antidiüretik hormon
BUO : Bilateral üreteral obstrüksiyon
CAT : Katalaz
DAO : Diamin oksidaz
EFB : Efektif filtrasyon basıncı
G1 : Grup 1
G2 : Grup 2
G3 : Grup 3
G4 : Grup 4
G5 : Grup 5
GB : Glomerüler basınç
GFR : Glomerüler filtrasyon hızı
GSH : Redükte glutatyon
GSH-Px : Glutatyon peroksidaz
GSSG : Glutatyon disülfid
H-O : Hemaoksilen eozin
H₂O₂ : Hidrojen peroksit
İKB : Kapsül içi hidrostatik basınç
iNOS : Nitrik oksit sentaz
İV : İntra venöz

KCl : Potasyum klorür
LPO : Lipid peroksidasyonu
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NBT : Nitroblue tetrazolyum
NO : Nitrik oksit
OB : Onkotik basınç
OH : Hidroksil radikali
ONOO⁻ : Peroksinitrit
O₂⁻ : Süperoksit iyonu
¹O₂ : Singlet oksijen
PARP : Poli ADP riboz polimeraz
PAG : Piridoksal-piridoksilin aminoguanidine
RBF : Renal kan akımı
ROS : Reaktif oksijen radikalleri
ROB : Reaktif oksijen bileşikleri
SF : Serum fizyolojik
SOD : Süperoksit dismutaz
TCA : Triklorasetik asit
TGF-B : Transforming growth factor – B
UPB : Üretero pelvik bileşke
UUO : Unilateral üreteral obstrüksiyon
UV : Ultraviyole

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	III
Tablolar, Şekiller ve Resimler Dizini	IV
Semboller ve Kısaltmalar Dizini	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Embriyoloji	2
2.1.1. Böbrek Gelişimi	2
2.2. Üst Üriner Sistem Anatomisi	6
2.2.1. Böbrek Anatomik yapısı	6
2.2.1.1. Böbrek Anatomisi	6
2.2.1.2. Böbreğin Komşulukları	9
2.2.1.3. Böbreğin Arteriyel ve Venöz Sistemi	10
2.2.1.4. Böbreğin İnnervasyonu	11
2.2.1.5. Böbreğin Lenfatikleri	12
2.2.2. Üreter Anatomisi	12
2.3. Üst Üriner Sistem Fizyolojisi	14
2.3.1. Böbrek Fizyolojisi	14
2.3.2. İdrar Oluşum Mekanizması	15
2.3.3. İdrarın Kimyasal Özellikleri	19
2.3.4. İdrar Taşınmasında Üreteropelvik Bileşkenin (UPB) Fizyolojisi	19
3. ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI VE OBSTRÜKTİF ÜROPATİ	20
3.1. Tanım	20
3.2. Etiyoloji	20
3.3. Obstrüksif Üropatinin Renal Patofizyoloji	23

3.3.1. Unilateral Üreteral Obstrüksiyonda (UUO) Hemodinamik Değişiklikler	25
3.3.2. Bilateral Üreteral Obstrüksiyonda (BUO) Hemodinamik Değişiklikler	27
3.4. Obstrüksiyonda Ortaya Çıkan Oksidatif Stres	28
3.5. Postobstrüktif Diürez ve Kompansatuar Hipertrofi	28
3.6. Üriner Sistem Obstrüksiyonlarında Tedavi	30
4. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDATİF STRES	31
4.1. Serbest Radikaller ve Kimyasal Reaksiyonları	31
4.2. Oksidatif Stres	33
4.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	33
5. Aminoguanidin	35
6. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
6.1. Deney Grupları	38
6.2. Cerrahi İşlem	38
6.3. Histopatolojik Analiz	41
6.4. Biyokimyasal Analiz	41
6.5. Fizyolojik Analiz	42
6.5.1. Katalaz (CAT) Enzim Aktivite Tayini	42
6.5.2. Glutatyon-Peroksidaz (GSH-Px) Enzim Aktivite Tayini	42
6.5.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivite Tayini	42
6.5.4. İndirgenmiş Glutatyon (GSH) Tayini	43
6.5.5. Malondialdehid (MDA) Tayini	43
6.5.6. Total Antioksidan Seviye (TAS) Tayini	44
6.5.7. Total Oksidan Seviye (TOS) Tayini	44
6.5.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Tayini	44
6.5.9. Doku Homojenat, Süpernatant ve Ekstraktlarında Protein Tayini	44

6.6.	İstatistiksel Analiz	45
7.	BULGULAR	46
7.1.	Histopatolojik Bulgular	46
7.2.	Rat Ağırlıklarının Analizi	54
7.3.	Böbrek Ağırlıklarının Analizi	54
7.4.	Patolojik Bulguların Analizi	55
7.5.	Laboratuar Sonuçlarının Analizi	56
7.6.	Biyokimyasal Analiz	58
8.	TARTIŞMA	61
9.	SONUÇ ve ÖNERİLER	67
10.	ÖZET	69
11.	ABSTRACT	71
12.	KAYNAKLAR	73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistemin herhangi bir bölgesinde idrar akımını engelleyen bir patolojinin oluşması ve bu duruma bağlı meydana gelen değişikliklere obstrüktif üropati, bunu takiben böbrekte meydana gelen parankim hasarı ise obstrüktif nefropati olarak tanımlanır (1). Üst üriner sistem obstrüksiyonları organ kaybına yol açabilmeleri nedeni ile üroloji pratiğinde önemli bir yere sahiptir.

Obstrüktif üropatiler hidronefroz ile karşımıza çıkarlar. Ancak her hidronefroz obstrüktif üropati anlamına gelmemektedir. Doğumdan itibaren ileri yaşlara kadar hidronefroz görülme sıklığı değişmektedir. Yapılan bir otopsi serisi araştırmasında insidansı % 3,1 olarak saptanmıştır (1).

Obstrüksiyonun etkisi obstrüksiyonun tek taraflı ya da çift taraflı oluşuna, parsiyel ya da total olmasına, obstrüksiyon süresine ve nedenine bağlı olarak değişmektedir.

Üriner sistem obstrüksiyon sonucunda artan lümen içi basınç böbrek tübüler ve glomerüler yapısında hasara yol açmaktadır. Böbrek parankiminde meydana gelen ve böbrek fonksiyonlarını etkileyen başlıca değişiklikler; tübüler atrofi, intertisyel fibrozis, inflamasyondur ve apoptozisdir (2).

Üreter tıkanıklığının aynı taraf böbrekte renal pelviste kistik dilatasyon, glomerüler büzüşme, glomerüloskleroz, glomerüler kapiller yatakta konjesyon, tübüler atrofi ve dilatasyon, tübül lümeninde nekrotik hücre birikimleri, tübüler epitel hücrelerinde hasar, intertisyel fibrozis, ödem, inflamasyon gibi histopatolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (3,4).

Obstrüksiyona karşı böbreğin koruyucu mekanizmaları mevcuttur. Tam obstrüksiyon olsa bile böbrekler bir süre daha idrar oluşturmaya devam eder. Oluşan idrar artmış intrapelvik basınç nedeniyle yırtılan papillalardan ve forniklerden interstisyel dokuya geçer. Bu duruma "pyelointerstisyel reflü" adı verilir. Intertisiyuma ulaşan idrar daha sonra venöz ve lenfatik dolaşımına uzaklaştırılır. Pyelolenfatik ve pyelovenöz reflü ikinci ve üçüncü etkin yollardır. Bu reflü yolları obstrüksiyon devam ederse bir süre sonra afonksiyone hale dönüşür. Sonunda afonksiyone böbrek tablosu meydana gelir (1). Literatür incelendiğinde üriner obstrüksiyon durumunda böbrek parankimini korumaya yönelik çok çeşitli çalışmalar olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada Wistar albino ratlarda, tek taraflı tam üreteral obstrüksiyon oluşturulmuş böbrekte meydana gelen hasarın önlenmesinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği olan Aminoguanidin (AG)' in tedavi edici etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

2.1.1. Böbrek Gelişimi

Ürogenital sistem, fonksiyonel olarak birbirinden ayrı üriner sistem ve genital sistem olmak üzere 2 bileşen olarak düşünülebilir. Embriyonik ve anatomik olarak her iki sistemde iç içe gelişimlerini sürdürmektedir. Her iki sistem de karın boşluğunun arka duvarı boyunca uzanan intermediyet mezodermden gelişir (5).

4. haftadan itibaren, intermediyet mezoderm somitlerle olan bağlantısını sonlandırarak nefrotomlar olarak bilinen segmental olarak düzenlenmiş hücre kümelerini meydana getirir. Nefrotomlar gelişimini sürdürerek bir lümen kazanırlar.

Yeni oluşan túbüller, böbrek túbülleri olarak bilinen nefrik túbüllerdir. Böbrek túbülleri medial olarak intraembriyonik çöloma açılırken lateral uçları kaudal yöne doğru büyür. Kaudal büyüme sırasında, her biri bir sonraki segmentin túbülü ile birleşir ve embriyonun her iki kenarında uzun bir kanal oluşturur. Bu durum meydana gelirken, dorsal aortanın küçük dalları invagine olarak, eksternal ve internal glomerülleri ortaya çıkar. Kapiller yumağından oluşan glomerül ile böbrek túbülü birlikte boşaltım birimini olan nefronu oluşturur (5).

Toraksik, lomber ve sakral bölgelerde intermediet mezoderm;

- 1) Çölom boşluğu ile temasını sonlandırır,
- 2) Segmentasyonu kaybeder,
- 3) Her orijinal segmente karşılık 2-3 veya daha fazla boşaltım túbülü oluşturur.

Sonuç olarak, dış glomerüller geriler ve segmentasyon göstermeyen mezoderm, nefrojenik doku kordonlarını oluşturur. Bu kordonlar, tüm böbrek sisteminin boşaltım (renal) túbüllerini meydana getirirler (5).

İnsanda intrauterin hayatta pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç farklı böbrek sistemi oluşur.

I. Pronefroz

İnsan embriyosunda, pronefroz servikal bölgedeki 7-10 kadar solid hücreden oluşmaktadır. 4.haftanın sonunda pronefrik sistemin tüm belirtileri kaybolur (5).

II. Mezonefroz

Pronefrik sistemin gerilemesi sırasında, mezonefrozun ilk boşaltım túbülleri meydana gelir. Daha sonra gelişimini sürdürerek medyal bölümlerinde bir glomerulus belirmeye başlar. Burada túbül, bowman kapsülünü oluşturur. Kapsül

ve glomerül birlikte renal korpüskülü (böbrek cisimciği) olarak adlandırılır. Diğer karşı uçta ise tübül wolf kanalı olarak bilinen toplayıcı kanala girer.

2. ayın ortalarında, mezonefroz, orta hattın her iki tarafında büyük ovoid bir organ oluşturur. Gelişen gonad, medyal kenarda yerleştiğinden her iki organ tarafından oluşturulan kabarıntı ürogenital sırt olarak bilinir. Erkeklerde, birkaç kaudal tübül ve mezonefrik kanal varlığını sürdürürken dişide ortadan kalkar (5).

III. Metanefroz (Kalıcı Böbrek)

5. haftada ortaya çıkar. Metanefrozun boşaltım birimleri, metanefrik mezodermden gelişir. Kanal sisteminin gelişimi pronefroz ve mezonefrozdan farklıdır.

a) Toplayıcı Sistem

Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları üreter tomurcuğundan gelişir. Tomurcuk, metanefrik dokuya penetre olur. Ardından, tomurcuk genişleyerek ilkel renal pelvisi oluşturur ve kraniyale doğru ilerler. Kaudal kısmı gelecekteki major kalikslerdir (2).

Metanefrik dokuya penetre olurken her kaliks, iki yeni tomurcuk oluşturur. Bu tomurcuklar 12 veya daha fazla jenerasyon tübül oluşturana kadar bölünmeye devam eder. 3.ve 4. jenerasyonda oluşan tübülleri absorblayarak minör kaliksleri oluşturur. Gelişim ilerlediğinde, 5. ve daha sonraki jenerasyonun toplayıcı tübülleri, önemli miktarda uzar ve minör kalikte birbirine yaklaşarak renal piramiti oluşturur. Sonuç olarak; üreter tomurcuğu: üreter, pelvis renalis, major ve minör kaliksleri ve yaklaşık olarak 1-3 milyon toplayıcı tübülü meydana getirir (5).

b) Boşaltım Sistemi

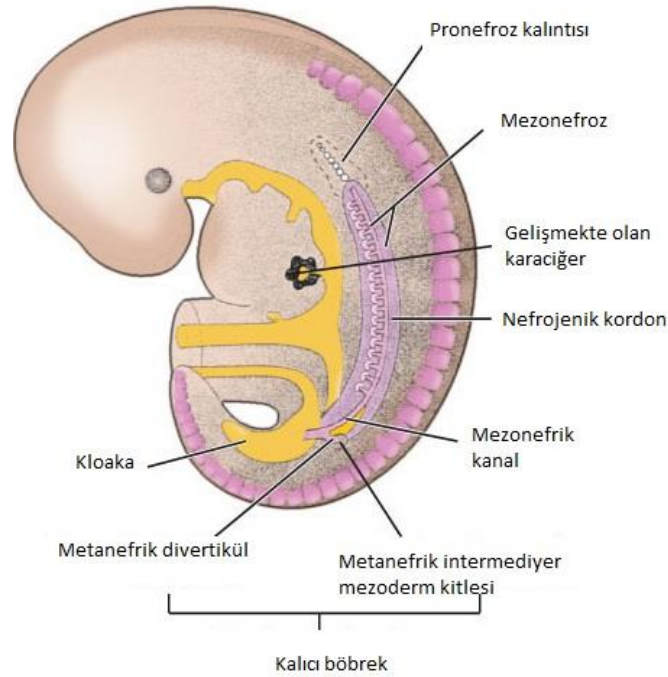
Her yeni oluşan toplayıcı tübül, distal ucunda metanefrik doku ile kaplıdır. Tübülün etkisi ile metanefrik doku hücreleri küçük tübülleri oluşturacak olan küçük

renal vezikülleri oluşturur. Bu küçük tübüller, glomerül ile birlikte nefronu (boşaltım birimi) oluşturur. Nefronun proksimal ucu Bowman kapsülünü oluştururken, distal ucu ise toplayıcı tübüllerden biri ile açık bir bağlantı kurarak, glomerülden toplayıcı birime geçiş sağlanır. Boşaltım tübülünün sürekli uzaması ile proksimal kıvrımlı tübül, Henle kulpu ve distal kıvrımlı tübül oluşur. Üreter tomurcuğu, metanefrik blastomun içine doğru büyüyerek, üreteri oluşturur. Özetle; böbrek iki farklı kaynaktan gelişir (5).

1-Boşaltım birimlerini oluşturan metanefrik mezoderm;

2-Toplayıcı sistemi oluşturan üreter tomurcuğu.

Metanefroz böbrek (Şekil 1), gebeliğin 2. yarısında fonksiyon görmeye başlar. Fetal gelişim sırasında, böbrekler artık ürünlerin boşaltılmasından sorumlu değildir. Bu işlevi plasenta gerçekleştirir.



Şekil 1. Kalıcı böbrek dokusu

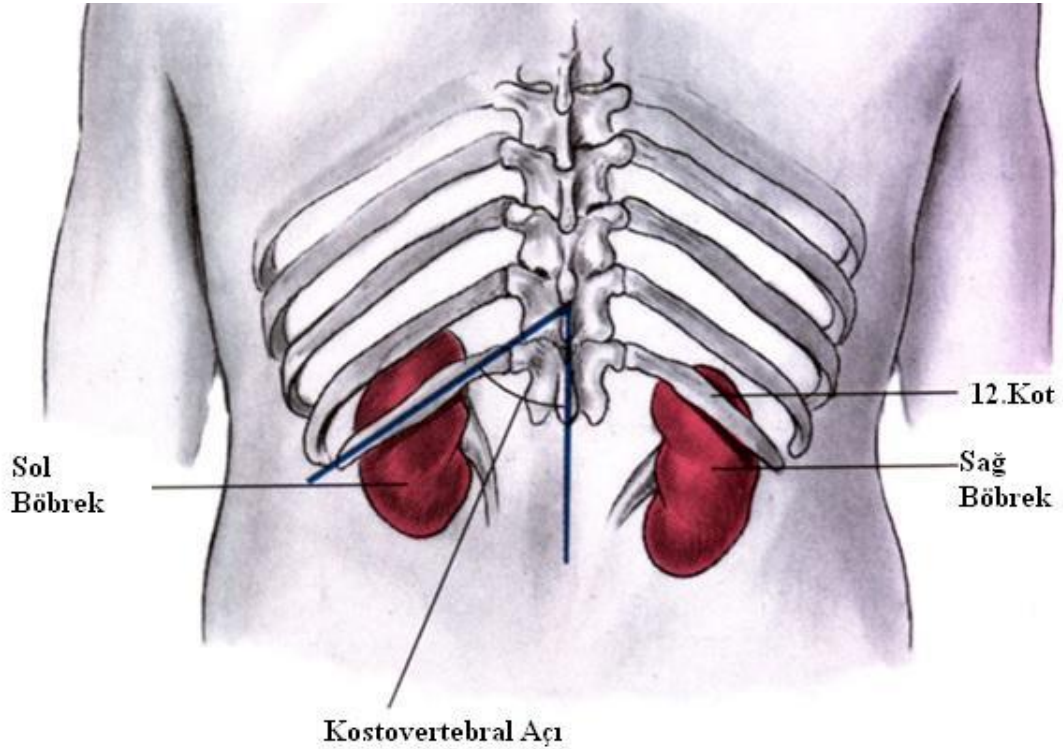
(<http://renalsystem.weebly.com/collecting-system.html>)

2.2. Üst Üriner Sistem Anatomisi

2.2.1. Böbrek Anatomik Yapısı

2.2.1.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler her iki tarafta retroperitoneal bölgede Torakal 12 – Lomber 3 vertebraların seviyesinde yer alan, uzun ekseninde 9-12 santimetre (cm) eni 5-7 cm ve kalınlığı ise 3 cm boyutta ölçülen organlardır. Erişkin bir erkekte normal böbreğin ağırlığı ortalama olarak 150 gram (gr), kadında ise yaklaşık 135 gramdır. Karaciğer nedeniyle sağ böbrek sola göre biraz daha aşağıda yerleşimlidir (6,7) (Şekil 2).

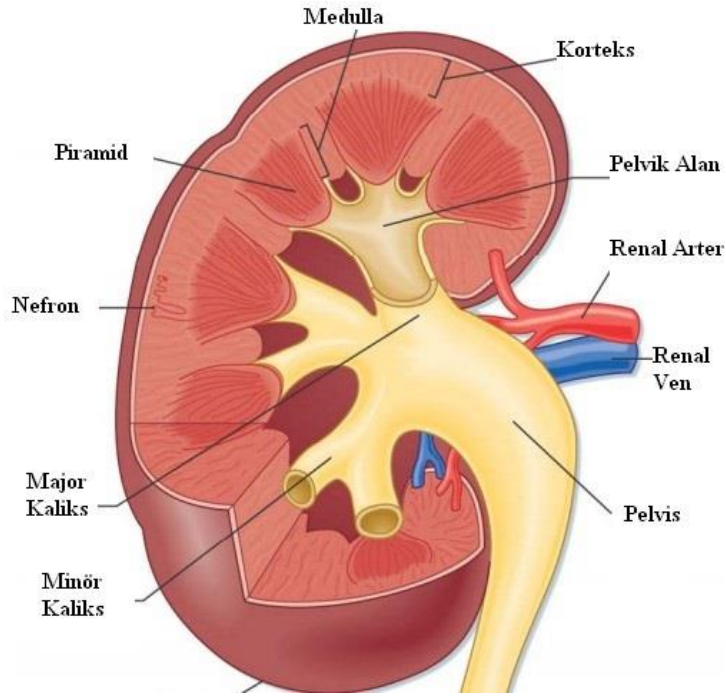


Şekil 2. Her iki böbreğin posteriordan anatomik yerleşimi

(Health Info - Home. Retrieved October 11, 2014)

Böbrekler idrar oluşumun yanı sıra sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanmasında, renin, eritropoetin yapımı ve D vitamini metabolizması gibi endokrin rollerde de görev almaktadır. Ortalama olarak total kardiyak output'un % 20' sini alan vasküler organlardır (8).

Böbrek parankimi oldukça frajildir ve bu yapıyı fibroelastik ince bir kapsül sarar. Böbreğin lateral kenarı genellikle düz konveks, alt kutupları ise yuvarlak yapıdadır. Böbreğin medial yüzünde renal hilum yer alır ve renal sinüse açılmaktadır. Burası böbreğin orta kısmı olup, parankimle çevrilidir. Toplayıcı sistemler ve renal damarlar sinüsü işgal ederek böbreği hilumdan terk ederler (6,7) (Şekil 3).

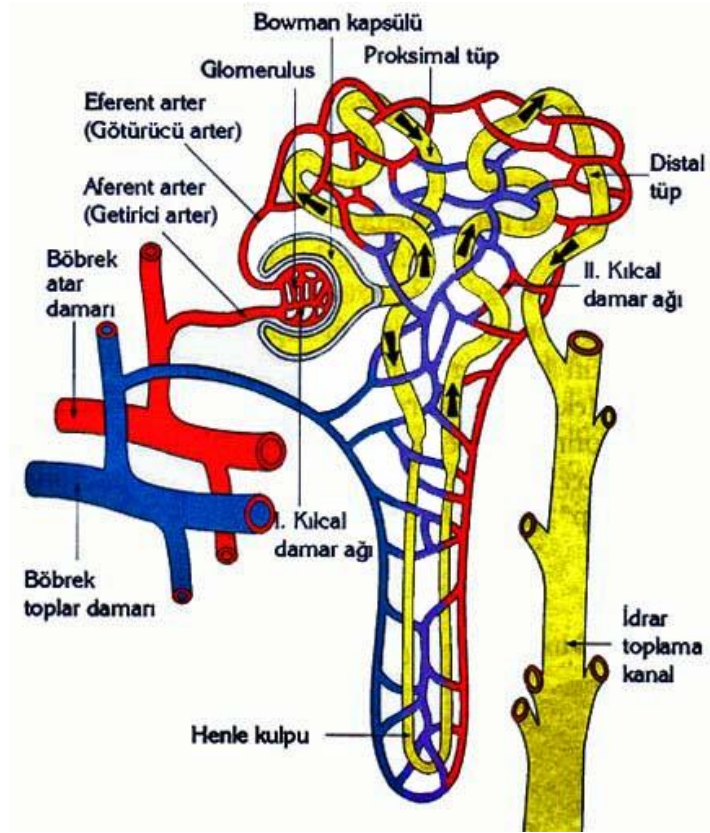


Şekil 3. Renal hilus içerisinde yer alan yapılar ve böbreğin kesitsel olarak görünümü.

(STUDYBLUE | Find and share online flashcards and notes from 2014)

Böbrek histolojik olarak renal korteks ve renal medulla olmak üzere iki kısma ayrılır. Korteks kırmızımsı-kahverengi renkte görünürken medulla ise daha soluk ve daha koyudur. Medulladan renal pelvise doğru 12-14 adet koni seklinde böbrek piramitleri uzanır. Piramitlerin uç kısımlarında böbrekten pelvise doğru papilla renalis çıkıntıları oluşur. Papillaların açıldığı renal pelvis bölümüne minör kaliks adı verilir. Her bir böbrekte yaklaşık 8-12 adet minör kaliks bulunur. Minör kalikslerin birkaçının birleşmesiyle majör kaliksler, bunlarında birleşmesiyle idrarın ilk toplandığı bölüm olan majör kaliksler ve renal pelvis meydana gelir. Pelvis renalis ise devamlılığını üreter olarak sürdürür (6,7).

Böbreğin en küçük yapısal birimi nefronlardır (Şekil 4). Nefron böbrekte idrarın yapıldığı morfolojik üniteyi oluşturur. Bir böbrek 1-3 milyon arasında nefron sayısına sahiptir. Her bir nefron idrar yapan bağımsız bir ünedir. Damarsal yapı (glomerul) ve tübüler yapılardan oluşmuştur. Nefron kandaki su ve suda çözünen maddeleri süzer (filtrasyon), daha sonra onların bir bölümünü vücudun ihtiyaçları doğrultusunda geri emer (reabsorbsiyon), kalanların da idrar olarak vücuttan atılmasını sağlar. Nefronlar ortak açılma kanalları ile böbrek papillalarına açılırlar. Böylece oluşan idrar ilk olarak kalikslerde ve dolayısıyla pelviste biriktirilmiş olur (6,7).

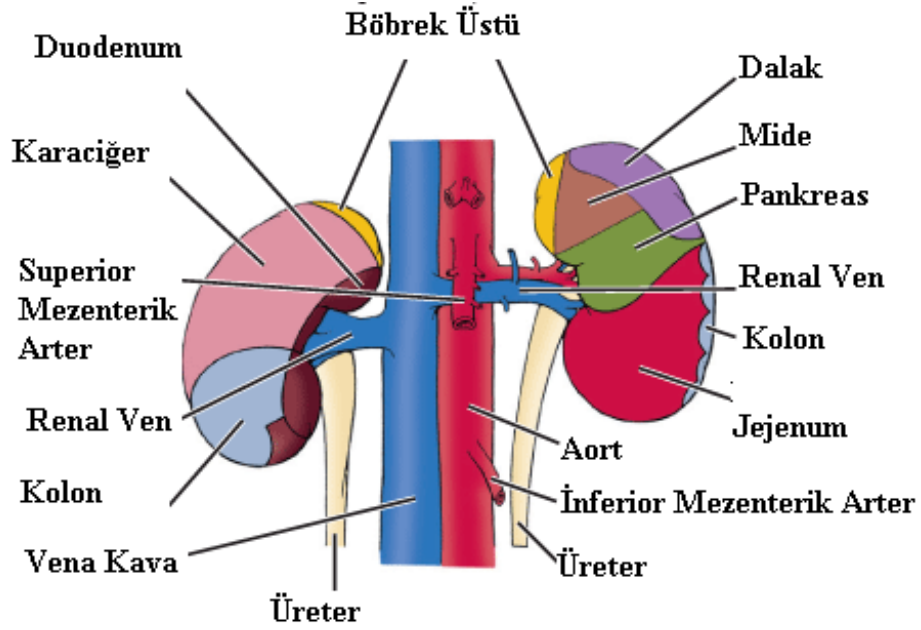


Şekil 4. Nefron yapısı ve her bir nefronu oluşturan birimler

(SEN, H. İnsanda Boşaltım Sisteminin Sağlığı. Retrieved October 11, 2014.)

2.2.1.2. Böbreğin Komşulukları:

Böbrekler arka yüzleri ile karın arka duvarını oluşturan kaslardan M. Psoas major, M. Quadratus lumborum ve M. Transversus abdominis ile komşudurlar. Üst uçları diyafragma ile temas halindedir. Diyafragma aracılığıyla sağda 12. solda 11 ve 12. kostalarla komşudurlar. Sağda önde üstten alta doğru böbrek üstü bezi, karaciğer, duodenum pars descendens, fleksura coli dextra ve ince barsak kıvrımları ile komşu iken, solda böbrek üstü bezi, dalak, mide, pankreas, fleksura coli sinistra ve jejunumun oluşturduğu ince barsak kıvrımları ile komşuluk gösterir (7) (Şekil 5).



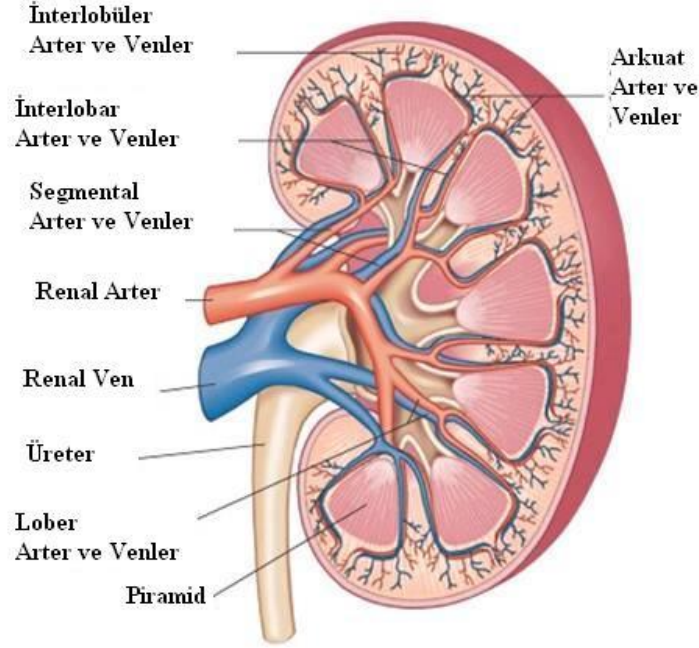
Şekil 5. Her iki böbreğin komşulukları.

(Uni-plovdiv.bg- Home. 2014)

2.2.1.3. Böbreğin Arteriyel ve Venöz Sistemi:

Genellikle her bir böbreği aortadan çıkan tek bir renal arter besler. Renal arter, anteriorda yer alan renal ven ve posteriorda yer alan renal pelvis arasından hilusa girer. Böbreğe girmeden önce iki veya daha fazla dala ayrılabilir. Renal arter anterior ve posterior dallara ayrılır. Anterior dal üst ve alt polleri ve ön yüzü beslerken, posterior dal arka yüzün orta segmentini besler. Renal arterlerin tamamı end arterlerdir. Bu dallar bertini kolumnalarından yukarıya çıkan interlobar arterlere bölünürler. Bunlarda piramitlerin tabanında ark yaparak arkuat arterlere dönüşürler. Arkuat arterlerden itibaren anastomozlar yoktur. Arkuatlardan interlobüler arterler çıkar (Şekil 6). Bunlardan çıkan afferent dallar ise glomerullere girerler. Glomeruler yumaktan efferent arteriol çıkar. Kanın dönüş yolu nefrondan vas efferens denilen

venüllerle başlar, arterlerle aynı isimleri alarak sonuçta V.renalis ile V.cava inferiora açılırlar (7).



Şekil 6. Böbrek arteriyel ve venöz sistemi oluşturan damarlar ve dalları
(STUDYBLUE | Find and share online flashcards and notes from 2014)

2.2.1.4. Böbreğin İnnervasyonu:

Böbrek otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Sinirleri plexus renalis adı verilen ağdan (Torakal 10 – Torakal 12) hilum renalise girer. Sempatik etki renal vasküler yapılarda vazokonstriktör etki yaparak idrar oluşumunu azaltır. Parasempatik liflerin etkisi ise bilinmemektedir (7).

2.2.1.5. Böbreğin Lenfatikleri:

Proksimal üreter, kaliksler ve pelvis renalisin lenf drenajı lomber lenf nodlarına olurken, orta üreterin lenfatik drenajı internal iliak ve common iliak lenf nodlarına, distal üreterin lenfatik drenajı ise vezikal ve hipogastrik lenf lenf nodlarına olmaktadır (7).

2.2.2. Üreter Anatomisi

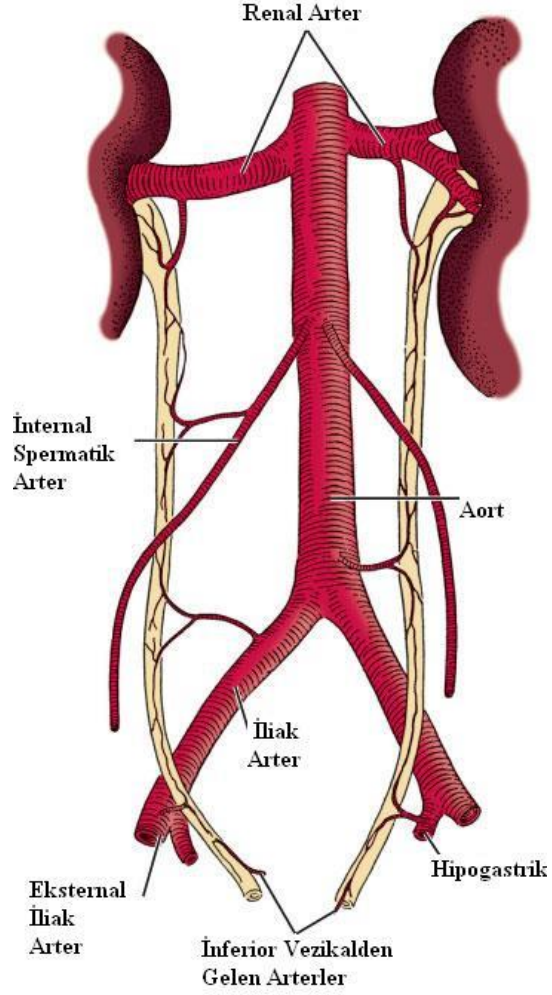
Renal pelviste oluşan idrarın peristaltik hareketlerle ve yerçekimi yardımıyla böbrekten mesaneye ileten boru şeklinde yapılardır. Yaklaşık 25 - 30 cm uzunluğunda, 3 milimetre (mm) çapındadırlar. Sağ üreter sol üreterden yaklaşık 1 cm daha kısadır (7).

Noral üreter üniform kalibrede değildir. Seyri boyunca üç ayrı yerde darlık bulunmaktadır. İlk darlık üreteropelvik bileşkede, ikinci darlık iliak damarları çaprazladığı yerde iken üçüncü ve son darlık ise üreterovezikal bileşkededir. Bu darlık noktaları idrar yolunda taş oluşumu gibi bazı durumlarda aşırı ağrı oluşturdukları için önemlidir (5,6,7).

Üreter kısaca pars abdominalis, pars pelvica, pars intramuralis olmak üzere üç kısımdan oluşur. Lümeni oldukça dar olan üreterin duvarını üç tabaka oluşturur. En içte bulunan mukoza çok katlı epitelle örtülüdür. Orta tabaka kalın düz kaslardan oluşur, liflerin seyri içte longitudinal, dışta ise sirkülerdir. Bu yerleşimleri nedeniyle kasılmaları sayesinde idrarı düzenli olarak mesaneye iletirler. Üreterin dış tabakası bağ dokusundan meydana gelmektedir (7).

Üreteri besleyen damarlar üstte a.renalis, ortada a.testicularis (kadınlarda a.ovarica) ve altta ise a.vesicalis'ten gelen dallardır (Şekil 7). Üreterin venleri ise üreter üzerinde bir ağ oluşturarak arteriyal sistemi takip ederler. Sinirlerinin dağılımı

da arterlerle benzerdir. Üstte plexus renalis, ortada plexus testicularis (plexus ovarica) altta ise plexus hypogastricus kökenli sinirler üreterin innervasyonunu sağlar (7).



Şekil 7. Üreterin arteriyel dolaşımı

(Uni-plovdiv.bg- Home2014)

2.3. Üst Üriner Sistem Fizyolojisi

2.3.1. Böbrek Fizyolojisi

Böbreklerin başlıca iki fizyolojik görevi vardır; Bunlar idrar oluşturma ve endokrin fonksiyonudur.

İdrar oluşumu ile birlikte böbreklerde metabolik olarak özellikle protein metabolizması sonrası oluşan üre, kreatin, kreatinin, ürik asit, fosfatlar, sülfatlar gibi atık ve toksik maddeler vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Vücuttaki su ve elektrolit dengesi, asit-baz dengesi sağlanmaktadır. Organizma için gereksiz yabancı maddelerin (çeşitli ilaçlar, boya maddeleri gibi) atılması metabolik olarak böbreklerin yerine getirdiği görevlerdendir (9).

Böbreklerin bilinen başlıca endokrin fonksiyonları arasında eritropoetin salgılanması, renin salgılanması, prostoglandinlerin salgılanması ve kallikrein - kinin sisteminin regülasyonu sayılabilir (9).

Böbrek fonksiyonlarını anlamak için bir nefronun fonksiyonunu incelemek yeterlidir. Nefron, sıvının filtre edildiği glomerül ve idrar haline dönüştüğü tübülüslerden (proximal tübül, henle kulpu, distal tübül, toplayıcı kanallar) meydana gelir (5,9).

Böbrek bütün vücut kitlesinin % 1' inden azını oluşturmasına rağmen kalp debisinin % 20' sini almaktadır. Bu da 70 kilogram (kg) ağırlığındaki bir insan için 1200 ml/dk. demektir. Böbreğe gelen kanın basıncı renal arterde 100 mmHg kadardır. Bu basınç glomerüle doğru giderek azalmaktadır (10).

Afferent arteriolden glomerülün kapiller yatağına akan kan, efferent arteriolla terk ederken burada bir dirençle karşılaşır. Çapı afferent arteriole göre daha ince olan efferent arteriolün bu kan akımına gösterdiği direnç glomerül kapiller ağını

yüksek bir basınç yatağı haline dönüştürür. Bu da glomerüler filtrasyonda önemli rol oynamaktadır. Peritübüler kapiller yataktaki basınç süratle azalarak 10-13 mmHg' ye kadar iner. Bunun sonucu peritübüler kapiller ağ düşük basınç yatağını meydana getirir. Sonuçta; glomerüler ortalama 70 mmHg basınç altında görev yaparak sıvının hızlı filtre edilmesini, peritübüler kapiller sistem ise düşük basınç altında fonksiyon görerek plazmanın yüksek ozmotik basıncı nedeniyle sıvının hızla reabsorbsiyonunu sağlamaktadır. Genel anlamıyla kan basıncı değişiklikleri karşısında böbreklerin bir otheregölasyon mekanizması mevcuttur. Kan basıncının değişmesinde bile renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon değişiklikleri %10'un altında kalır (10).

2.3.2. İdrar Oluşum Mekanizması

Böbreğin en önemli fonksiyonu idrarın oluşumudur. İdrar glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon sonucu meydana gelmektedir (9).

a) Glomerüler Filtrasyon

Glomerüler filtrasyonu sağlayan esas faktör glomerüler kapiller yumak içindeki hidrostatik basıncın varlığıdır. Bu da 70 mmHg' dir. Plazmadaki şekilli elemanlar ve 70.000 kD' nun üzerinde molekül ağırlığı olan proteinler dışındaki tüm maddeler bu basıncın etkisiyle bowman kapsülüne geçmeye çalışır. Fakat buna karşı koyan güçler arasında plazmada bulunan proteinlerin onkotik basıncı (25-30 mmHg) ile bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç vardır (10- 15 mmHg). Aradaki yaklaşık 30 mmHg' lik basınç farkı efektif filtrasyon basıncını oluşturur (9).

Efektif filtrasyon basıncı (EFB): Glomerüler basınç (GB)- (onkotik basınç (OB) + kapsül içindeki hidrostatik basınç (İKB))

EFB: GB- (OB+İKB)

EFB:70-(25+15): 30 mmHg

Glomerülden bowman kapsülüne geçen sıvı içinde proteinler bulunmadığından bu sıvının onkotik basıncı sıfır olarak kabul edilir. Sistemik basınç 70 mmHg' nin altına inerse filtrasyon basıncı sıfıra düşer. Glomerüler filtrasyon oluşmaz. Diğer taraftan intrakapsüler basınç 45-50 mmHg' nin üstüne çıkarsa da efektif filtrasyon sıfıra düşerek glomerüler filtrasyon durur. Üreter obstrüksiyonunun meydana geldiği durumlarda da intrakapsüler basınç artmakta ve bir süre sonra glomerüler filtrasyon durmaktadır (11).

Glomerüler bowmandan filtre olan sıvıya glomerüler filtrat denilir. Glomerül membranı çok büyük geçirgenliğine rağmen geçirdiği moleküllerin büyüklüğü yönünden aşırı bir seçiciliğe sahiptir. Molekül ağırlığı 70.000 kD üzerindeki maddelerin geçişi mümkün değildir. Glomerül porları çok kuvvetli ve elektriksel negatif yükleri olan bir glukoz ve protein kompleksi ile döşelidir. Plazma proteinleri de kuvvetli elektriksel negatif yüklere sahiptir. Böylece protein moleküllerinin porların çeperleri tarafından elektrostatik olarak itilmesi ile moleküllerin porlardan geçmesi engellenir (11).

Glomerüler filtrasyonu belirleyen başlıca durumlardan birisi glomerüler filtrasyon hızıdır (GFR). Her iki böbreğin nefronlarının tümünden bir dakikada oluşan glomerüler filtratın miktarına GFR denir. GFR glomerülden filtre edilip reabsorbsiyon veya sekresyona uğramayan maddelerin klirensi glomerüler filtrasyon hızına eşittir.

Klirens: Bir maddenin bir dakikada temizlendiği plazma miktarıdır.

Klirens(x): $U(x) \cdot V/P(x)$

$U(x)$: X maddesinin idrardaki konsantrasyonu

V: 24 saatlik idrar volümü

$P(x)$: X maddesinin plazma konsantrasyonu

Normal şartlarda bu 120 ml/dk'dır. Yani 24 saatte 180 litredir. Bu filtratın %99'u tübüllerden reabsorbe edilir ve geri kalan 1200-1500 ml idrar olarak çıkarılır(9,11).

Bir karbonhidrat polimeri olan inülin sadece glomerülden filtrata geçer. Tübüllerde reabsorbsiyona ve/veya sekresyona uğramadan idrarla atıldığından, inülin klirensi GFR' yi gösterir (9,11).

Endojen kreatinin klirensi gerek dışarıdan bir enjeksiyon gerektirmemesi gerekse uygulama kolaylığı olması nedeniyle GFR ölçümünde en sık kullanılan yöntemdir. Kreatinin plazma düzeyi sabittir. Akım hızı ile değişiklik göstermez. Glomerüler filtrasyona uğrayan kreatinin tübüler reabsorbsiyona uğramaz. Fakat bir miktar sekresyona uğramaktadır. Kreatinin klirensi, inülin klirensi gibi hesaplanır. Ortalama değeri, 120ml/dk'dır (9,11).

b) Tübüler Reabsorbsiyon ve Sekresyon:

Glomerüler filtrat tübüliye girdikten sonra, önce proximal tübülde, sonra henle kulpunda, distal tübüli ve toplayıcı kanallarda çok büyük değişikliklere uğrayarak idrar haline gelir. İdrarın oluşumunda reabsorbsiyon, sekresyondan daha çok rol oynar. Tübüler sekresyon ve reabsorbsiyon, aktif transport ve pasif transport adı verilen iki temel mekanizma ile olur (11).

Tübüllerden sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, demir, hidrojen, bikarbonat, ürat, fosfat iyonları, su, glukoz, protein ve aminoasitler gibi maddeler enerji

harcanarak aktif transporta uğrayan maddelerdir. Aktif sekresyon da aktif transport gibidir. Ancak burada hücre membranı maddeyi aksi yönde taşımaktadır (9,11).

Pasif transportta ise herhangi bir enerji harcaması yoktur. Su ozmoz ile reabsorbe edilirken, tübüler sıvıdaki ürenin yaklaşık yarısı geride kalır. Tübüler sıvıda üre konsantrasyonu artar ve böylece interstisiyel sıvıda üre konsantrasyonu düşük olduğundan tübül sıvısından intertisyuma ürenin difüzyonuna yol açar. Tübüler membranın kreatinin, inülin, mannitol ve sakkarozu geçirgenliği sıfırdır. Bu maddeler glomerülden filtre edildikten sonra % 100 oranında idrara geçer. Tübül segmentlerinin absorpsiyon yeteneklerine bakacak olursak (9,11).

Proximal tübül hücreleri tübüler sistemdeki tüm reabsorpsiyonun yaklaşık % 65' ini gerçekleştirir. Henle kulpu ince segmenti suya çok geçirgen olduğu halde sodyum ve diğer iyonların çoğuna orta derecede bir geçirgenlik gösterir. Henle kulpunun kalın segmenti özellikle sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve klor (Cl^-) iyonlarının aktif transportunda rol oynar. Buna karşın bu kısmın su ve üreye karşı geçirgenliği hemen hemen hiç yoktur. Esasen bu kalın segment böbrekte oluşan son idrarın konsantrasyon ve dilüsyon derecesinin düzenlenmesinde son derece önemli rol oynar. Distal tübülünin iki fonksiyonel bölümü vardır. Bunlar sulandırıcı segment ve distal bölümün son bölümü ile kortikal toplayıcı tübüldür. Sulandırıcı segment kısmı iyonların çoğunu absorbe ettiği halde üre ve suya hemen hiç geçirgen değildir. Distal tübülünin son bölümü ve kortikal toplayıcı tübülün epitelide distal tübülünin sulandırıcı segmenti gibi üreyi hemen hiç geçirmez. Böylece idrarla çıkarılacak olan ürenin hepsi toplayıcı tübüle geçer. Bu iki segment Na^+ iyonlarını kolayca reabsorbe eder ve kontrolü büyük ölçüde Aldosteron'la sağlanır. Na^+ iyonlarının tübülü lümeninden peritübüler intertisyuma pompalanması sırasında, K^+

iyonları da ters yönde tübüli lümenine taşınır. Burada da aldosteron ile birlikte vücut sıvılarındaki K⁺ iyon konsantrasyonu gibi faktörler rol oynar. Böylece K⁺ iyonları bu tübüler segmentte aktif olarak sekresyona uğramakta ve vücutta ekstraselüler K⁺ iyon konsantrasyonu büyük ölçüde bu yoldan denetlenmektedir. Distal tübülünün son bölümü ve kortikal toplayıcı tübül, farklı ve önemli bir görev yaparlar. Bu bölüm Anti diüretik hormon (ADH) varlığında suya geçirgendir. Bu hormon yoksa suyu geçirmez. Bu fonksiyon idrarın sulanma derecesini kontrol eder. Toplayıcı kanal epiteli ADH varlığında suya geçirgendir. ADH fazla ise suyun medüller interstisyuma büyük miktarda geri emilimi ile idrar hacmi azalırken, idrarda çözünmüş maddelerin konsantrasyonları artar. Hidrojen iyonlarını çok yüksek bir hidrojen iyon gradyanına karşı sekresyon yeteneğine sahiptirler. Bu özelliği ile vücut sıvılarında asit-baz dengesinin kontrolünde önemli rol oynar (9,11).

2.3.3. İdrarın Kimyasal Özellikleri

Normal bir erişkin günde 1000 - 1500 ml idrar çıkartır. İdrar dansitesi ortalama olarak 1015 - 1025 arasındadır ve genellikle idrar miktarı ile ters orantılıdır. İdrar dansitesi 1008 - 1010 civarında ise izoozmotiktir. İdrar pH'sı sabit olmayıp belli sınırlar içinde değişiklik göstermektedir. Böylece asit-baz dengesinin regülasyonunda rol oynar. Normal beslenen bir insanın idrar pH' sı 6,2 civarındadır. Bu değer 4,8 - 8,2 arasında olabilmektedir (5,9,11).

2.3.4. İdrar Taşınmasında Üreteropelvik Bileşkenin (UPB) Fiziyojisi

Normal idrar akışında kalisyel ve renal pelvik kasılmalar üreter üst kısmına göre daha fazladır. UPB noktasında görece bir kesinti olur (8). Bu akımlarda renal pelvis dolar ve pelvis içerisindeki basınç arttıkça idrar başlangıçta çökmüş

durumdaki üst üretere atılır. İdrar yükünü hareket ettirmek için üreter içinde oluşan basınç renal pelvis içerisindeki basınçtan daha yüksek olduğundan, kapalı bir UPB böbreği üreterin yüksek basıncından korur. Akım hızı arttıkça, UPB' nin engeli kalkar ve üreter ile intrinsik pacemaker arasında 1:1 eşdeğerlik oluşur.(13,14,15)

3.ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI VE OBSTRÜKTİF ÜROPATİ

3.1. Tanım

Böbreğin temel işlevi, homeostazisin sürdürülebilir olması için metabolik yolakların son ürünleriyle uygun miktarda su ve elektrolit içeren ancak protein içermeyen bir ultrafiltrat oluşturmaktır. Üriner sistemdeki diğer bölümlerin görevi ise, oluşan bu idrarı depolamak veya boşaltmaktır.

Hidronefroz terimi hidro (Yunan "su"), nefroz (Yunan "böbrek"), ve osis ("durum") kelimelerinden türemiş ve genellikle idrar akımının obstrüksiyonu nedeniyle böbrek pelvisi ve kalikslerin dilatasyonu olarak tanımlanmıştır. Ancak, her hidronefroz obstrüksiyon anlamına gelmemektedir. Bazen böbrek içerisindeki dilatasyonlar obstrüksiyon olmaksızın da ortaya çıkabilmektedir.

3.2. Etiyoloji

Obstrüktif üropatinin nedenleri; böbrek, üreter, mesanenin patolojilerine göre tablo 1' de belirtilmiştir (16).

Tablo 1. Obstrüktif üropatinin nedenleri

BÖBREK	ÜRETER	MESANE VE İNFRAVEZİKAL PATOLOJİLER
<p>Konjenital:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Polikistik böbrek hastalığı - Renal kistler -Üreteropelvik bileşke darlıkları -Aberran damar basıları 	<p>Konjenital:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Darlık -Üreterosel -Üreteral valv -Veziköüretal reflü -Ektopik böbrek -Retrokaval üreter -Ovaryen ven sendromu -Prune-Belly sendromu 	<p>Konjenital:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Posterior üretral valv -Fimozis -Üretral valv -Üretral darlık -Hipospadias -Epispadias -Hidrokolpos
<p>Neoplastik:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Renal hücreli kanserler -Wilms tümörü -Transizyonel hücreli kanserler -Multiple myeloma 	<p>Neoplastik:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Üreter kanserleri - Metastatik kanserler 	<p>Neoplastik:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mesane kanserleri -Prostat kanserleri -Penis kanserleri -Üretral kanserler
<p>İnflamatuvar:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tüberküloz -Hidatid kist 	<p>İnflamatuvar:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tüberküloz -Şistozoma -Abseler -Üreteritis sistika -Endometriozis 	<p>İnflamatuvar:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tüberküloz -Periüretral abseler -Prostatitler
<p>Metabolik ve diğer:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Taş hastalığı -Papiller nekroz -Travma -Renal arter anevrizması 	<p>Metabolik ve diğer:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Taş hastalığı -Retroperitoneal fibrozis -Pelvik lipomatozis -Aortik anevrizma -Radyoterapi -Lenfosel -Travma -Gebelik -Ürinoma 	<p>Metabolik ve diğer:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Taş hastalığı -Nörojenik mesane -BPH

Üriner obstrüksiyona bağlı olarak bir takım anatomik değişiklikler böbrek yapısında meydana gelmektedir. Bu değişiklikler toplayıcı sistemin intrarenal veya ekstrarenal oluşuna, obstrüksiyonun derecesine, süresine ve enfeksiyon varlığına göre değişir.

Üriner sistemde meydana gelen değişmeler ilk olarak renal dokuda başlar. Normalde renal pelviste basınç sıfıra yakındır. Pelvis içi basınç artışından önce renal pelvis ve kalikslerde genişleme olur ve bir adaptasyon döneminden geçer. Daha sonra intrapelvik basınç hızla artar. Bu dönemde kaslar hipertrofiye olmaya başlar. Obstrüksiyon devam ederse ilerleyen dönemde atoni gözlenir. Renal pelvis intrarenal ise veya obstrüksiyon ne kadar proksimalde ise böbrekler üzerindeki etki o kadar fazla olacaktır. Özellikle akut obstrüksiyonlarda ekstrarenal pelvis olan böbreklerde erken dönemde hidronefroz veya dilatasyon görülmeyebilir. Artmış basıncın etkisi ile önce kalikslar dilate olur. Daha sonra iskemik atrofi nedeni ile papillar önce düzleşir, sonra konveks hal alır. Obstrüksiyon devam ederse renal parankimal hasar ortaya çıkar. Parankimal hasar, artmış basıncın etkisi ile kompresyon atrofisine ve iskemik atrofiye sekonder olarak gelişir. Kalikslerin arasındaki parankim en son etkilenir. En sonunda böbrek bir poş halini alır.

Obstrüksiyonda böbrekte meydana gelen temel değişiklikler intertisyel fibrozis, kollajen ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin birikimidir. Fibrozis ile birlikte intertisyumun sellüler kompozisyonundaki değişikliklerin yanı sıra çok sayıda diğer biyolojik aktif moleküllerin ekspresyonunda da değişiklikler olur. İntertisyel fibrozisin tübülleri ve intertisyel kapilleri oblitere ederek böbrek

hastalıklarının çoğunda renal fonksiyon azalmasının majör belirleyicisi olabildiği varsayılmaktadır (17).

Üst üriner obstrüksiyonlarında, erken evrede üreter içindeki artan basıncı yenmek ve idrarı uzaklaştırmak için üreter peristaltizmi artar ve kaslar hipertrofiye olur (kompansasyon evresi). Obstrüksiyon devam ederse üreter genişlemeye ve uzamaya başlar. Katlantılar ve fibröz bantlar oluşur. Bu fibröz bantlar kontraksiyon oluştukça çekintilere yol açıp sekonder obstrüksiyona neden olabilir. Daha ileri evrede üreter duvarı incelik, kasılma yeteneğini kaybeder ve atoniye uğrar (dekompansasyon evresi) (1).

Alt üriner sistem patolojileri üretra, prostat, mesane boynu ve mesane ile ilgili durumları içerir. Üretra darlıklarında obstrüksiyona bağlı olarak basınç yükselir. Üretra genişler ve duvarı incelik. Üretra içerisinde divertikül oluşabilir. İdrar enfekte ise ekstrevasyona sekonder periüretral abseler gelişebilir. Tedavi edilmez ise ileri evrelerde vezikoüretral reflü ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonlanabilir.

3.3. Obstrüksif Üropatinin Renal Patofizyoloji

Artan lümen içi basınç tübüllere iletilir. İlk değişim tübüllerde gözlenir. Tübüller dilate olur, atrofi ve apoptozis artar. Glomerüller relatif olarak dirençlidir. Renal parankimde gelişen ve böbreğin fonksiyonlarını etkileyen en önemli değişiklik intertisyel inflamasyon, fibrozis, tübüler atrofi ve apoptozdur. Bu evrede Transforming growth factor-B (TGF-B), Angiotensin II, Nükleer faktör, Tümör nekrozis faktör gibi sitokin ve büyüme faktörleri artarak fibrozis, inflamasyon ve apoptozise yol açar (18).

Renin angiotensin sistemi obstrüksiyon olan tarafta aktive olur. Obstrükte olan böbrekte Angiotensin II salınımı artar ve vazokonstrüksiyon olur. Çalışmalar özellikle bir Anjiotensin I reseptörlerinin bloke edilmesinin renal fibrozisi azalttığını (19), buna karşılık Anjiotensin II reseptörlerinin inhibisyonunun kollajen üretimini arttırdığını göstermiştir (20).

Obstrüksiyonda ortaya çıkan diğer vazoaktif ajanlar ve etkileri tablo 2' de verilmiştir (9).

Afferent arteriolde vazodilatasyon yapan ajanlar	Afferent arteriolde vazokonstrüksiyon yapan ajanlar	Efferent arteriolde vazodilatasyon yapan ajanlar	Efferent arteriolde vazokonstrüksiyon yapan ajanlar
<ul style="list-style-type: none"> -Prostaglandin E2 -Prostaglandin I2 -Nitrik oksit -Atrial natriüretik faktör 	<ul style="list-style-type: none"> -Anjiyotensin II -Endotelin -Platelet activating factor 	<ul style="list-style-type: none"> -Prostaglandin I2 -Nitrik oksit 	<ul style="list-style-type: none"> -Anjiyotensin II -Endotelin -Platelet activating factor -Atrial natriüretik faktör

Tablo 2. Obstrüksiyonda ortaya çıkan vazoaktif ajanlar ve etkileri.

Prostaglandin E 2 ve nitrik oksit (NO) obstrüksiyon olan böbrekte vazodilatasyon etkisi gösterir. Tromboxan A 2 ve Endotelin - 1 obstrüksiyonla artar ve vazokonstrüksiyona yol açar. Buna karşılık Atrial natriüretik faktör efferent

arteriolde vazokonstrüksiyon yaparken afferent arteriolde vazodilatasyona yol açar. Renal kan akımı düşerken glomerüler filtrasyon hızı yüksek tutulmaya çalışılır.

Tek taraflı obstrüksiyonlardaki hemodinamik değişiklikler ile çift taraflı obstrüksiyon veya tek böbrekte ortaya çıkan obstrüksiyonda gözlenen hemodinamik değişikliklerin farklı olmaktadır.

3.3.1. Unilateral Üreteral Obstrüksiyonda (UUO) Hemodinamik Değişiklikler

Akut tek taraflı obstrüksiyonlarda böbrekte izlenen değişiklikler 3 basamakta ortaya çıkar.

İlk basamakta renal kan akımı (RBF) afferent arteriollerdeki dilatasyon sonucu artar ve üreteral basınç yükselir. Vazodilatasyon nitrik oksit ve prostaglandinlerin etkisi ile ortaya çıkar. Bu dönem 1-2 saat sürer. İkinci aşamada efferent arteriollerdeki vazokonstrüksiyon sonucu RBF düşmeye başlar ancak üreter içindeki basınç artmaya devam eder. İkinci faz yaklaşık 3-4 saattir. Üçüncü faz obstrüksiyon başlangıcından 5 saat sonra ortaya çıkar. Vazokonstrüktif faz olup hem afferent hem de efferent arteriollerde kontraksiyon olur. RBF azalmaya devam ederken üreter içindeki basınçta düşmeye başlar. Kortikal kan akımı bozulurken medullada kan akımı korunmaya çalışılır. UUO başlangıçta, mikroskopik değişikliklerin çoğu tübüllerle sınırlıdır, glomerüllerdeki etkilenmesi çok azdır (21,22).

Obstrüksiyonda böbrek parankiminde gelişen inflamasyondan sonra böbreğin fonksiyonlarını etkileyen en önemli değişikliklerden biri fibrozistir. Kollajen

artışıyla peritübüler birikimler meydana gelmekte bu da böbrek hasarına yol açmaktadır. Sharma ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da benzeri şekilde UUU' nun 16. günündeki tavşanlarda kollajen birikimi olduğu belirlenmiştir (23).

UUO' dan 1 ila 28 gün sonra çalışılan ratlarda immunohistokimyasal olarak spesifik kollajen subtipleri lokalize edilmiştir. Kortikal ve medullar interstisyel mesafelerde görülen artışın UUU' dan 7 gün sonra belirgin olduğu saptanmıştır (24).

Doku yaralanmasının iyileşme döneminde, yerleşik ve infiltrate hücrelerin hem proliferasyonu hem de apoptozisi yer alır. Doku bu işlemlerin koordinasyonu ile iyileşebilir. Apoptozis ve/veya proliferasyon düzensiz olursa, doku fibrozisi meydana gelir. Bu da dokuda fonksiyon kaybına neden olur.

UUO'da hem apoptozis hem de proliferasyonun analizi gerçekleştirilmiştir. Troung ve ark. tarafından UUU'nun 0. gününden, 90. gününe kadar tübüler, interstisyel ve makrofaj komponentleri çalışılmış ve bu periyod boyunca glomerüller apoptozis ya da proliferasyonda esas itibarıyla bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Tübüler proliferasyonun oluşma süresi ve miktarı ile apoptotiz görülme süresi ve miktarı tübül hücrelerinde interstisyel hücrelere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (25).

Choi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 4 ile 45. günlük UUU yapılmış farelerde benzer sonuçlar bulunmuştur. Tübüler apoptozis 15. günde maksimum iken, interstisyel apoptozisin 45.günde hala arttığı tespit edilmiştir (26).

Obstrükte böbreğin interstisyel mesafesini hücresel bazda değerlendirmek için tavşan böbrekleri üzerine yapılan bir çalışmada UOO'dan 1 gün sonraki erken dönemde, kortikal interstisyel mesafenin genişlediği görülmüştür. Zamanla, kortikal interstisyel mesafede daha fazla genişleme ve fibroblastlar ile mononükleer hücrelerde bir artış olduğu saptanmıştır (27,28). UOO'dan 12 saat sonra interstisyel dokudaki makrofajlarda bir artış ve 96 saat boyunca da sürekli bir artış olduğu gösterilmiştir (29). UOO'da interstisyel makrofajların varlığı da lokalize edilmiş olup başka araştırmacılarca da doğrulanmıştır (24,30,31).

UOO esnasında nitrik oksit sentetaz (NOS)'ın farmakolojik inhibisyonunun, interstisyel fibrozisi aşırı arttırmış olması da karşılaştırılabilir bir kanıt olarak ortaya çıkmaktadır (32).

3.3.2. Bilateral Üreteral Obstrüksiyonda (BUO) Hemodinamik Değişiklikler

Bilateral obstrüksiyonlar unilateral obstrüksiyonlardan farklıdır. Renal kan akımı ilk 90 dakika bir artış gösterir ancak bu artış UOO kadar çarpıcı değildir. İkinci aşamada RBF'da unilateral obstrüksiyonda gözlenenenden daha fazla bir düşüş gözlenir. Üreteral basınç ise ilk 4 - 5 saat aynı şekilde yükselir. Ancak unilateral obstrüksiyonda üreteral basınç düşmesine karşın bilateral obstrüksiyonda yüksek seyrederek ve 24 saat sonra UOO' dan anlamlı olarak daha yüksektir. Vazoaktif ajanların rolü sınırlıdır. Unilateral obstrüksiyonda preglomerüler vazodilatasyondan sonra postglomerüler vazokonstrüksiyon, en sonunda da preglomerüler vazokonstrüksiyon gözlenir. Buna karşılık bilateral obstrüksiyonda 3.

faza geçiş olmaz ve preglomerüler vazokonstrüksiyon gözlenmez. Bunun nedeni bir vazoaaktif ajan olan atrial natriüretik faktörün (ANP) UÜO' da artmayıp, BUO' da artmasıdır. Artan ANP afferent arteriolde vazodilatasyon efferent arteriolde ise vazokonstrüksiyon yaparak GFR' yi yükseltir. Ultrafiltrasyon artar ve tübüloglomerüler geri beslemeyi inhibe eder. Bunun sonucu BUO' da RBF azalmasına rağmen üreter içi basınç yüksek kalır. UÜO' dan farklı olarak BUO' da kortikal kan akımı daha fazladır (21,22).

3.4. Obstrüksiyonda Ortaya Çıkan Oksidatif Stres

Tek taraflı üreter obstrüksiyonu durumunda düşük renal kan akımı ve GFR oranı ile seyreden hidronefroz durumu ortaya çıkmaktadır. Böbrek dokusu içerisinde interstisyel alanda inflamatuvar hücre infiltrasyon, tübüler dilatasyon ve progresif tübüler atrofiyi takiben tübülointerstisyel fibrozis meydana gelmektedir. Düşük kan akımı böbrek dokusu içerisinde hasara yol açmaktadır. Hipoksiye bağlı ROS ürünleri artmakta, monosit/makrofaj infiltrasyonu ve apoptozisi takiben hücre disfonksiyonu oluşmaktadır (33,34,35). İskemik hadise ilerledikçe hücre içerisinde mitokondrial enerji üretimi azalmaktadır. Oluşan hücresel imbalans sonucunda artan proteaz ve fosfolipaz aktivitesi hücresel geçirgenliği arttırmaktadır. Böylelikle iskemi süresi ilerledikçe hücre yıkımı oluşmaktadır (36).

3.5. Postobstrüktif Diürez ve Kompansatuar Hipertrofi

Postobstrüktif diürez, BUO veya soliter böbrekteki obstrüksiyonun giderilmesinden sonra oluşan belirgin poliüridir.

Postobstrüktif diürez oluşturmaya en yatkın hastalar; kronik obstrüksiyon, ödem, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, azotemi ve bazen üremik ensefalopatidir (26). Çoğu hastada mikst bir patern görülür. Konsantrasyon defektleri olabileceği gibi elektrolit ve non - elektrolid solüd diürezlerin ikisi de olabilir. Elektrolit kısmına sodyum, potasyum ve magnezyum kayıplarında artışla birlikte su ekskresyonunda artış eşlik eder. Non-elektrolid solüd diürece obtrüktif üropati esnasında biriken üre gibi osmotik olarak aktif ajanlar neden olur. Bu sırada idrar konsantre edilemez (37,38).

Obstürksiyonun açılmasından sonra postobstrüktif diürez çoğu hastada görülmez ve olanlarda da hızla normale dönen kısıtlı bir fizyolojik diürez periyodu vardır. İdrar çıkışı 200 ml/h'in üzerinde olan hastalar dikkatli izlenmelidir. Volümün arttığı periyotlarda idrar biriktirilerek diürez tipi tespit edilmelidir. Genellikle 24-48 saat içerisinde normale döner. Hasta uyanıktır ve özellikle diürez tamamen fizyolojik ise oral replasman tedavisi yeterlidir. Düşük idrar osmolaritesi ile birlikte diürez devam ederse muhtemelen konstrasyon defekti vardır. Hastanın bilinci açıksa oral replasman ile tedavi edilebilir. Bununla beraber üre ve kreatinin seviyeleri yüksek kalmaya devam ederse sodyum içeren intra venöz (İV) sıvılar verilmesi GFR' nin düzelmesini artırabilir (39).

Kompansantris renal büyüme, hipertropik ve hiperplastik bir süreçtir. Obstrüksiyon olmayan böbreğin büyümesidir. Glomerül ve nefron sayısında artış olmaz, ancak proksimal tübüllerin uzunluğu artar. Yaş, obstrüksiyonun süresi, obstrüksiyonun derecesi kompensatuar hipertrofiyi etkiler.

3.6. Üriner Sistem Obstrüksiyonlarında Tedavi

Üriner sistem obstrüksiyonun nedeni ve seviyesine göre tedavi endikasyonları aşağıda gösterilmektedir. Komplet bilateral veya soliter böbrekli olgulardaki obstrüksiyonlar anüriye sebep olabileceklerinden acil tedavi gerektirirler. Tekrarlayan üriner enfeksiyon, ağrı, disüri ve ilerleyici böbrek hasarı bulguları gösteren parsiyel ya da kronik obstrüksiyonlar erken cerrahi tedavi protokülüne alınmalıdır (40).

4. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDATİF STRES

4.1. Serbest Radikaller ve Kimyasal Reaksiyonları

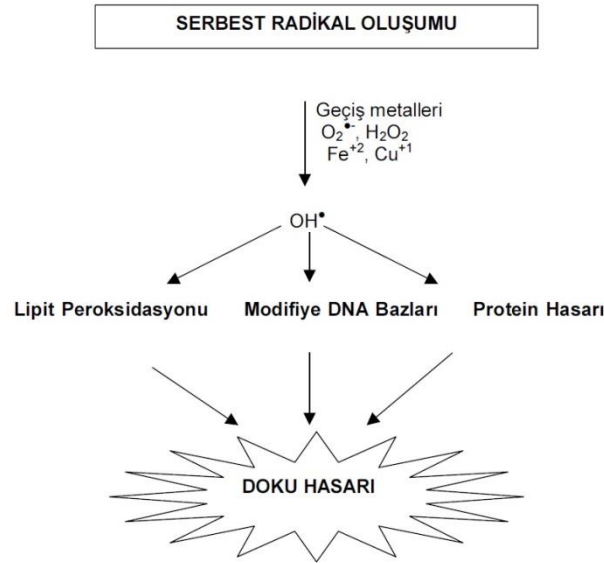
Serbest radikaller, atomik orbitali üzerinde eşlenmemiş elektron (e^-) taşıyan moleküller olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlama hidrojen atomunu (eşlenmemiş e^-) geçiş metallerini ve oksijen molekülünün kendisini kapsamaktadır. Çiftlenmemiş e^- ise bir atomik orbitali tek başına işgal eden elektrondur. Pek çok serbest radikal, taşıdıkları bu eşlenmemiş elektronları nedeniyle yüksek reaktiviteye sahip olup, diğer moleküllere e^- verebildiği gibi, onlardan e^- da alabilmekte, dolayısıyla oksidan veya reduktan gibi hareket edebilmektedir (41,42,43,44,).

Serbest radikallerin büyük bir kısmı, sahip oldukları yüksek reaktivitelerinin bir sonucu olarak, biyolojik sistemlerde oldukça kısa yarı ömre sahiptirler (10^{-6} sn veya daha kısa). Oksijen molekülü de taşıdığı elektronlar nedeniyle serbest radikal oluşumuna yol açmaktadır (42). Serbest oksijen radikalleri, moleküler oksijenin tek elektron ile tam olmayan indirgenmesi sonucu oluşan reaktif oksijen türleridir ve oksijenin toksik etkilerinden sorumludurlar. Oksijen radikalleri oksijeni metabolize eden bütün canlılar tarafından üretilir (43). Bunların başında superoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve singlet oksijen (1O_2) gelmektedir (44,45,46,).

Canlılarda oksijen radikallerine karşı bazı enzimatik ve enzimatik olmayan koruma mekanizmaları vardır. Enzimatik koruma başlıca glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) ile enzimatik olmayan koruma ise A,E,C vitaminleri gibi antioksidan bileşiklerce sağlanmaktadır. SOD, superoksit radikalini hidrojen peroksite çeviren dismutasyon tepkimesini katalizler,

böylece Haber-Weiss tepkimesi yoluyla çok toksik ve reaktif hidroksil radikaline dönüşmesi önlenmektedir. Dismutasyon tepkimesi ile oluşan hidrojen peroksit ise CAT veya GSH-Px enzimleri ile parçalanır. Bazı hastalıklarda veya radikal üretimini artıran fiziksel veya kimyasal ajanlara maruz kalındığı durumlarda korunma mekanizması yeterli olmadığından, oksijen radikallerinin üretiminde net bir artış görülür (43).

Hidroksil radikali bilinen en reaktif ve toksik radikaldir. Şekerler, aminoasitler, proteinler, lipitler, karbonhidratlar, DNA bazları gibi biyomoleküllerde kimyasal değişiklikler yapabilir. Hücrenin hasarına ve ölümüne yol açabilir. Şekil 8' de serbest radikal oluşumu ve etki yerleri gösterilmiştir (42,43,47). Superoksit ve hidrojen peroksit birlikte hidroksilradikalinin oluşumuna neden olabilir (41,42). Hidroksil radikali aynı zamanda lipit peroksidasyonunun en etkin başlatıcılarından biridir (43).



Şekil 8. Serbest radikal oluşumu ve doku hasarına sebep olma şekilleri

4.2. Oksidatif Stres

Çeşitli nedenlerle hücre veya dokularda reaktif oksijen bileşiklerinin (ROB) oluşumunun artması olayıdır (44). Temel olarak oksidatif stres, biyolojik sistemde prooksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin ilki lehine bozulması olarak tanımlanır (48,49).

Hücreler hafif oksidatif stresi tek başlarına tolere edebilseler de genellikle antioksidan enzim sistemlerini aktive ederler. Ancak, hücre içi savunma sistemlerinin yeterli olmadığı durumlarda, oksidatif stresin tanımında belirtildiği üzere, ROB ile antioksidanlar arasındaki denge bozulur, dolayısıyla oksidan hasara duyarlı DNA, protein, karbonhidratlar ve lipitler gibi hücresel makro moleküller zarar görür. Bu durum hücre hasarı ve ilerisinde hücre ölümüne kadar gidebilen sonuçlara yol açabilir (44,45). Serbest radikallerin oluşturduğu hasar sonucunda doku zarar görmekte ve dolayısıyla yaygın nekroz meydana gelebilmektedir (43,48). Radikal oluşumu ile dokuda antioksidan seviyesi azalmakta, bu durum da oksidatif hasarın yaygınlaşmasına neden olmaktadır (41,44,50). ROB kalp, karaciğer, bağırsak, deri, böbrek gibi organları içeren çoklu organ hasarına, dolayısıyla metabolik hastalıklara neden olmaktadır (50,51).

4.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidanlar, okside olabilen substrata kıyasla daha düşük konsantrasyonda buldukları ortamda, substratın oksidasyonunu belirgin derecede geciktirebilen veya inhibe edebilen endojen ve eksojen maddelerdir (41,44,45,46). Hücresel bileşenleri serbest radikallerin kimyasal reaksiyonlarından korurlar (41).

Antioksidanlar ROB karşı hücreleri farklı mekanizmalarla korurlar ve işleyiş şekillerine göre sınıflandırılabilirler. Bu mekanizmalar;

- Lokalize oksijen konsantrasyonunu azaltmak,
- OH^\bullet gibi ROB' ni süpürerek, peroksidasyon reaksiyon zincirinin başlamasını önlemek,
- Metal iyonlarını reaktif ürünler oluşturmayacak ve/veya lipit peroksitlerini peroksil ve alkoksil radikallerine yıkamayacak şekilde bağlamak,
- Peroksitleri, alkoller gibi radikal olmayan ürünlere çevirmek suretiyle ortadan kaldırmak,
- Peroksil ve alkoksil radikalleri gibi reaktif ara ürünleri süpürerek ve dolayısıyla onların yağ asidi yan zincirlerinden hidrojen koparmalarını önlemek şeklindedir.

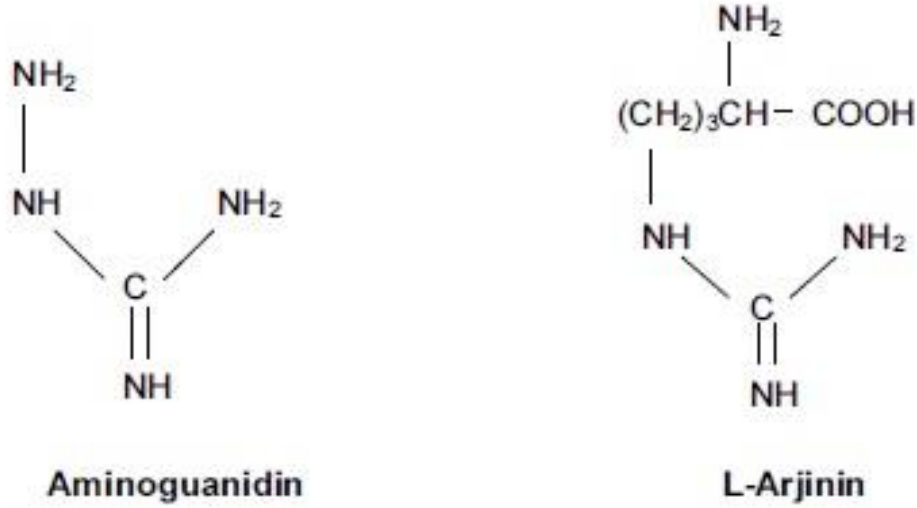
İlk dört mekanizma ile aktivite gösterenler “önleyici antioksidanlar” olarak, son mekanizma ile aktivite gösterenler ise “zincir kırıcı antioksidanlar” olarak adlandırılmaktadır (44,45,46).

Hücre savunmasında görevli antioksidanlar;

Düşükmolekul ağırlığına sahip antioksidanlar (Askorbik asit, E vitamini, glutatyon ve ürik asit) ve antioksidan enzimler (CAT, GSH-Px ve SOD) olarak da sınıflandırılmaktadırlar (52).

5. Aminoguanidin

Aminoguanidin (AG), 100 yıldan fazla bir geçmişe sahiptir. AG, pek çok guanidin türevinden biridir, ancak benzer özellikleri nedeni ile hidrazilere benzetilmiştir ve genellikle hidrazin bileşikleri sınıfına dahil edilmektedir. AG, L-Arjinin aminoasitine yapısal olarak benzeyen, selektif ve yarışmalı olarak indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'ı inhibe eden ve bu yolla azalmış nitrik oksit (NO) oluşumuna neden olan bir bileşiktir (53).



Şekil 9. Aminoguanidine ve L-Arjinin yapıları

Molekül ağırlığı (MA) 74.09 kDa olup, kimyasal formülü CH₆N₄ şeklindedir. Yapısında % 16.21 karbon (C), % 8.16 hidrojen (H), % 75.62 azot (N) içermektedir (54).

1892 yılında ilk defa Thiele tarafından sentezlenen AG' nin biyolojik etkilerinin ortaya çıkarılması için günümüze kadar çeşitli araştırmalar planlanmıştır. Keşfedilen ilk biyolojik etkisi diaminoksidaz inhibisyonudur. (55). Histamin, mast

hücrelerinde, bazofillerde, yenilenen ve hızlı büyüyen doku hücrelerinde bulunmaktadır. H1 reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyon yapan ve kapiller permeabiliteyi artıran bir ajandır (55). AG potent bir diamin oksidaz (DAO) inhibitörüdür. Bu etki ile ortamda bulunan histamin düzeyinin artışını sağlar (56,57). Doku hasarında bu özelliği ile apoptozun etkisini önleyebileceği öngörülmüştür (58).

Yapılan çalışmalar AG' nin hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynayan poliaminlerin biyosentezinin düzenlenmesinde, S-adenozil metiyoninde karboksilaz enzim aktivitesini birkaç kat artırdığını göstermiştir (55).

AG' nin birçok doku hasarı modelinde, NO ve süperoksit (O_2^-) den üretilen reaktif bir oksidan olan peroksinitriti ($ONOO^-$) süpürücü etkilerinin olduğunu göstermiştir (59). Yıldız ve ark. (60) ise hidrojen peroksit (H_2O_2) türevi hidroksil radikalleri (OH^-)' ni direk süpürücü etkisini ortaya çıkarmışlardır. Giardino ve ark. (61) ise AG' nin hücrelerde ve dokularda reaktif oksijen radikalleri (ROS) oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu (LPO) önleyerek antioksidan ajan gibi etki ettiğini bildirmişlerdir.

Ayrıca, AG' nin GSH-Px ve SOD' u indükleyerek de lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (62). AG' nin antioksidan özelliklerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, glukozla konjuge olmuş proteinlerin oluşturduğu serbest radikallerin lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve AG' nin ileri glukolizasyon son ürünlerini inhibe ederek lipid peroksidasyonunu önlediği gösterilmiştir (63,64,65).

Yaşlanma, kardiyovasküler ve renal fonksiyon bozukluğu gibi olaylarla karakterize bir durumdur ki bu olaylar ROB' nin induklediği bir takım ürünlerin oluşumundan ve LPO' dan da kaynaklanmaktadır (66,67,68). Yaşla gelen hastalıklar, özellikle spesifik organ sistemlerindeki proteinlerde kimyasal hasarın artışı ile karakterizedir (69). Ayrıca, yaşlanma ile birlikte vücudun antioksidan mekanizması da zayıflamakta, maruz kalınan bir takım ürünlere karşı reaksiyon gösterme kabiliyeti giderek ortadan kalmakta, bu da yaşlılık olayının oluşumuna hız kazandırmaktadır. AG, vücuttaki ileri glukolizasyon ürünleri (AGE) gibi bazı ürünleri bağlayarak, onların makro moleküllere çapraz bağlanmasını önler. Dolayısıyla da yaşlılığın işareti sayılabilecek pek çok hastalığa (senil katarakt, ateroskleroz, böbrek hasarı, osteoporoz, osteoartrit gibi) karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (70). Ayrıca AG, glukoz metabolizmasını dengeler, yetişkin diyabetine karşı koruyucu etki gösterir. LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ve kolesterolü reduktörler, kan akımını kolaylaştırır, aterosklerotik pıhtı oluşumunu önler. Yani yaşlılığın belirtisi olan pek çok düzensiz duruma karşı koruyucu etki gösterir (71).

6. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Fizyoloji, Farmakoloji, Patoloji ve Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dallarının katkıları ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi (proje no 2013/105). Deneysel ve Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı alındı (proje no: 2014/A-31). Çalışmada deney hayvanları araştırma merkezinde yetiştirilen, standart yem ve çeşme suyu ile beslenen, aynı odada 12 saat gece ve 12 saat gündüz ortamında tutulan ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen ~ 4 aylık 58 adet "Wistar Albino" cinsi erişkin erkek ve dişi ratlar kullanıldı. Deney gruplarının her biri ortalama 12 rattan oluşturuldu.

6.1. Deney Grupları

1.Grup: Sham grubu

2.Grup: Sham + Aminoguanidin grubu

3.Grup: Tek taraflı üreteral obstrüksiyon grubu

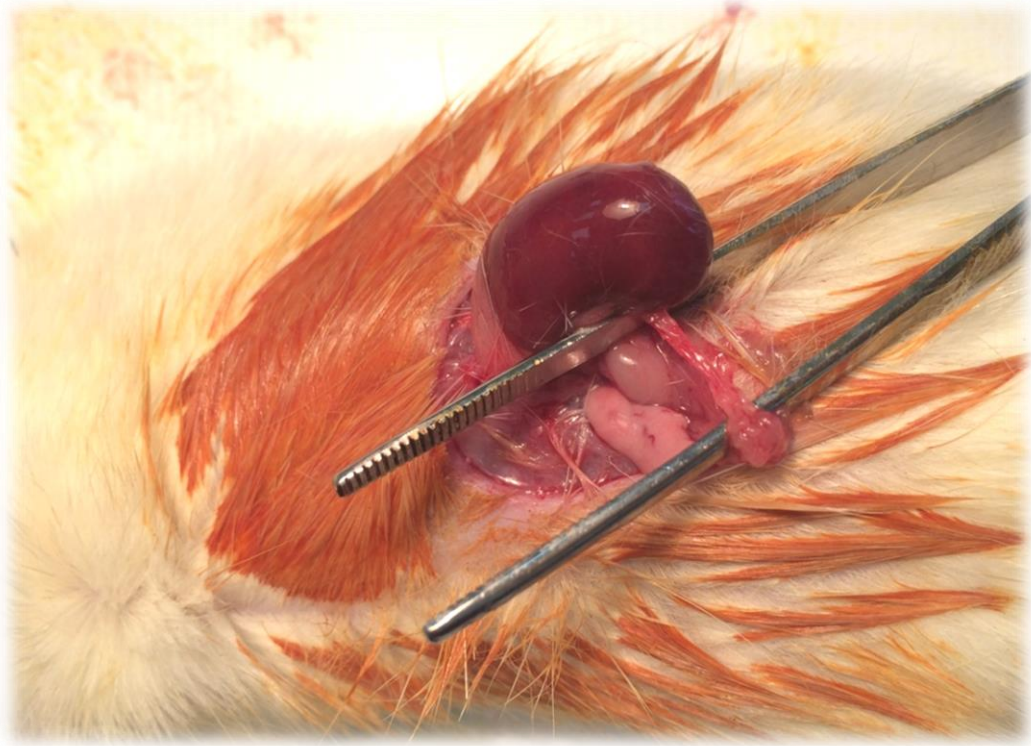
4.Grup: Tek taraflı üreteral obsrtüksiyon sonrası Aminoguanidin uygulanan grup

5.Grup: Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan ve sonrasında sadece çözücü olarak serum fizyolojik (SF) verilen grup

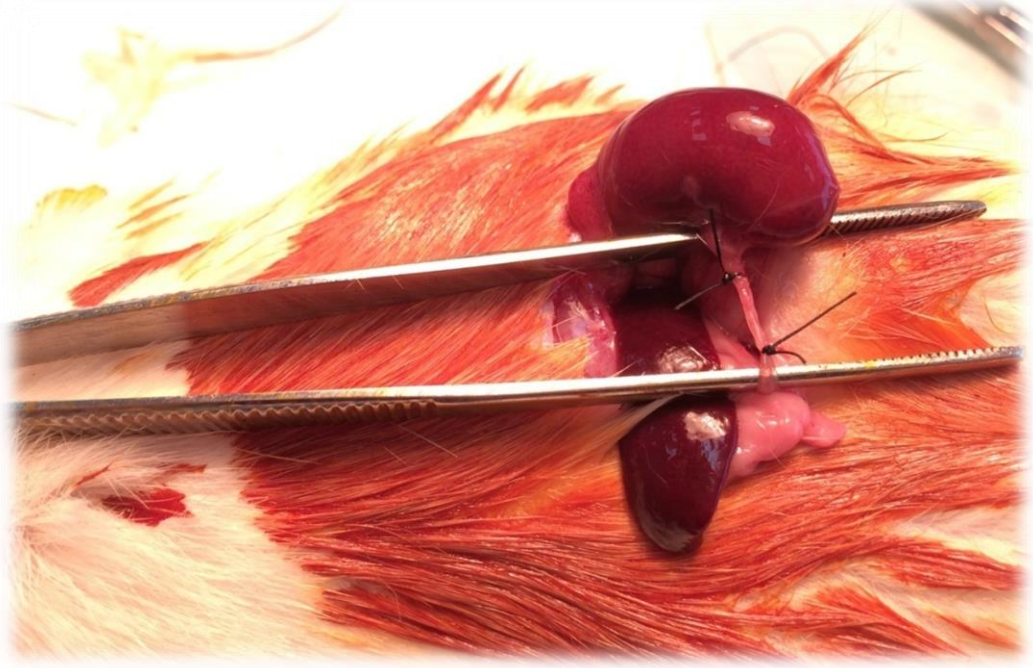
6.2. Cerrahi işlem

Ratların tümüne operasyon öncesi cerrahi profilaksi için 100 mg/kg dozda sefazolin sodyum, intraperitoneal yolla verildi. Denekler cerrahi işlemden önce 12

saat aç bırakıldı ancak su alımı kısıtlanmadı. Anestezi oluşturmak amacıyla 75 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 8 mg/kg xylazin (Rompun, Bayer Ag, Leverkusen, Germany) karışımı ile intraperitoneal enjeksiyon yolu ile uygulandı. Grup 1'deki ratlara sadece laparotomi uygulandı. Grup 2'deki ratlara laparotomi yapıldı ve 14 gün boyunca 100 mg/kg/gün dozunda aminoguanidine intraperitoneal yolla verildi. Grup 3'deki ratlara steril koşullarda orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı ve bağırsaklar mediale alınarak sol böbrek ve sol üreter bulundu (Şekil 9). Üreter proximal ve distal kesimden 4/0 ipek ile tek tek sütüre edildi ve daha sonra her iki sütürün ortasından kesildi. (Şekil 10). Karın ön duvarı 4/0 ipek sütürler ile tek tek kapatıldı.



Resim 1. Ratlarda orta hat kesisi ile bağırsakların orta hatta deviasyonu ve sol böbrek ve üreterin bulunması.



Resim 2. Sol üreterin porixmal ve distal kısımdan 4/0 ipek ile tek tek suture edilmesi.

Grup 4' deki ratlara larotomi yapıldı ve sol üreterlerine, tam üreter obstrüksiyonu gerçekleştirildi ve 14 gün boyunca 100 ng/kg/gün dozunda AG intraperitoneal yolla verildi. Grup 5' deki ratlara larotomi yapıldı ve sol üreterlerine, tam üreter obstrüksiyonu gerçekleştirildikten sonra 14 gün boyunca sadece serum fizyolojik (SF) verilerek takip edildi. Tüm gruplarda AG' nin kesin etkisini değerlendirmek ve çalışmanın kendi içerisindeki normal değerlerini yani standartlarını ortaya koymak için nefrektomi işlemi uygulanarak cerrahi işlemler sonuçlandırıldı. Çalışma sonunda ratlar genel anestezi altındayken, yüksek doz ketamin klörür ile sakrifiye edildi.

6.3. Histopatolojik Analiz

Böbrek örnekleri % 10' luk formaldehit içerisinde fikse edildi. Rutin doku takip işleminden sonra parafine gömülen dokulardan 5µm kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-eozin (H-E) ile boyanan kesitler ışık mikroskopunda kör değerlendirildi. Kesit yüzeyinin tamamı incelenmiş olup, pelvikalisyeldilatasyon, inflamasyon (kronik, akut veya mikstinflamasyon) tübülepitel hücre değişiklikleri (firçamsı kenarda kayıp, hücrelerde şişme, vakuolizasyon) ve nekroz değerlendirildi. Değerlendirme semi kantitatif yapılmış olup 0 ile 3 arasında skorlanmıştır. Buna göre;

0. Normal böbrek histolojisi,
1. Histolojik değişiklikler böbreğin 1/3' ü ile sınırlı olması,
2. Histolojik değişiklikler böbreğin 1/3' ünden fazla ancak 2/3'ünden az olması,
3. Histolojik değişiklikler böbreğin 2/3' ünden fazlası olması olarak kabul edilmiştir. Nekroz, apse odakları ve üreterde inflamasyon varlığı da skor 3 olarak değerlendirildi.

6.4. Biyokimyasal Analiz

Ratlardan nefrektomi sırasında intrakardiyak yolla alınan kan örnekleri 3000 g' de 15 dakika süreyle santrifüj edilerek serumlar ayrıldı Bu tüplerden analiz yapılmaya kadar -30 °C da derin dondurucuda saklanan örnekler çözöldükten sonra kan üre azotu (BUN), kreatin ve albümin analizleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Merkez laboratuvarında Abot marka rutin otoanalizöründe aynı markanın kitleriyle çalışıldı.

6.5. Fizyolojik Analiz

6.5.1. Katalaz (CAT) Enzim Aktivite Tayini

Katalaz aktivitesi Aebi'nin metoduna göre çalışıldı (72). 240 nm'de maksimum absorbans veren H₂O₂ deney ortamına ilave edilen katalaz aktivitesiyle su ve oksijene parçalanır. Bu durum ultraviyole (uv) spektrumunda absorbans azalmasına neden olup absorbanstaki azalma CAT enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır.

6.5.2. Glutasyon-Peroksidaz (GSH-Px) Enzim Aktivite Tayini

Gsh-px aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (73). GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutasyon (GSSG)'a yükseltgenmesini katalizler. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu glutasyon disülfid (GSSG), glutasyon redüktaz ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi NADPH'ın NADP⁺ ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm' de okunmasıyla hesaplanır.

6.5.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivite Tayini

Süperoksit dismutaz Süperoksidin hidrojen peroksite dönüşmesini katalize eden antioksidan bir enzimdir. Aktivitesi Sun ve arkadaşları tarafından tanımlanan (74), Durak ve arkadaşları tarafından modifiye (75) Nitroblue tetrazolyum (NBT) indirgeme yöntemiyle çalışıldı. Bu metotta, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbans verir. Enzimin olmadığı ortamda meydana gelen indirgenme mavi-mor renk oluşturmaktadır. Ortamda SOD

olduğunda ise NBT indirgenmesi tam olmayıp enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmakta, buradan aktivite hesabı yapılabilmektedir.

6.5.4. İndirgenmiş Glutatyon (GSH) Tayini

GSH Karaciğerde, glutamik asit, sistein ve glisinden meydana gelen, dokularda yaygın olarak dağılmış olan, indirgenmiş (GSH) ve oksitlenmiş (GSSG) şeklinde bulunan, epoksit, peroksit ve diğer serbest radikallerin yıkılması ile, zararlı bileşiklerin detoksifikasyonunda görev alan antioksidan etkili bir tripeptittir. Miktarı Sedlak ve Lindsay metodu (76) kullanılarak 412 nm de ölçümü yapıldı. Örnekler % 50 triklorasetik asit (TCA) ile çöktürüldü ve 5 dakika 1000 xg de santrifüj edildi. Çöktürülen örneğin üst fazından 0,5 ml alınarak 2 ml Tris-EDTA tamponu (0,2 M, pH=8,9) ve 0,1 ml 0,01 M 5,5'-ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit ilave edildi. Bu karışım oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve spektrofotometrede 412 nm de absorbansları ölçülerek alındı. Deneysel çalışmada UV-1700 Shimadzu marka spektrofotometre kullanıldı.

6.5.5. Malondialdehid (MDA) Tayini

MDA lipidlerin oksidasyonu sonucu meydana gelen bir bileşiktir. Böbrek dokusunda %1.15'lik potasyum klorür (KCl) çözeltisi ile % 10 (w/v)'luk hazırlanan homojenatlarda MDA düzeyi Mihara ve Uchiyama (77) tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemi ile spektrofotometrik olarak çalışıldı. Yağ asidi peroksidasyonunun bir son ürünü olan MD, TBA ile reaksiyona girerek 532nm' de maksimum absorbans veren renkli bir bileşik oluşturur. Bu bileşiğin miktarı MDA ile doğru orantılıdır. Sonuçlar nmol MDA/g doku olarak hesaplandı.

6.5.6. Total Antioksidan Seviye (TAS) Tayini

TAS serbest radikalleri yok eden veya oluşmasını önleyen, yükseltgenmeyi engelleyici antioksidan kapasiteyi göstermektedir. Örneklerin Total antioksidan seviye (TAS) tayini Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitaminin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar Trolox Eq / L olarak hesaplandı (78)

6.5.7. Total Oksidan Seviye (TOS) Tayini

TOS oksidan-antioksidan durumu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Örneklerin Total oksidan seviye (TAS) tayini Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlenmesine dayanan kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar micromol H₂O₂ Eq / L olarak hesaplandı (79)

6.5.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Tayini

Oksidatif stresin bir göstergesi olarak gösterilen OSI, Total oksidan seviye düzeylerinin Total antioksidan seviye düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak tanımlanır. OSI değeri hesaplanırken TAS düzeyi 100 ile çarpılarak TOS düzeyi ile birimleri eşitlendi ve sonuçlar Arbitrary Units olarak ifade edildi.

6.5.9. Doku Homojenat, Süpernatant ve Ekstraktlarında Protein Tayini

Protein miktarı Lowry metoduna göre tayin edildi (80). Bu yöntemde, alkali çözeltide bakır-protein kompleksi oluşarak fosfomolibdat-fosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteu-Fenol reaktif) redükler ve koyu mavi bir renk meydana gelir. Burada rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu yansıtmaktadır.

6.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS programı ile yapıldı. Sayısal veriler ortanca minimum ve maksimum değerleriyle özetlenmiştir. Grup karşılaştırmalarında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi ve Kruskal – Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Kruskal – Wallis varyans analiz testi sonrası ikili karşılaştırmalarda Conover testi uygulanmıştır. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

7. BULGULAR

Ratlarda, akut tek taraflı kompletüreter obstrüksiyonu oluşturularak, obstrüksiyonun böbrek üzerindeki morfolojik ve fonksiyonel olumsuz etkilerini saptamak ve bu etkilerin iNOS'ı inhibe eden olan AG tedavisi ile düzeliş düzelmeyeceğini araştırmak amacıyla yapılan çalışmamızda aşağıdaki bulgular tespit edildi.

7.1. Histopatolojik Bulgular

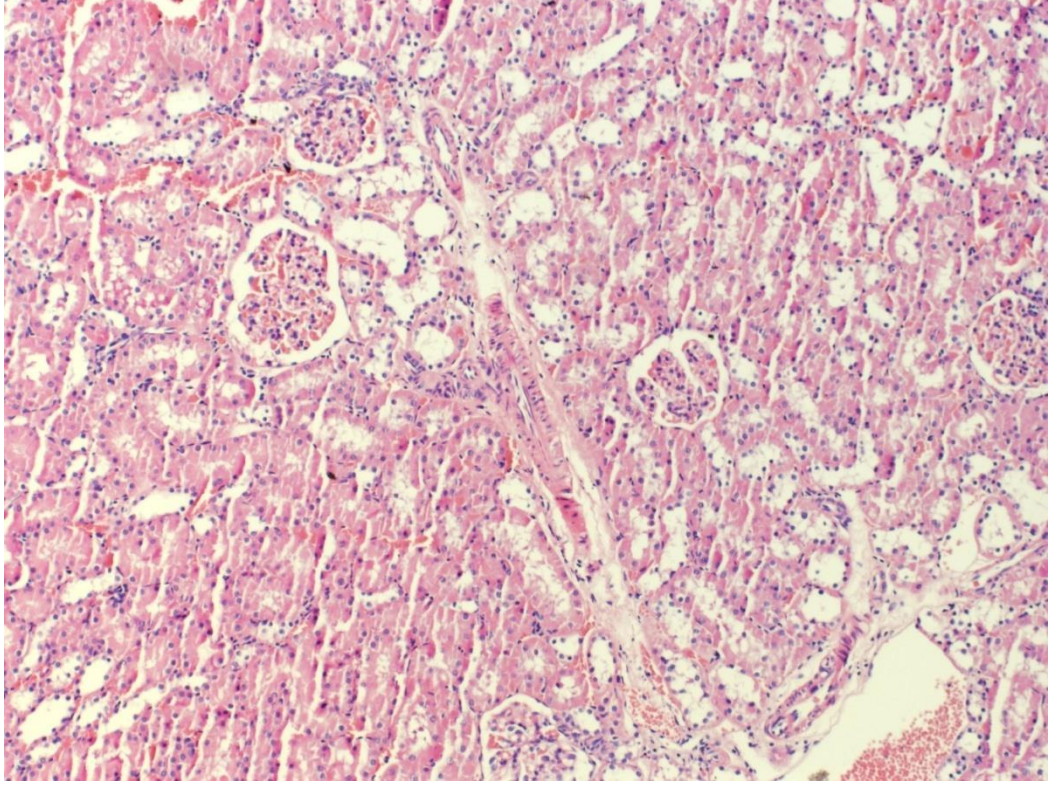
Grup 1 ve Grup 2 Sham gruplarında normal böbrek histolojisi mevcut olup anlamlı patolojik bulgu izlenmedi (Şekil 10 ve 11).

Tek taraflı sol üreter obstrüksiyonu yapılmış gruptaki böbrek hasarı şiddetli olup skor 3 düzeyindeydi (Şekil 12).

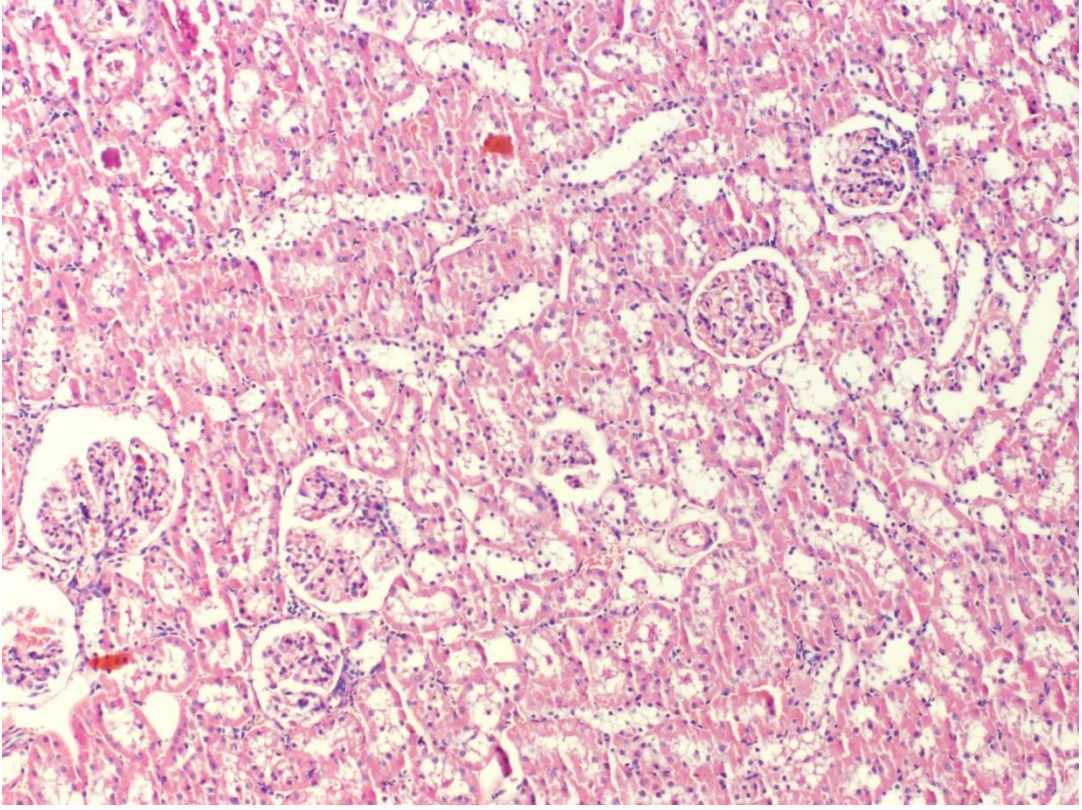
Tek taraflı üreter obstrüksiyon oluşturulduktan sonra AG verilen grupta tübüler değişiklikler, pelvikalisyel dilatasyon ve inflamasyon diğer gruplara göre azalmış olup skor 2 düzeyindeydi ($p<0,001$) (Şekil 13 ve 14). Bu grupta nekroz saptanmadı.

Tek taraflıüreter obstrüksiyonu sonrasında çözücü verilen grupta histolojik tablo şiddetlenmiş olup apse odakları ve üreterde akut inflamasyon görüldü ($p<0,001$) (Şekil 15 ve 16).

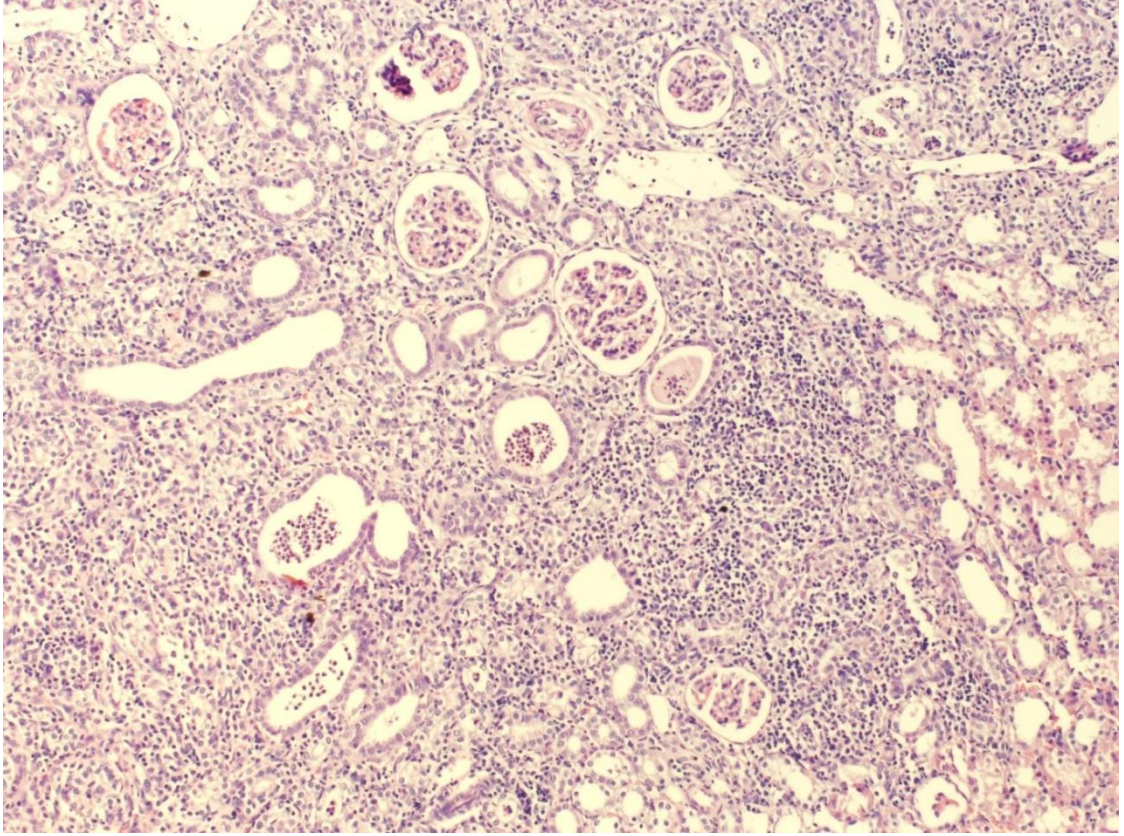
Sağ böbreklerde yoğun konjesyon izlendi.



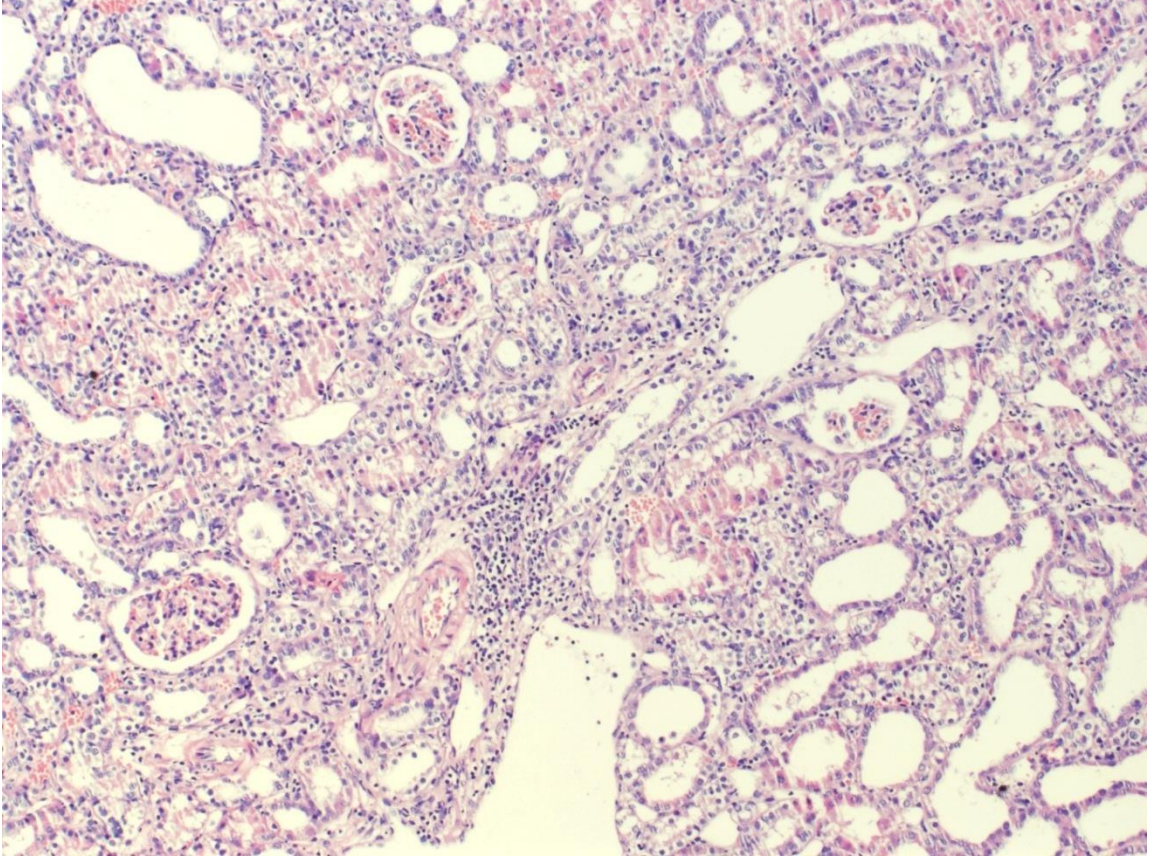
Şekil 10. Normal böbrek histolojisi (Grup 1 ve 2; Sham grupları). H-E x 100



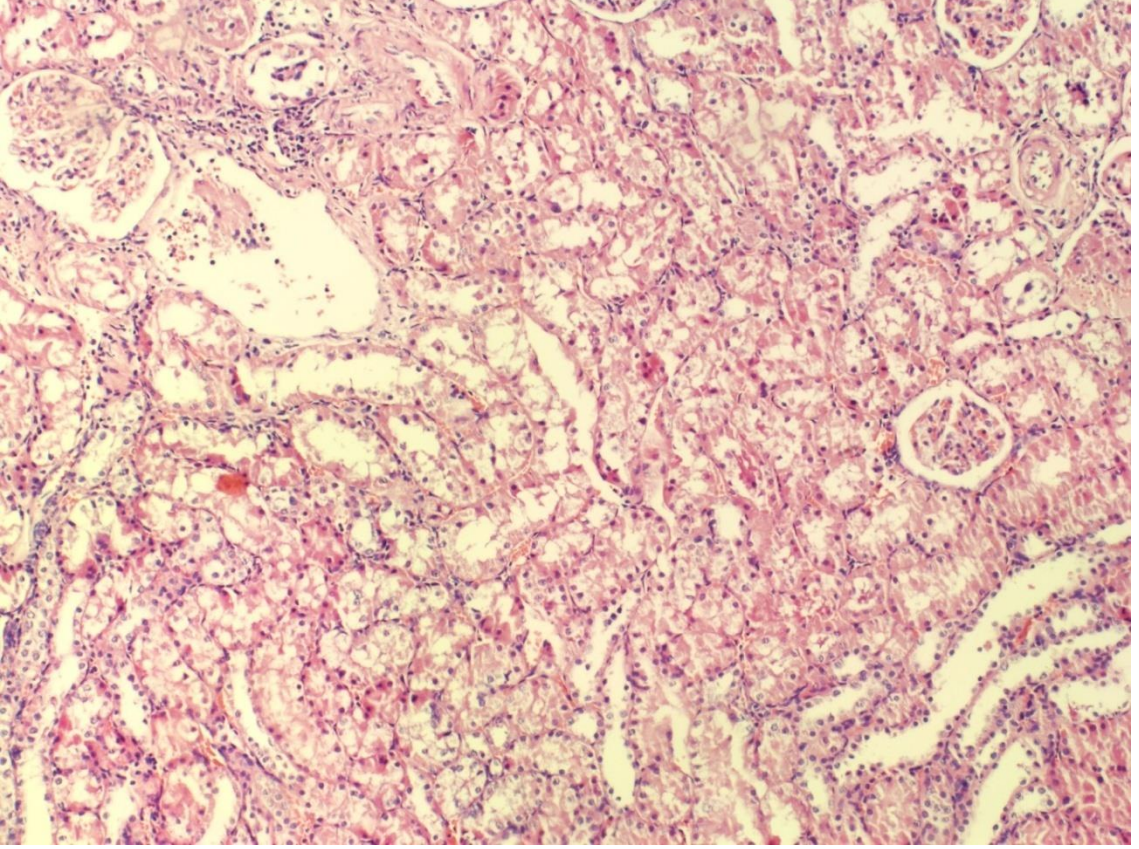
Şekil 11. Normal böbrek histolojisi (Grup 1 ve 2; Sham grupları). H-E x 100



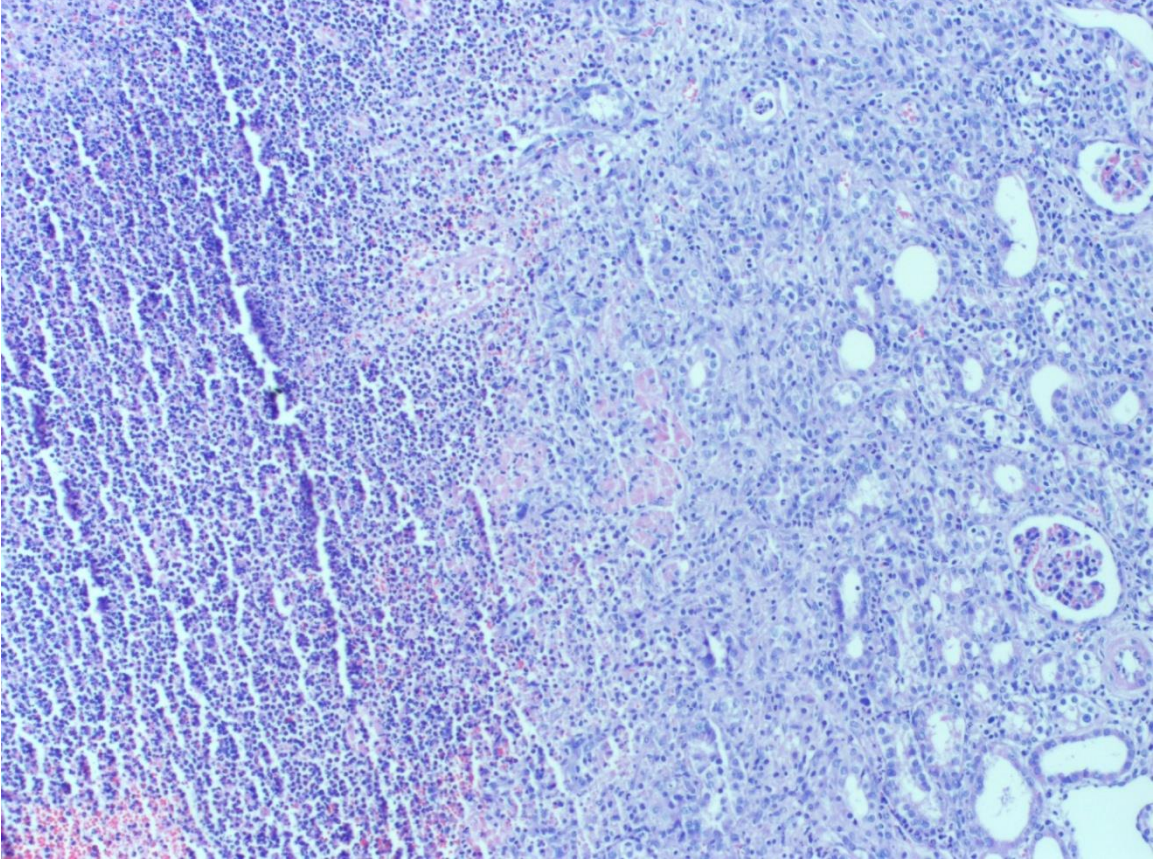
Şekil 12. Yoğun inflamasyon ve tübül hasarı (Grup 3; Obstrüksiyon grubu, Skor 3).
H-E x 100



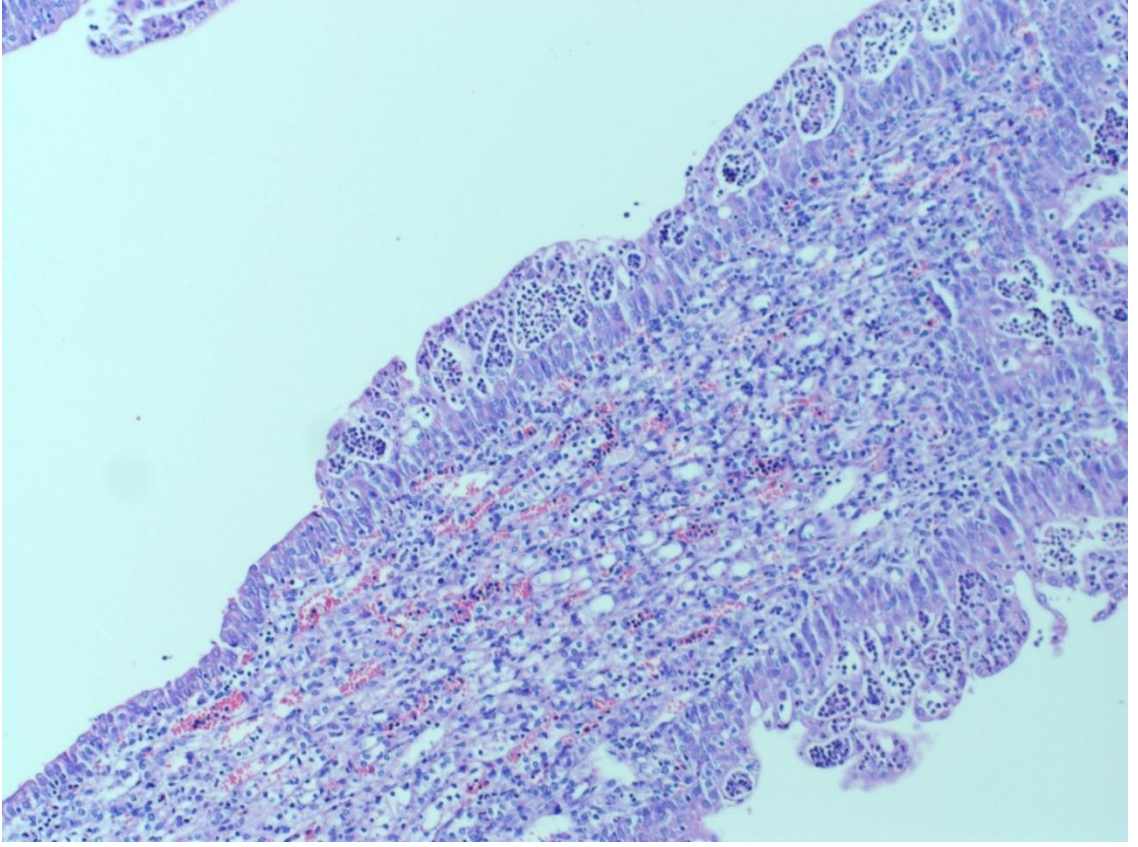
Şekil 13. Azalmış inflamasyon (Grup 4; AG grubu, Skor 2). H-E x 100



Şekil 14. Proksimal tübüllerde vakuoler dejenerasyon (Grup 4; AG grubu, Skor 2).
H-E x 200



Şekil 15. Parankimde apse odağı (Grup 5; Çözücü grubu, Skor 3). H-E x 100



Şekil 16. Ürotelial epitelde akut inflamasyon (Grup 5; Çözücü grubu, Skor 3).
H-E x 100

7.2. Rat Ağırlıklarının Analizi

Bütün gruptaki rat ağırlıklarındaki değişim benzer bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,138$)

7.3. Böbrek Ağırlıklarının Analizi

Grup 1 (G1) ve Grup 2 (G2) açısından böbrek ağırlıkları arasında istatistiksel olarak fark yokken, Grup 3 (G3), Grup 4 (G4) ve Grup 5 (G5) de sağ böbreğe göre sol böbrek ağırlıklarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. G1 ve G2 böbrek ağırlıkları arasındaki değişim açısından fark yoktu. G3'ün böbrek ağırlıkları arasındaki değişim açısından G4 ve G5' den daha küçüktür. G4 ve G5 böbrek ağırlıkları arasındaki değişim açısından fark yoktu. Gruplarda böbrek ağırlıkları arasındaki değişim açısından G1 ve G2' nin böbrek ağırlıkları G3, 4 ve 5' den küçüktür.

Tablo 3. Deney sonundaki nefrektomi yapılan sağ ve sol böbreklerin ağırlıkları

Gruplar	Rat Sağ Böbrek Ağırlıkları (Gram)	Gruplar	Rat Sol Böbrek Ağırlıkları (Gram)
Grup 1	1,0189 (0,87-1,14)	Grup 1	0,9746 (0,85-1,08)
Grup 2	1,0309 (0,88-1,13)	Grup 2	0,9712 (0,86-1,11)
Grup 3	1,1374 (0,96-1,30)	Grup 3	1,3622 (1,07-1,60) ^x
Grup 4	1,1652 (1,06-1,47)	Grup 4	1,6146 (1,21-2,03) ^x
Grup 5	1,1224 (0,92-1,20)	Grup 5	1,4954 (1,32-1,69) ^x

^x: Grup 3, 4 ve 5 sağ böbrek ağırlıkları ile karşılaştırıldığında $p<0,05$

7.4. Patolojik Bulguların Analizi

Pelvikaliksiyeldilatasyon açısından G1 ile G2 arasında fark yoktur ($p>0,001$), ayrıca G3, G4 ve G5 arasında da fark bulunamamıştır ($p>0,001$) ancak G1 ve G2'deki pelvikaliksiyel dilatasyon derecesinin G3, G4 ve G5' e göre daha az olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Tübüler değişiklikler açısından G1 ile G2 arasında fark yoktur ($p>0,001$), G3 ve G5 deki değişiklikler benzer oranda olup G4' den fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). G1 ve G2' deki tübüler değişiklik derecesinin G3, G4 ve G5' e göre daha az olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

İnflamatuvar değişiklik derecesi açısından G1 ile G2 arasında fark yoktur ($p>0,001$), G3 ve G5 deki değişiklikler benzer oranda olup G4 den fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). G1 ve G2'deki inflamatuvar değişiklik derecesinin G3, G4 ve G5' e göre daha az olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Nekroz açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=0,104$).

Parankimalabse odağı derecesi açısından G1,G2,G3 ve G4 arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,001$). G5'in parankimal abse odağı derecesinin G1, G2, G3 ve G4' den daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Üreteral inflamasyon derecesi açısından G1, G2, G3 ve G4 arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,001$). G5' in üreteral inflamasyon derecesinin G1, G2, G3 ve G4' den daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4. Tüm grupların histopatolojik değerlendirmesi

Gruplar	Pelvikalksiyel Dilatasyon	Tübüler Değişiklikler	İnflamasyon	Parankimde Apse Odakları	Üreterde İnflamasyon
Grup 1	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Grup 2	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Grup 3	3 (3-3) ^x	3 (3-3) ^x	3 (2-3) ^x	0 (0-0)	0 (0-0)
Grup 4	3 (2-3) ^x	2 (2-2) ^x	2 (2-3) ^x	0 (0-0)	0 (0-0)
Grup 5	3 (3-3) ^x	3 (2-3) ^x	3 (3-3) ^x	3 (0-3) ^y	3 (0-3) ^y

^x: Grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında $p < 0,001$

^y: Grup 1, 2, 3 ve 4 ile karşılaştırıldığında $p < 0,001$

7.5. Laboratuvar Sonuçlarının Analizi

G1 ve G2 arasında BUN, Kreatin ve Albumin değerleri açısından fark yoktur ($p > 0,05$). G1 ile G3 karşılaştırıldığında BUN ve Kreatin değerleri G3 de G1' e göre daha yüksek, Albumin değeri ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). G1 ve G4 karşılaştırıldığında BUN değerleri arasında fark yoktur ($p > 0,05$) . G1' e göre G4' de kreatin değeri daha yüksek, albümin değeri ise daha düşük bulunmuştur ($P < 0,05$). G1 ve G5 karşılaştırıldığında Bun ve kreatin değerleri G5' de G1'e göre daha yüksek, albumin değeri ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). G2 ve G3 karşılaştırıldığında BUN ve kreatin değerleri G3' de G2' ye göre daha yüksek, albumin değeri ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). G2 ve G4 karşılaştırıldığında BUN değerleri arasında fark yoktur ($p > 0,05$), kreatin değerleri G4' de G2'ye göre

daha yüksek, albumin değeri ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). G2 ve G5 karşılaştırıldığında BUN ve kreatin değerleri G5' de G2' ye göre daha yüksek, albumin değeri ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). G3 ve G4 karşılaştırıldığında kreatin ve Albumin değerleri arasından fark yoktur ($p>0,05$). G3' ün BUN değeri G4' den daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). G3 ve G5 karşılaştırıldığında BUN ve albumin değerleri arasından fark yoktur ($p>0,05$). G3' ün kreatin değeri G5' den daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 5. Serum BUN, kreatinin ve albumin değerleri

	BUN	Kreatin	Albumin
Gruplar	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)
Grup 1	27 (22-30)	0,42(0,31-0,52)	1 (0,9-1,2)
Grup 2	26 (22-28)	0,47 (0,39-0,52)	1,2 (0,9-1,3)
Grup 3	31,5 (29-36) ^x	0,59 (0,51-0,63) ^x	0,9 (0,5-1) ^x
Grup 4	29 (21-34) ^y	0,58 (0,48-0,77) ^x	0,8 (0,7-1,1) ^x
Grup 5	32 (22-35) ^x	0,52 (0,32-0,64) ^{x,z}	1 (0,5-1,1) ^x

^x: Grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında $p<0,05$

^y: Grup 3 ile karşılaştırıldığında $p<0,05$

^z: Grup 4 ile karşılaştırıldığında $p<0,05$

7.6. Biyokimyasal Analiz

Bu çalışmada sıçanlar üzerinde oluşturulan deneysel tek taraflı üreteral tam obstrüksiyon sonrasında 100 mg/kg/gün dozda intraperitoneal olarak uygulanan aminoguanidine' nin (AG) malondialdehit (MDA), süper oksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), eritrosit redükteglutasyon (GSH),total oksidan seviye (TOS), serum total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyeleri ve etkisi incelendi.

Tablo 6. Sol böbrek için biyokimyasal sonuçlar

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
MDA	12,5 (8,9-17,7)	17,3 (14,1-22,1)	22,0 (15,9-24,1) ^{a,b,d}	14,8 (12,7-17,1)	18,8 (14,1-25,8) ^d
SOD	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,0)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,7-0,9)	0,6 (0,6-0,9)
CAT	23,1 (18,2-41,4) ^{c,d,e}	23,3 (20,8-43,9) ^{c,d,e}	20,7 (11,5-28,5)	23,6 (20,3-31,3)	24,9 (16,1-32,1)
GPx	246,2 (189,8-254,3) ^c	220,8 (164,4-253,0) ^c	178,8 (111,9-194,5)	178,9 (153,6-230,4)	177,4 (150,6-254,1)
GSH	13,6 (10,1-18,3) ^{b,c,e}	13,1 (8,8-17,9)	13,2 (11-18,5)	19,2 (12,7-42,7) ^{b,c,e}	19,2 (13-35,5)
TOS	2,5 (1,6-3,5)	2,8 (1,8-3,8)	2,9 (1,9-4,3) ^{a,b}	2,9 (1,9-3,7) ^{a,b}	2,4 (1,8-3,6) ^{a,b}
TAS	0,3 (0,2-0,6)	0,4 (0,1-0,7)	0,3 (0,1-0,4)	0,5 (0,2-0,6) ^c	0,3 (0,2-0,5) ^c
OSİ	7,3 (3,0-13,9)	7,7 (3,2-25,5)	10,0 (7,2-25,2) ^{a,b,d,e}	6,8 (4,8-16,8)	8,5 (4,6-14,4)

^a: Grup 1 ile karşılaştırıldığında p<0,05

^b: Grup 2 ile karşılaştırıldığında p<0,05

^c: Grup 3 ile karşılaştırıldığında p<0,05

^d: Grup 4 ile karşılaştırıldığında p<0,05

^e: Grup 5 ile karşılaştırıldığında p<0,05

Sol böbrek dokularında yapılan analizler sonucunda sırasıyla;

MDA değeri en yüksek G3' de saptanmıştır. MDA analizlerinde G1 ve G2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. G3' de MDA değeri G1 ve G2' den anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. G3' de MDA değeri G4' den anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. G5' de MDA değeri G4' den anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. G3 ve G5 arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

SOD analizlerinde tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır.

CAT analizlerinde G1 ve G2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. G3, G4 ve G5 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak G1 ve G2' deki doku örneklerinde CAT değeri G3, G4 ve G5' den anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

GSH-Px analizlerinde G1 ve G2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. G3, G4 ve G5 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. G1 ve G2' deki doku örneklerinde GSH-Px değerleri G3' den anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca G2' nin GSH-Px değeri ile G4 ve G5' in GSH-Px değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır.

GSH analizlerinde G1' de GSH değeri G2' den anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. G2, G3 ve G5 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. G1 ve G4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ortaya

çıkamamıştır. Ancak G1 ve G4' deki doku örneklerinde GSH değeri G2, G3 ve G5 GSH değerinden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

TOS analizlerinde G1 ve G2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. G3, G4 ve G5 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak G1 ve G2' deki doku örneklerinde TOS değeri G3, G4 ve G5' den anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

TAS analizlerinde G1, G2 ve G3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. G3 doku TAS değeri G4 ve G5' den anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. G4 ile G5 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

OSI analizlerinde G1, G2, G4 ve G5 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. G3 OSI değeri tüm gruplardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

8. TARTIŞMA

Tek taraflı üreteral obstrüksiyon, pek çok klinik patoloji sonucu meydana gelebilmektedir. Obstrüksiyon durumunda obstrüksiyonun giderilmesine rağmen böbrekte hasar gelişebilmektedir. Obstrüksiyonu takiben meydana gelen böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın mekanizmaları ortaya çıkarılabilirse bu durum için kullanılacak farmakolojik ajanlar ile böbreğin zarar görmesi azaltılabılır.

Postrenal obstrüksiyon sonrası basınç artışı meydana gelmekte ve bu artış toplayıcı sistemde dilatasyona, intertisyel alanda fibroblast aktivitesinin artışına, mononükleer hücre artışına, makrofaj sayısında artışa sebep olmakta ve hücrelerde enflamatuvar süreç başlamaktadır. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu, sitokinlerin salınımı sonrasında başlayan ve günümüzde tam olarak aydınlatılamamış olaylar zincirini takiben hücrelerde apoptozis ve intertisyel fibrozis yoluyla nefron kaybı meydana gelmektedir. Bu aşamaların herhangi birisine yapılacak bir müdahale veya verilecek herhangi bir madde nefron hasarının ilerlemesini önleyebilir. Bununla ilgili literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Böbrekte nefron hasarı oluştuktan sonra bu nefronlar mitotik aktiviteleri olmadığından sayılarını arttıramazlar. Bu nedenle enflamatuvar süreçte yapılacak bir müdahale ile geri dönüşümsüz nefron hasarını önlemek mümkün olabilecektir. AG anti-enflamatuvar ve antioksidan etkileri olması sebebiyle enflamatuvar süreçte sitokinlerin etkisini, fibrozis ve apoptotik olayları önleyerek ve ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin etkilerini ortadan kaldırarak böbrek hasarını azaltabilir;

Huang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada spontan hipertansiyonlu ratlarda AG' nin 8-12 haftalık kullanım sonucunda tedavi edilmemiş grupla

karşılaştırıldığında nitrik oksit aracılı vasküler tonus üzerine olan etkisi ile ortalama arteriyel basınçta anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak AG' nin böbrekte L-arginin ve asimetrik dimetilarginin (ADMA) oranını belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (81).

Abo-Salem OM tarafından yapılan bir çalışmada doksorubisin tedavisi alan hastalarda AG tedavisinin tedavi öncesi dönemde verilmesinin reaktif oksijen ürünlerinin olumsuz etkilerinden koruduğu, oluşan nefrotoksisitenin AG ile azaldığı histopatolojik olarak gösterilmiştir (82). Bizim çalışmamızda da histopatolojik olarak yapılan değerlendirmede AG verilen grupta tübüler değişikliklerin, pelvikalisyel dilatasyon derecesinin ve inflamasyonun diğer gruplara göre azalmış olduğu ve dolayısıyla nefrotoksik etkinin azaldığı görüldü.

Abraham ve Rabi tarafından yapılan bir çalışmada tek doz siklofosamid ile renal hasar yaratılmış ratlarda tedavi öncesi verilen AG ile renal hasarın azaldığı gösterilmiştir. Bu etkinin AG' nin nitrik oksit aracılı protein yıkımını ve poli ADP riboz polimeraz (PARP) aktivitesini inhibe etmesine bağlı olduğu gösterilmiştir (83). Bizim çalışmamızda da AG verilen grupta inflamasyonun azaldığı ve ayrıca nekrozun ise meydana gelmediği saptandı.

Li ve ark. tarafından diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada diyabetik nefropati gelişen ratlarda AG tedavisinin tip 4 kollajen salınımını inhibe ederek böbrek hasarını azalttığı ve kreatin klirensini artırarak kan kreatinin değerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca BUN değerinin azalttığını ve albümin atılım hızını düşürdüğü saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda da benzeri bir şekilde BUN

değerleri AG verilen grupta verilmeyen gruplara kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı. Ancak kreatin değerlerinde AG verilen grupta anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Orszaghova ve ark. tarafından diyabetik ratlar üzerine yapılan bir çalışmada AG' nin yapısal bir analogu olan piridoksal-piridoksilin aminoguanidine (PAG) kullanılmış. PAG kullanılan ratlarda DNA hasarının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca antioksidan kapasitenin AG ile azaldığı saptanmıştır. Düşük toksisitesi ve yüksek etkisi sebebiyle diyabete bağlı komplikasyonlarda önerilmiştir (85). Bizim çalışmamızda da AG ile oksidatif stresin azaldığı ve antioksidan etkinin arttığı belirlendi.

Abdel-Zaher ve ark. tarafından ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada asetaminofene bağlı karaciğer ve renal hasarın önlenmesinde AG kullanılmasının nitrik oksit inhibisyonu ve hücre içi GSH düzeyinin azalmasıyla koruyucu etkisi gösterilmiştir (86). Bizim çalışmamızda ise GSH düzeylerinin AG verilen grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ve böylece renal hasarın azalmasında etkili olduğu düşünüldü.

Polat ve ark. tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada bir aminoglikozit olan gentamisinin reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığıyla böbrekte oluşturduğu hasarın önlenmesinde AG' nin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Böbrek dokusundaki gentamisine ile birlikte artan MDA ve NO seviyeleri aminoguanidine ile azalırken GSH-Px, SOD ve CAT düzeyleri ise artmıştır. Ayrıca kan kreatinin ve BUN düzeyleri azalmıştır. Tübüler nekroz, hücre içi ödem, glomerüler ve bazal membran

değişiklikler de dâhil olmak üzere böbreğin morfolojik değişiklikleri değerlendirilmiş olup hem biyokimyasal bulgularda hem de histopatolojik sonuçlarda AG' nin gentamisin kaynaklı böbrek hasarını azalttığı gösterilmiştir (87). Bizim çalışmamızda da obstrükte böbrekte ortaya çıkan oksidatif strese bağlı artan MDA ve OSI değerlerinin AG verilen grupta azaldığı, GSH ve TAS değerinin ise arttığı saptandı. Ayrıca BUN değerlerinin AG verdiğimiz grupta verilmeyen gruplara kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi.

Wang ve ark. tarafından yapılan bir rat çalışmasında endotoksinlere bağlı renal hasara karşı AG' nin doz ve süre bağımlı olarak koruyucu etkisini göstermiştir. Ayrıca NO aracılı renal fonksiyon değişimlerini azalttığı saptanmıştır. Özellikle 100 mg/kg/gün dozunda tedavi alan grubun en iyi yanıtı sahip olduğu gösterilmiştir (88). Bizim çalışmamızda da 14 gün boyunca 100 mg/kg/gün dozunda verilen AG ile renal hasarın azaldığı saptandı.

Birrell ve ark. tarafından Tip 1 Diabetik bir babun modeli çalışmada AG' nin diyabetik nefropati üzerine etkileri 4 yıl boyunca incelenmiştir. AG verilen babunların böbrek glomerül bazal membranındaki kalınlaşmayı azalttığı gösterilmiş ve diyabetik nefropatinin primer olarak önlenmesinde AG tedavisinin katkıda bulunacağı belirtilmiştir (89). Yine Nakamura ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada trinitrobenzen sülfonik asit ile oluşturulan kolitli ratlarda AG tedavisinin antienflamatuvar etki yarattığı ve kalın barsak mukozasındaki hücrelerde proliferatif etki oluşturduğu gösterilmiştir (90). Histopatolojik incelemeler sonucunda bizim çalışmamızda da AG verilmesi sonucunda enflamatuvar etkinin azaldığı belirlendi.

Öztürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diyabetik ratlarda cilt flepi üzerine AG' nin yararları değerlendirilmiş ve AG verilen gruplarda MDA ve NO seviyelerinin azaldığı, SOD ile GSH içeriğinin arttığı bulunmuştur. Flep nekrozunun önlenmesinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (91). Yılmaz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise kronik biliyer obstrüksiyona bağlı oluşan karaciğer hasarının önlenmesinde AG' nin koruyucu etkisi değerlendirilmiş ve dokularda AG verilmesi sonucu MDA düzeyinin azaldığı, GSH düzeyinin ise arttığı saptanmıştır. Bu bulgular AG' nin biliyer tıkanıklıklarda kullanılabilir olduğunu desteklemiştir (92). Sahna ve ark. tarafından yapılan bir rat modeli çalışmada ise renal iskemik reperfüzyon yapılan bir rat grubu değerlendirilmiş ve 24 saatlik renal iskemi sonrasında dokularda MDA düzeyi değerlendirilmiş. MDA düzeylerinin iskemi sonrası arttığı ve AG verilen grupta MDA düzeylerinde istatistiksel olarak bir azalma olduğu gösterilmiştir (93). Parlakpınar ve ark. tarafından amikisine bağlı nefrotoksisiteyi değerlendirmek için yapılan bir rat modeli çalışmada amikisine bağlı hücre düzeyinde artan MDA değerinin AG verilmesi sonrası azaldığı, düşen GSH düzeylerinin ise yükseldiği saptanmıştır (94). Bizim çalışmamızda da AG verilen grupta MDA değeri azalırken GSH değerinin arttığı saptandı.

Sonuç olarak, tek taraflı üreter obstrüksiyonu sonrası böbrek hasarının önlenmesinde yapılan çalışmalarda çeşitli ajanlar kullanılmasına ve önerilmesine rağmen tedavi konusunda bir standart hala ortaya konulamamıştır. Bunun sebebi böbrek hasarı oluşum sebebinin tam olarak bilinmemesi ve araştırmaların birçoğunun deney aşamasından ilerleyememesidir. Biz çalışmamızda obstrükte böbrekte fonksiyon kaybının azalmasında AG' nin hem histopatolojik olarak hem

de biyokimyasal olarak olumlu etkileri olduğunu tespit ettik. Dolayısıyla klinik olarak üriñer obstrüksiyonla karşılaşılan durumlarda obstrüksiyonun daha fazla fonksiyon kaybına yol açmaması için, obstrüksiyon hali düzeltilene kadar AG tedavisinin kullanılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

9.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda yapılan histopatolojik değerlendirmede; tek taraflı üreteral obstrüksiyon sonrası 14 gün AG tedavisi ile tübüler değişiklikler, pelvikalisyel dilatasyon ve inflamasyonun diğer gruplara göre azalmış olduğu ve dolayısıyla böbrek hasarının azaldığı görüldü. Nekrozun ise gelişmediği saptandı.

Yapılan fizyolojik doku analizleri sonucunda obstrüktif sol böbrekte doku MDA ve OSI değeri AG verilen grupta (G4) verilmeyen gruba göre (G3) göre anlamlı olarak düşük, GSH ve TAS değeri ise yüksek saptandı. Obstrüksiyon yapılan gruplarda (G3,G4 ve G5) SOD, CAT, GPx ve TOS seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. TAS düzeyleri G4 ve G5 de G3' e göre yüksek, OSI ise daha düşük saptanmıştır. Ancak G4 ve G5 arasında fark bulunmamıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda obstrüksiyon sonrası AG verilen grupta oksidatif stres ve antioksidan dengesi açısından anlamlı değişiklik olduğu tespit edildi.

Biyokimyasal analizlerde BUN değeri AG verilen grupta (G4) verilmeyen gruba göre (G3) göre anlamlı olarak düşük saptanırken kreatin ve albümin değerleri arasında fark saptanmamıştır. Sadece hidrasyon verilen grup (G5) ile obstrükte grubun (G3) analizinde kreatin değeri hidrasyon alan grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır. BUN ve albümin açısından ise fark gözlenmemiştir.

Bu sonuçlar ışığında tek taraflı üreteral obstrüksiyon oluşturulmuş rat böbrek dokusunda AG' nin histopatolojik olarak antienflamatuvar ve antioksidan etki oluşturduğu gösterilmiştir.

Obstrüktif üropati bazen geri dönüşümsüz hasara sebebiyet vererek kişinin yaşam kalitesini bozmakta ve uzun süreli tedavilerle yüksek maliyetlere yol açabilmektedir. Bunu önlemek için kullanılabilir olan AG' nin klinik kullanımda yer alması için daha geniş serili ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

10.ÖZET

Bu çalışmada, tek taraflı üreteral obstrüksiyon sonucunda renal hasar meydana gelmiş sıçanlarda aminoguanidinin koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Elli sekiz wistar albino sıçan rastgele olarak beş gruba ayrıldı; sham grubuna laparotomi uygulanırken herhangi bir obstrüksiyon oluşturulmadı (G1). Sham + AG grubuna laparotomi sonrasında obstrüksiyon uygulamaksızın 100 mg/kg aminoguanidin intraperitoneal olarak 14 gün boyunca verildi. Obstrüksiyon grubuna laparotomi yapıldıktan sonra sol üreter tanımlandı ve sutüre edilerek kesildi (G3). AG grubunda laparotomi yapıldıktan sonra sol üreter tanımlandı ve sutüre edilerek kesildi, daha sonra 100 mg/kg aminoguanidin intraperitoneal olarak 14 gün boyunca verildi (G4). Son gruba ise üreteral obstrüksiyon sonrasında sadece çözücü olarak serum fizyolojik verildi (G5).14 gün sonra tüm hayvanlar iki taraflı nefrektomi yapıldıktan sonra doku ve kan örnekleri alınarak sakrifiye edildi.

Histopatolojik değerlendirmede; tübüler değişiklikler, pelvikalisyel dilatasyon ve inflamasyonun G4' de diğer gruplara göre azalmış olduğu ve dolayısıyla böbrek hasarının azaldığı görüldü. Nekrozun ise gelişmediği saptandı. AG uygulaması ile MDA ve OSI değeri G4' de G3' e göre anlamlı olarak düşük, GSH ve TAS değeri ise yüksek saptandı. Albümin ve kreatin değerlerinde G1, G2, G3 ve G4 arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Buna karşın BUN değerleri G4' de G3' e göre anlamlı olarak düşük saptandı. Kreatin değerleri G5' de G4' e göre düşük saptandı.

Bu çalışmada, böbrek dokusunda meydana gelen oksidatif streste AG uygulamasının klinik olarak yararlı olduğu saptanmıştır. Ancak günümüzde böbrek hasarı sonrasında AG uygulaması klinik olarak uygulanabilir değildir. AG' nin klinik kullanıma girmesi için çok merkezli ve daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. SUMMARY

In the present study, it was aimed to investigate the preventive effects of aminoguanidine (AG) against unilateral ureteral obstruction induced renal damage in rats.

The fifty eight wistar albino rats were randomly divided into five groups including; sham group underwent laparotomy without any obstruction (G1), sham + AG group underwent laparotomy without any obstruction and followed 100 mg/kg aminoguanidine was given the animals for 14 days intraperitoneally (G2), after the laparotomy the left ureter was sutured and then cut in obstruction group (G3), in the AG group; the left ureter was sutured and cut, then followed 100 mg/kg aminoguanidine was given the animals for 14 days intraperitoneally (G4) and after the urethral obstruction, just the saline was given in the last group (G5). On the 14th days with first application all animals were sacrificed after the bilateral nephrectomy and tissue and blood samples were taken.

In the histopathological findings; tubular changes, pelvicalyceal dilation and inflammation is decreased in G4 as compared to the other groups and renal failure was decreased. Necrosis was not determined. AG administration was caused a significant increase in GSH and TAS levels and a significant decrease in the MDA and OSI values in G4 compared to G3. There were no significant differences among the G1, G2, G3 and G4 for Albumin and creatine levels, while serum level of BUN decreased in the G4 when compared with G3. Creatine levels decreased in the G5 as compared G4.

In this context, it was determined that AG administration may be clinically useful in terms of oxidative damage in kidney tissue. However, AG administration after renal damage did not clinically applicable in today. In order to get into the clinical use of AG, larger series ana multicenter studies are needed in this regard.

12.KAYNAKLAR

1. K peli S, K peli B,Anafarta K, G g ş O,Nihat A, Bed k Y.  riner obstrüksiyonlar. Temel  roloji Güneş Kitabevi 1998, 270-294
2. Kaçar M,  etin E,  alışkan Y, Balkan E, Kılıç N, Doğruyol H. Deneysel tek taraflı Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunda karşı böbrek parankiminde görülen erken ve geç dönem değişiklikler.Çocuk Cerrahisi Dergisi 2010 24(3):113-120
3. Ekinci S, Ciftci AO, Atilla P, Muftuoglu S, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Ureteropelvic junction obstruction causes histologic alterations in contralateral kidney. J Pediatr Surg 2003 38: 1650
4. Elder JS, Stansbrey R, Dahms BB, Selzman AA. Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1995 154: 719
5. Wein A C,Craig A P, Alan W P, Andrew C N, Louis R K. Campbell's Urology. 10thEd, USA 2012: Elsevier Science
6. Tanagho E A, McAninch J W. Smith's General Urology. 16th Ed, San Francisco: McGraw-Hill, 2004; 1: 1-17
7. Shier D,Jackie L B,Ricki L. Hole's Human Anatomy and Physiology, 10/e.
8. Gebhard Wagener, Tricia E. Brentjens, Anesthetic Concerns in Patients Presenting with Renal Failure. Anesthesiology Clin 2010 28; 39–54
9. Guyton C A. Tıbbi Fizyoloji. 7. baskı, İstanbul: Merk Yayıncılık, 1987; 2: 649-664.
10. Artur C.G, John E. H, Tıbbi fizyoloji 9. baskı 1996;317

11. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology International Edition 12th. Unit V
12. Morita T, Ishizuka G, Tsuchida S: Initiation and propagation of stimulus from the renal pelvic pacemaker in pig kidney. Invest. Urol. 1981;19: 157
13. Griffiths DJ, Notschaele C: The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: 1. The dynamics of isolated bolus. Neurourol Urodyn 1983;2:155
14. Constantinou CE, Hrynczuk JR: Urodynamics of upper urinary tract. Invest Urol 1976; 14:233
15. Erduran D. Üst sistemin ekstrensekve intrensek obstrüksiyonlari TÜYK 2004; 43-46
16. Constantinou CE, Yamaguchi O: Multiple-coupled pacemaker system in renal pelvis of the unicalyceal kidney. Am J physiol 1981;241:R412
17. Eddy A: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2495-2508
18. Serementis GM, Maizels M. TGF- β mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1996; 156: 261-266.
19. Piementel JL Jr, Martinez-Maldonado M, Wilcox JN, Wang S, Luo C. Regulation of renin-angiotensin system in unilateral ureter obstruction. Kidney Int 1993; 44: 390-400
20. Morrissey JJ, Klahr S. Effects AT₂ receptor blockade on the pathogenesis of renal fibrosis. Am J Physiol 1999;276: 39-45
21. Strong K. Plastic studies in abnormal renal architecture. Arch Pathol 1940;29:77-119

22. Sheehan H, Davis J: Experimental hydronephrosis. Arch Pathol 1959;68:185
23. Sharma A, Maver S, Kim Y, Michael A: Interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Kidney Int. 1993;44:774-788
24. Wright EJ, McCaffrey TA, Robertson AP, Vaughan ED Jr, Felsen D. Chronic unilateral ureteral obstruction is associated with interstitial fibrosis and tubular expression of transforming growth factor-beta. Lab Invest 1996;74:528-537
25. Troung LD, Petrusauska G, Yang G, Gurpinar T, Shappell S, Lechago J, Rouse D, Suki WN. Cell apoptosis and proliferation in experiment chronic obstructive uropathy. Kidney int. 1996;50:200-207
26. Choi Y, Branowska-Daca E, Nguyen V, Koji T, Ballantyne CM, Sheikh-Hamad D, Suki WN, Truong LD. Mechanism of chronic obstructive uropathy increased expression of apoptosis promoting molecules. Kidney Int. 2000; 58:2301-2013
27. Nagle RB, Bulger RE, Cutler RE, Jarvis HR, Benditt EP. Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit. I. Early morphologic, physiologic and histochemical changes. Lab Invest. 1973;28:456-467
28. Nagle RB, Bulger RE: Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit. II. late morphologic changes. Lab Invest 1978; 38:270-278
29. Diamond JR, Kees-Folsom D, Ding G, Frye JE, Restrepo NC. Macrophages, Monocyte chemoattractant peptide-1 and TGF-beta 1 in experimental hydronephrosis, Am J Physiol 1994;266:926-933

30. Kloth S, Morrissey JJ: Comparative study of ACE inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists in interstitial scarring. *Kidney Int. suppl* 1997;63: 111-114
31. Ma J, Nishimura H, Fogo A, Kon V, Inagami T, Ichikawa I. Accelerated fibrosis and collagen deposition develop in the renal interstitium of angiotensin type 2 receptor null mutant mice during ureteral obstruction. *Kidney Int.* 1998; 53: 937-944
32. Morrissey JJ, Ishidoya S, McCracken R, Klahr S: Nitric oxide generation ameliorates the tubulo interstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2202-2212
33. Gao X, Mae H, Ayabe N, Takai T, Oshima K, Hattori M, Ueki T, Fujimoto J, Tanizawa T. Hepatocyte growth factor gene therapy retards the progression of chronic obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2002 Oct;62(4):1238-48.
34. Sakai T, Kawamura T, Shirasawa T. *J Urol.* Mizoribine improves renal tubulointerstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction (UUO)-treated rat by inhibiting the infiltration of macrophages and the expression of alpha-smooth muscle actin. 1997 Dec;158(6):2316-22.
35. Wu MJ, Wen MC, Chiu YT, Chiou YY, Shu KH, Tang MJ. Rapamycin attenuates unilateral ureteral obstruction - induced renal fibrosis. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):2029-36.
36. de Groot H, Rauen U. Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. *Transplant Proc.* 2007 Mar;39(2):481-4.

37. Loo MH, Vaughan ED Jr: Obstructive nephropathy and postobstructive Diuresis. AUA update Series 1985; Lesson 9.
38. Gonzales J, Suki W: Polyuria and nocturia. In Massry S, Glassock R (eds): Textbook of nephrology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995 PP 547-552.
39. Gulmi FA, Matthews GJ, Marion D, Von Lutterotti N, Vaughan ED. Volume expansion enhances the recovery of renal function and prolongs the diuresis and natriuretic peptide. J. Urol 1995; 153: 1276-1283
40. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Üriner obstrüksiyonlarda tedavi prensipleri. Temel Üroloji 4. Baskı 2011; 318
41. Young I.S., Woodside, J.V., Antioxidants in health and disease. J. Clin. Pathol., 2001; 54, 176-186
42. Halliwell B., Gutteridge M.C., Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem. J., 1984; 219, 1-14
43. Özgüneş, H., Tuncer, S., İnflamatuvar eklem hastalıkları ve oksijen radikalleri. Yeni Tıp Dergisi, 1993; 10(3), 47-50
44. Gutteridge, J. M. C., Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. Chem. Biol. Interact. 1994; 91, 133-140
45. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Meth. Enzymol., 1990; 186, 1-85
46. Halliwell, B., Gutteridge, M.C., The antioxidants of human extracellular fluids. Arch. Biochem. Biophys., 1990; 280(1), 1-8
47. Benzie I.F.F., Evolution of antioxidant defence mechanisms. Eur. J. Nutr. 2000; 39, 53-61

48. Romero, F.J., Bosch-Morell, F., Romero M.J., Jareno E.J., Romero B., Marin, N., et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environ. Health. Perspect.*, 1998; 106 (Suppl 5), 1229-1234
49. Kalousova, M., Zima, T., Tesar, V., Lachmanova, J., Advanced glycation endproducts and advanced oxidation protein products in hemodialyzed patients. *Blood Purif.*, 2002; 20, 531-536
50. Elkhatib, A., Moustafa, A.M., Abdel-Aziz, H., Al-Shabanah, O.A., Effects of aminoguanidine and desferroxamine on some vascular and biochemical changes associated with streptozosin induced hyperglycaemia in rats. *Pharmacol. Res.*, 2001; 43(3), 233-240
51. Gamelin, L.M., Zager, R.A., Evidence against oxidant injury as a critical mediator of postischemic acute renal failure. *Am. J. Physiol.*, 1988; 255 (3;2), 450-60
52. Derviş E. Oral antioksidanlar. *Dermatoz* 2011; 2(1) : 263-267
53. Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE. In: Stecher PG. *The Merck Index*. 8th ed. Rahway; Merck & Co Inc: 1989. 56
54. Lieber, E., Smith, G.B.L., The chemistry of aminoguanidine and related substances. *Chem. Rev.*, 1939; 25, 213-271
55. Nilsson BO. Biological effects of aminoguanidine: an update. *Inflamm Res* 1999; 48(10): 509-15
56. Ou P, Wolff SP. Aminoguanidine: a drug proposed for prophylaxis in diabetes inhibits catalase and generates hydrogen peroxide in vitro. *Biochem Pharmacol* 1993; 46(7): 1139-44

57. Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic BiolMed* 2000; 28(12): 1708-16
58. Yoshida T, Iwakiri R, Noda T, Okamoto K, Kojima M, Fukuyama K, et al. Histaminergic effect on apoptosis of rat small intestinal mucosa after ischemia reperfusion. *Diges Dis Sci* 2000;45(6): 1138-44
59. Polat A, Parlakpınar H, Tasdemir S, Colak C, Vardi N, Ucar M, et al. Protective role of aminoguanidine on gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Acta histochemica* 2006; 108:365-71
60. Yildiz G, Demiryurek AT, Sahin-Erdemli I, Kanzik I. Comparison of antioxidant activities of aminoguanidine, methyl-guanidine and guanidine by luminol-enhanced chemiluminescence. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 905–10
61. Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M. Aminoguanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation, and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes* 1998; 47: 1114–49
62. Babu E, Gopalakrishnan VK, Sriganth IN, Gopalakrishnan R, Sakthisekaran D. Cisplatin induced nephrotoxicity and the modulating effect of glutathione ester. *Mol Cell Biochem* 1995; 144:7–11
63. Panagiotopoulos S, O'Brien RC, Bucala R, Cooper ME, Jerums G. Aminoguanidine has an anti-atherogenic effect in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1998; 136(1): 125-31
64. Scaccini C, Chiesa G, Jialal I. A critical assessment of the effects of aminoguanidine and ascorbate on the oxidative modification of LDL: evidence for interference with some assays of lipoprotein oxidation by aminoguanidine. *J LipidRes* 1994; 35(6): 1085-92

65. Jedidi I, Thérond P, Zarev S, Cosson C, Couturier M, Massot C, et al. Paradoxical protective effect of aminoguanidine toward low-density lipoprotein oxidation: inhibition of apolipoprotein B fragmentation without preventing its carbonylation. Mechanism of action of aminoguanidine. *Biochemistry* 2003; 42(38):11356-65
66. Ulrich, P., Cerami, A., Protein glycation, diabetes and aging. *Recent Prog. Horm. Res.* 2001; 56, 1-21
67. Corman, B., Duriez, M., Poitevin, P., Heudes, D., Bruneval, P., Tedgui, A., et al. Aminoguanidine prevents age related arterial stiffening and cardiac hypertrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998; 95, 1301-1306
68. Reckelhoff, J.F., Hennington, B.S., Kanji, V., Racusen, L.C., Schmidt, A.M., Yan, S.D, et al. Chronic aminoguanidine attenuates renal dysfunction and injury in aging rats. *Am.J. Hypertens.*, 1999; 12, 492-498
69. Baynes, J.W., Horpe, S.R., Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000; 28(12), 1708-1716
70. Cantini, C., Kieffer, P., Corman, B., Liminan, P., Atkinson, J., Lartaud-Idjouadiene, I., Aminoguanidine and aortic wall mechanisms, structure, and composition in aged rats. *Hypertens.*, 2001; 38, 943-948
71. Yu, P.H., Zuo, D.M., Aminoguanidine inhibits semicarbazide sensitive amine oxidase activity: implication for advanced glycation and diabetic complications. *Diabetologia*, 40, 1997; 1243-1250
72. Aebi, H. Catalase. In: Bergmeyer HU (ed). *Methods of enzymatic analysis.* Academic press: New York and London. 1974; 673-677

73. Paglia, D.E., Valentine, W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967; 70: 158-170
74. Sun, Y., Oberley, L.W., Li, Y.A. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin. Chem.* 1988; 34: 497-500
75. Durak, I., Yurtaslani, Z., Canbolat, O., Akyol, O. A methodological approach to superoxide dismutase activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin. Chem. Acta.* 1993;214: 103-104
76. Sedlak I, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissues with Ellmann's reagent. *Anal Biochem* 1968;25: 192-205
77. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86:271-278
78. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004; 37(2): 112-119
79. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38(12): 1103-1111
80. Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193: 265-275
81. Huang CF, Hsu CN, Chien SJ, Lin YJ, Huang LT, Tain YL. Aminoguanidine attenuates hypertension, whereas 7-nitroindazole exacerbates kidney damage in spontaneously hypertensive rats: the role of nitric oxide. *Eur J Pharmacol.* 2013 Jan 15;699(1-3):233-240

82. Abo-Salem OM. The protective effect of aminoguanidine on doxorubicin-induced nephropathy in rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2012 Jan;26(1):1-9
83. Abraham P, Rabi S. Aminoguanidine, a selective nitric oxide synthase inhibitor, attenuates cyclophosphamide-induced renal damage by inhibiting protein nitration and poly(ADP-Ribose) polymerase activation. *Chemotherapy*. 2011;57(4):327-334
84. Li Q, Ao X, Du Y, Li Y, Ou Y, Gong R, et al. Effects of aminoguanidine and vitamin C on collagen type IV in diabetic nephropathy rats. *Endocrine*. 2011 Jun;39(3):251-258
85. Orszaghová Z, Liptaková A, Muchova J, Ulicna O, Vancova O, Sivonova, et al. Influence of pyridoxylidene aminoguanidine on biomarkers of the oxidative stress and selected metabolic parameters of rats with diabetes mellitus. *Gen Physiol Biophys*. 2009 Dec;28(4):347-355
86. Abdel-Zaher AO, Abdel-Rahman MM, Hafez MM, Omran FM. Role of nitric oxide and reduced glutathione in the protective effects of aminoguanidine, gadolinium chloride and oleanolic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. *Toxicology*. 2007 May 5;234(1-2):124-134
87. Polat A, Parlakpınar H, Tasdemir S, Colak C, Vardi N, Ucar M, et al. Protective role of aminoguanidine on gentamicin-induced acute renal failure in rats. *A. Acta Histochem*. 2006;108(5):365-371
88. Wang L, Fan XM, Tang HX. Effects of aminoguanidine in different dosages on renal function in endotoxin induced rabbits shock model. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004 Mar;42(3):206-209

89. Birrell AM, Heffernan SJ, Kirwan P, McLennan S, Gillin AG, Yue DK. The effects of aminoguanidine on renal changes in a baboon model of Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2002 Jul-Aug;16(4):301-309
90. Nakamura H, Tsukada H, Oya M, Onomura M, Saito T, Fukuda K, et al. Aminoguanidine has both an anti-inflammatory effect on experimental colitis and a proliferative effect on colonic mucosal cells. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Nov;34(11):1117-1122
91. Ozturk A, Firat C, Parlakpınar H, Bay-Karabulut A, Kirimlioglu H, Gurlek A. Beneficial effects of aminoguanidine on skin flap survival in diabetic rats. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:721256
92. Yilmaz M, Ara C, Isik B, Karadag N, Yilmaz S, Polat A, et al. The effect of aminoguanidine against cholestatic liver injury in rats. *Cell Biochem Funct*. 2007 Nov-Dec;25(6):625-632
93. Sahna E, Parlakpınar H, Cihan OF, Turkoz Y, Acet A. Effects of aminoguanidine against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Cell Biochem Funct*. 2006 Mar-Apr;24(2):137-141
94. Parlakpınar H, Koc M, Polat A, Vardi N, Ozer MK, Turkoz Y, et al. Urol Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by amikacin in rats. *Res*. 2004 Aug;32(4):278-282