



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

EVEROLİMUSUN ÜRETER ANASTOMOZLARINA VE RENAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA ETKİSİ

Dr. Fatih SANDIKÇI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

EVEROLİMUSUN ÜRETER ANASTOMOZLARINA VE RENAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA ETKİSİ

Dr. Fatih SANDIKÇI

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Sertaç ÇİMEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana Ürolojiyi öğreten, Ürolojiyi çok sevdiren, tüm bilgi ve becerilerini benimle tereddüt etmeden paylaşan, bana bu mesleği çok sevdiren, cerrahi nosyonumu kazandıran, başarılı olmam için gerekeni her zaman fazlasıyla yapan, başarılarımla mutlu olan, benimle gurur duyan ve bunu her zaman bana hissettiren, beni Ürolojiye aşık eden, tüm meslek hayatım boyunca kendisini daima örnek aldığım Sayın Prof. Dr. M. Abdurrahim İMAMOĞLU hocama;

Bana cerrahi nosyon kazandıran, cerrahi becerilerini eşsiz teknikler ile aktaran, her zaman en iyi olmam için bilgi ve becerisini benden esirgemeyen, tüm hayatım boyunca tarzını ve tekniğini kendime örnek aldığım, bu tarz ve teknikle en iyi cerrah olmam için çalışan Sayın Prof. Dr. Fatih YALÇINKAYA hocama;

Asistanlığım boyunca benden bilgi ve becerisini esirgemeyen, bana akademisyenliğin önemini öğreten, örnek insanlığı ile bana örnek bir doktor, başarılı bir hekim olmayı öğreten Sayın Prof. Dr. Hamit ERSOY hocama;

Cerrahi becerisi, insanlığı, abiliği, hemşeriliği ile kendisini çok sevdiğim, her zaman örnek aldığım, kendisini tanımanın ne kadar kıymetli olduğunu bildiğim Sayın Doç. Dr. Hikmet TOPALOĞLU hocama;

Bilimselliği, akademik bakışı, her zaman yol gösterici oluşu, cerrahi bakışı, yardımları, insanlığı ve kıymetli abiliği ile bana her zaman destek olan Sayın Doç. Dr. A. Levent SAĞNAK hocama;

Kıymetli abiliği, yardımları, cerrahi becerisi, farklı tarzıyla örnek aldığım, kendisiyle meslektaş olmanın mutluluğunu her zaman bildiğim Sayın Doç. Dr. Osman Raif KARABACAK hocama;

Cerrahi tarzi ve cesareti ile büyük vakalarımızın vazgeçilmezi, insanlığı ve yol göstericiliği ile örnek aldığım, bilgileri ve becerileri ile bana ışık olan Sayın H.N. Göksel GÖKTUĞ hocama;

Her türlü zorluğumda her zaman yanımda olan, bilgisiyle bana yol gösteren, abiliği ve insanlığı ile örnek aldığım Sayın Doç. Dr. Ufuk ÖZTÜRK hocama;

Laparoskopide bana bildiği herşeyi öğreten, Ürolojiyi benim için daha keyifli hale getiren, hedeflerim ve planlarımda bana yol gösterici olan, beni olmam gereken yer konusunda cesaretlendiren, abiliği ile hayatımda her zaman önemli bir yerde olan, dertlerimi dinleyip bana destek olan Sayın Doç. Dr. A. Nihat KARAKOYUNLU hocama;

Bilimsellik ve cerrahi beceri açısından beni her zaman destekleyen Sayın Prof. Dr. Can TUYGUN ve Prof. Dr. Murat ÇAKAN hocalarıma;

İnsanlığı ve bilimselliği ile her zaman yanımda olan Sayın Doç. Dr. Alper GÖK hocama;

İlk yayınlamı yaptığımızdaki mutluluğumu hiç unutmuyorum. Bana yazı yazmayı öğreten, akademik hayatımı şekillendiren, her zaman bir abi, bir hoca, bir arkadaş gibi yanımda olan, bana değer katan, bu muhteşem tezi yapmamı sağlayan, zor zamanlarımda yanımda olan, beni dinleyen, çözüm üreten, tezimle alakalı her konuda benimle ilgilenen, bu tezin oluşmasında büyük emekler veren Sayın Doç. Dr. Sertaç ÇİMEN hocama;

Tezimin en zor anlarında yanımda olan, bana hayvan deneylerini öğreten, bu konuda beni geliştiren, tezimin tüm hayvan deneyleri sürecinde yanımda olan, tüm desteğini ve fedakarlığını hiç bir zaman esirgemeyen, sonuna kadar beni destekleyen ve bana inanan ve bilimselliği ile bana ışık olan, örnek olan Sayın Doç. Dr. Sanem ÇİMEN hocama;

Kibarlığı ile her zaman örnek abimiz olan Op. Dr. Orhan YİĞİTBAŞI'na, her zaman yanımda olan Op. Dr. Ali R. UGAN, Op. Dr. Hakan YANARDAĞ, Op. Dr. E. Ozan AKAY, Op. Dr. Aşır ERASLAN, Op. Dr. Selim AŞÇIOĞLU, Op. Dr. Hilmi SARI, Op. Dr. Ahmet E. DOĞAN abilerime;

Cerrahi becerimi kazanmam konusunda bana büyük desteği olan, abiliğini hissettiğim, abim Op. Dr. Burhan BAYLAN'a;

Bir abi, bir arkadaş, kıdemli ama kardeş gibi olan, cerrahi becerime, bilimselliğime, akademik kariyerime büyük katkılar sağlayan Op. Dr. M. Çağlar ÇAKICI'ya;

Asistanlığımın neşesi, keyifli çalışmanın nasıl mutluluk verdiğini çok iyi bildiğim, cerrahi titizliği, her konudaki dikkatiyle bana örnek olan bana bir çok değer katan abim Op. Dr. Emre HEPşEN'e

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıdemlilerim Op. Dr. Volkan SELMİ, Op. Dr. Sercan SARI, Op. Dr. Serkan YILDIZ, Op. Dr. Muhammet şahin YILMAZ'a

Bilimsel desteği ile tezimin oluşturulmasını sağlayan Sağlık Bilimleri Üniversitesi ve SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM'a

Tezim için yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, Uzm. Dr. Tuğba TAşKIN TRKMENGLU'a ve Uzm. Fevzi Nuri AYDIN'a

Üroloji asistanlığım boyunca beraber çalıştığım değerli asistan kardeşlerim Dr. şerafettin KAYMAK, Dr. Fahrettin şamil UYSAL, Dr. Görkem ÖZENÇ, Dr. Ömer Akın ÖZKAN, Dr. Anar Aghayev, Dr. Tarık KÜÇÜK, Dr. Berk EKENCİ, Dr. Mehmet ALTAN, Dr. İbrahim Arda Hayran, Dr. Hüseyin Mert DURAK, Dr. Engin TELLİ, Dr. Samet ERKARTAL'a

Beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan ve bana güvenen, tüm zorlukları beraber aştığım, canım annem Malike SANDIKÇI ve canım babam şerafettin SANDIKÇI'ya, canım kardeşim Selim SANDIKÇI'ya;

Asistanlık hayatım boyunca bu zor eğitim dönemimde bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü zorluğa karşı benimle beraber mücadele eden, çok sevdiğim canım eşim Sevinç CAN SANDIKÇI'ya ve çok sevdiğim canımın canları ocuklarım Göktuğ SANDIKÇI ve Uras SANDIKÇI'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. GENİTOÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ.....	4
2.2. İNSAN ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ.....	8
2.2.1. Böbrekler.....	8
2.3. TAVŞAN ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ.....	14
2.4. ÜRETER DARLIKLARI.....	16
2.4.1. Üreter Darlıklarının Patofizyolojisi.....	19
2.5. mTOR KOMPLEKS YOLAĞI.....	22
2.5.1. mTOR Etkinliğinin Düzenleyicileri.....	26
2.6. RENAL FİZYOLOJİDE mTOR'UN ROLÜ.....	27
2.7. m-TOR İNHİBİTÖRLERİNİN MOLEKÜLER YOLAĞI.....	30
2.8. ÜRETER DARLIKLARINDA İLAÇ KAPLI STENTLER VE m-TOR İNHİBİTÖRLERİNİN ROLÜ.....	32
2.9. RENAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI VE AKUT RENAL.....	35
2.10. İSKEMİ / REPERFÜZYON HASARINA BAĞLI AKUT BÖBREK HASARI HAYVAN MODELLERİ	42
2.11. İSKEMİ-REPERFÜZYONDA mTOR'UN ROLÜ.....	44
2.12. mTOR İNHİBİTÖRLERİ VE İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI.....	48

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	51
3.1. Deney Modeli.....	51
3.1.1. Stentin Everolimus ile Kaplanması.....	55
3.2. Deney Grupları.....	57
3.2.1. Grup 1.....	57
3.2.2. Grup 2.....	60
3.2.3. Grup 3.....	60
3.2.4. Grup 4.....	61
3.3. Deney parametreleri, dahil edilme ve dışlanma kriterleri.....	62
3.4. Biyokimyasal Analiz.....	66
3.5. Histopatolojik Değerlendirme.....	67
3.6. İstatistiksel Analiz.....	68
4. BULGULAR.....	69
4.1. Laboratuar Bulguları.....	70
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	72
4.3. Böbrekler ve üreterlerin histopatolojik parametreleri.....	80
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇLAR.....	102
7. KAYNAKLAR.....	104
8. ÖZGEÇMİŞ.....	117
EKLER.....	130
EK-1: TEZ ONAY FORMU.....	130
EK-2: TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU.....	133
EK-3: DENEY HAYVANLARI ETİK KURUL BAŞVURU ONAYI.....	134
EK-4: BİLİMSEL ÇALIŞMALARI DESTEKLEME ONAY FORMU.....	135
EK-5: DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI.....	136

SİMGELER VE KISALTMALAR

4E-BP1	: Ökaryotik başlatma faktörü 4E bağlayıcı protein 1
Ab	: Antikor
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut böbrek hasarı
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
AMPK	: 5' adenosin monofosfat aktive protein kinaz
ATN	: Akut tübüler nekroz
ATP	: Adenosin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan üre azotu
DEPTOR	: mTOR etkileşimli protein içeren DEP alanı
ECM	: Ekstraselüler Matriks
EEF2K3	: Ökaryotik uzama faktörü 2 kinaz 3
ENaC	: Epitelyal Sodyum Kanalı
ERK	: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz
FKBP12	: FK506 bağlayıcı protein-12
GLUT-12	: Glikoz taşıyıcı tip 12
Gr	: Gram
HE	: Hematoksilen-Eozin
IL-1 β	: İnterlökin-1 beta
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IRS	: insülin reseptör substrat-1
İR	: İskemi-reperfüzyon
İRH	: İskemi-Reperfüzyon hasarı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı

KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LKB1	: Karaciğer Kinaz B1
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein 1
MDA	: Malonildialdehid
mLST8	: SEC13 protein 8 ile birlikte memelilerin ölümcül protein
MMP-1	: Matriks metalloproteinaz-1
MPO	: Myeloperoksidaz
mPTP	: Mitokondriyal geçiş gözeneklerinin
mSin1	: Stressle aktifleşen Map Kinazla etkileşen Protein 1
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
mTORC1	: mTOR kompleks 1
mTORC2	: mTOR kompleks 2
NADPH oksidaz	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
NGAL	: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NKCC2	: Na – K – Cl ortak taşıyıcı 2
NOS	: Nitrik oksit sentaz
p-AKT	: Fosfo-protein kinaz B antikoru, (Ser473)
PI3K/AKT	: Phosphatidylinositol 3-kinaz / Protein kinaz B
PKT	: Proksimal Kıvrık Tübül
PO	: Post-operatif
PRAS40	: Prolin bakımından zengin 40 kDa'lık Akt substratı
Protor ½	: Rictor ile görülen Protein 1/2
PTEN	: Fosfataz ve Tensin homologu
Rapalog	: Rapamisin analogları
Raptor	: mTOR'un düzenleyici ilişkili protein
REDD1	: DNA hasarıyla indüklenebilen transkript 4 proteini
Rheb	: Beyinde zenginleştirilmiş Ras Homologu
Rictor	: Rapamisine duyarsız mTOR eşi, mTOR'un rapamisin duyarsız bileşeni-Rictor proteini
ROR	: Reaktif oksijen radikalleri

S6K	: S6 kinase (<i>p70S6K</i>)
S6RP	: S6 ribozomal protein
SGK1	: Serum ve Glukokortikoid indüklenebilir kinaz 1
SOD	: Süperoksit dismutaz
TGF- β 1	: Tissue Growth Faktör- β 1
TLR	: Toll-benzeri reseptörler
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
Torin1	: Potent ve selektif mTOR inhibitörü, dual mTOR 1-2 inhibitörü
TORKinib	: İkili TORC1 ve TORC2 inhibitörleri
TOS	: TOR sinyalizasyon motifi
TSC1	: Tuberoskleroz kompleks 1
TSC2	: Tuberoskleroz kompleks 2
uIBH	: Tek taraflı iskemik böbrek hasarında
UUO	: Tek taraflı üreter obstrüksiyonu
ZSS	: Zotarolimus salınımlı stent

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tavşanlar için kan üre, kreatinin, kalsiyum ve fosfor parametreleri için normal referans aralıkları [31].	16
Tablo 2: Üreter Darlıklarının Etyolojileri ve İnsidans Oranları	19
Tablo 3: Sağ böbrek ve üreterin histopatolojik parametreler açısından değerlendirilmesi, kontrol grubunda ve diğer gruplardaki ortalama skor tablosu.	81
Tablo 4: Sağ böbrek ve sağ üreter için kontrol grubuyla diğer grupların ortalama skor karşılaştırması.....	82
Tablo 5: Tüm gruplar açısından sağ böbrek-üreter ve sol böbrek-üreter parametrelerinin skor ortalamalarının karşılaştırılması.	83
Tablo 6: Kontrol grubunun sağ böbrek-üreter ve sol böbrek-üreter parametrelerinin skor ortalamalarının karşılaştırılması.....	84
Tablo 7: İlaç grubunun sağ böbrek-üreter ve sol böbrek-üreter parametrelerinin skor ortalamalarının karşılaştırılması.....	84
Tablo 8: İlaç kaplı stent grubunun sağ böbrek-üreter ve sol böbrek-üreter parametrelerinin skor ortalamalarının karşılaştırılması.	85
Tablo 9: Kontrol, İlaç ve İlaç kaplı stent gruplarının hidroksiprolin değer ortalamalarının karşılaştırılması.....	85

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kalıcı böbreğin primer yapısı olan mezonefrozun gelişimi [26].	5
Şekil 2: Ürogenital sistemin gelişim aşamaları, mezonefroz ve metanefrozun gelişim aşamaları [26].	7
Şekil 3: Kostalar ve böbreklerin anatomik pozisyonu [28]	9
Şekil 4: Sol böbreğin iç anatomik görüntüsü [28]	10
Şekil 5: Böbrekteki Kan Akışı Görseli [28]	12
Şekil 6: Nefronda Kan Akışı [28].	12
Şekil 7: Üreter kesiti mikroskopik görüntü (LM × 128) [30].	14
Şekil 8: mTOR yolağı [59].	25
Şekil 9: mTORC1 ve mTORC2 [61].	26
Şekil 10: mTOR kompleksinin böbrekteki rolü [59].	29
Şekil 11: mTOR bağlantı yolları [70].	31
Şekil 12: İskemi-Reperfüzyon Hasarı (IRH), bağlı birçok etkenin sonucunda oluşan organ hasarı [109].	42
Şekil 13: Hücrel oksijen algılama yolları [119]. 3 ana oksijen algılama yolu, transkripsiyon ve mRNA translasyonu ile hipoksi toleransı teşvik edilir [119].	45
Şekil 14: Hipoksi ile mTOR inhibisyonu [119].	46
Şekil 15: İRH'de yer alan olaylar dizisi [103].	48
Şekil 16: Traş sonrası operasyon hazırlığı, Povidon İyot Solüsyonu öncesi görsel. .	52
Şekil 17: Povidon İyot Solüsyonu ve Cerrahi örtüler ile Cerrahi alan hazırlığı.	53
Şekil 18: Beyaz Yeni Zelanda Tavşanı, anestezi sonrası görüntü.	53
Şekil 19: Renal pedikül klemplenmesi için hazırlanan ezmez pedikül klempleri.	54
Şekil 20: Oral Everolimus çözeltisinin uygulanması.	55
Şekil 21: Üreter stentlerinin Everolimus ile kaplanmış hali.	56

Şekil 22: Sağ böbrek ve sağ üreter.	57
Şekil 23: Sağ renal pedikül klemplenmesi, hazırlanan ezmez klemp ile oluşturuldu..	58
Şekil 24: Uç-uca üreter anastomozu.	59
Şekil 25: Üreter uç uca anastomozu, farklı açıdan.	60
Şekil 26: Üreteral stent ile üreter uç uca anastomozu.....	61
Şekil 27: Everolimus kaplı üreter stenti ile uç uca üreter anastomozu.....	62
Şekil 28: Karaciğeri enfekte görünümde olan denek çalışma dışında bırakılmıştır. ..	63
Şekil 29: Üreterine double J stent takılmış tavşanın, sağ böbreğinde double J stent izlenmektedir.....	64
Şekil 30: Sol böbrekte hidronefroz izlenen USG görüntüsü	64
Şekil 31: Direkt grafi ile üreter stenti, PO7. gün.	65
Şekil 32: Pürülan, hidronefrotik böbrek, yalın stent grubunda enfeksiyon nedeniyle gerçekleşen exitusların muhtemel nedeni.	69
Şekil 33: a) PO 17. günde ilaç kaplı stent grubunun bir üyesinde cilt defekti. b) Defektin onarımı sonrasındaki görüntüsü.	70
Şekil 34: Kontrol üreter-Sağ: Üreter döşeyici epitelini atake eden yoğun nötrofil lökositlerden oluşan inflamasyon, sutur materyali, çevrede yoğun fibrozis varlığı (HEx100).....	73
Şekil 35: Kontrol üreter-Sağ: Masson trikrom boyası ile üreter çevresinde şiddetli fibrozis (x40).....	74
Şekil 36: Kontrol üreter-Sol: Olağan yapısını koruyan üreter dokusu (HEx100).	74
Şekil 37: Kontrol üreter-Sol: Masson trikrom boyası ile görünüm (x100).	75
Şekil 38: İlaç kaplı Stent-Sağ: Yapısı korunan ve çevresinde minimal inflamasyon bulunan üreter dokusu (HEx40).	76
Şekil 39: İlaç kaplı Stent-Sağ: Masson trikrom boyası ile üreter çevresinde minimal fibrozis varlığı (x40)	76

Şekil 40: İlaç grubu-Sağ: Üreterin epitelini çoğu alanda ortadan kaldıran yoğun inflamasyon (HEx40).	77
Şekil 41: İlaç grubu-Sağ: Masson trikrom boyası ile üreter çevresinde şiddetli fibrozis varlığı (x40).	78
Şekil 42: Kontrol böbrek: Sağ böbreğe ait örneklerde a) kronik inflamasyon (HEx200), b) tübüllerde dilatasyon (HEx200) ve c) tübüllerde vaküler dejenerasyon alanları (HEx200).....	79
Şekil 43: Kontrol böbrek SOL: Sol böbreğe ait örnekte tübüller ve glomerüllerde normal yapının korunduğu izlenmektedir (HEx100).	79
Şekil 44: 1) Sağ böbrek dokusunda fokal alanda tübüllerin çevresinde ve yer yer içinde kronik inflamasyon varlığı(HEx200) 2) Sağ böbreğe ait örnekte tübüllerde bazı alanlarda dilatasyon (HEx100).....	80
Şekil 45: İRH+everolimus uygulanmış ve sadece İRH uygulanmış fare modellerinde 6.saat ve 3.günde histopatolojik olarak nekroz görüntüleri, kontrol grubunda değişiklik izlenmemiş. İRH+everolimus grubunda izlenen nekroz oldukça yüksek seviyededir [141].....	97

EVEROLİMUSUN ÜRETER ANASTOMOZLARINA VE RENAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Üreteral striktürler fonksiyonel obstrüksiyona neden olan üreter daralmalarıdır. Üreteral darlıkların %35'i iatrojeniktir. Geçici veya kronik stent uygulamaları, üreter darlıklarını engellemek için en çok kullanılan müdahale yöntemleridir. Biyolojik olarak uyumlu stentlere anti-proliferatif ilaçları yükleme ve bu ilaçlarla kaplı stentler ile proliferatif sorunlarla mücadele, etkileyici bir fikir olarak kabul görmüştür. Sirolimus ve everolimus gibi m-TOR inhibitörleri, potent immun süpresif ve anti-proliferatif maddelerdir. Bu çalışmada; m-TOR inhibitörü etkisiyle, üreteral dokuda iyileşme sonucunda oluşan fibrozisin değerlendirilmesi amaçlandı. Azalan fibrotik doku oluşumu ile üreter darlıklarının azaltılabileceği ve hatta engellenebileceği düşünüldü. Ek olarak; everolimusun, oluşturulan renal iskemi-reperfüzyon böbrek modelinde, renal dokuya etkisinin histopatolojik olarak araştırılması da amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için toplam 16 adet, 2000-2600 gr, erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Çalışma için tavşanlar rastgele dört gruba ve her grupta 4 tavşan olacak şekilde randomize edildi (n = 4). Tüm tavşanların sağ böbreğine 30 dakikalık iskemi uygulaması ve sonrasında reperfüzyon yapıldı. Kontrol, oral everolimus, yalın stent uygulanan ve everolimus kaplı stent grupları oluşturuldu. İlaç grubunda, operasyon öncesi everolimus çözeltisi 1mg/kg dozunda oral olarak verildi. Oral everolimus tedavisi 3 gün, 1mg/kg dozunda uygulandı. Everolimus kaplı stent grubu için operasyon öncesi 3 Fr karbon kaplı double J stente everolimus kaplandı. Everolimus kaplama işlemi literature uygun şekilde yapıldı. Denekler 21 gün takip sonrası sakrifiye edildiler. Deneklerin sağ böbrek ve üreterleri eksize edilerek çıkarıldı. Normal olan sol böbrek ve üreterleri de eksize edildi ve çıkarıldı. Böbrek spesmenlerinde; renal hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, hücre vakuoler dejenerasyon, tübüler atrofi derecesi, tübüler dilatasyon durumu değerlendirildi. Üreter anastomoz hattındaki üreter fibrozis derecesi de benzer şekilde subjektif olarak skorlandı. Kan üre azotu ve kreatinin değişiklikleri açısından değerlendirme

yapıldı. Üreter anastomoz bölgesinden hidroksprolin düzeyinin ölçümü için doku örneği alındı.

Bulgular: Hem oral everolimus hem de everolimus kaplı stent gruplarında diğer gruplara göre daha az renal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, vakuolar dejenerasyon ve fibrozis vardı; ancak, farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Oral everolimus ve everolimus kaplı stent gruplarında kontrol grubuna göre daha az tübüler atrofi ve dilatasyon vardı; ancak fark önemsizdi. Everolimus kaplı stent grubu ise bu parametreler açısından kontrol grubuna benzerdi. Histopatolojik parametreler açısından diğer üç grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması, üç çalışma grubunun kontrol grubuna göre daha az renal inflamatuvar infiltrasyon, interstisyel ödem, vakuolar dejenerasyon, tübüler atrofi ve daha düşük üreteral fibroz skorlarına sahip olduğunu ortaya koydu. Bu grupların tübüler dilatasyon skorları kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak bu parametrelerden sadece üreteral fibroz skoru bu gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p: 0,010$). Tüm kan üre nitrojen ve kreatinin düzeylerinin, sakrifikasyon öncesi değerleri ile pre-operatif değerleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,014$ ve $p = 0,015$). Oral everolimus ve everolimus kaplı stent gruplarında ortalama hidroksprolin seviyeleri kontrol grubuna göre arttı. Kontrol ve everolimus kaplı stent gruplarının ortalama hidroksprolin düzeyleri karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P2: 0.480$) ($p < 0.05$).

Sonuç: Üreter fibrozis skoru kontrol grubuna kıyasla everolimus kaplı stent grubunda ve oral everolimus verilen grupta azaldı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada, sağ böbrekte renal hücre infiltrasyonu, vakouler dejenerasyon, interstisyel ödem parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diğer 3 denek grubunda azaldı. Hidroskiprolin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla artış gösterdi. Everolimusun üreter fibrozisini azaltması, darlıkların önlenebilmesi açısından faydalı olabilir. Daha fazla denek ile ileri çalışmalar, daha güçlü sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Darlık, Everolimus, İskemi, m-TOR, Reperfüzyon, Üreter

THE EFFECT OF EVEROLIMUS ON URETERAL ANASTOMOSIS AND RENAL ISCHEMIA REPERFUSION INJURY

ABSTRACT

Objective: Ureteral stricture is defined as narrowing of the ureter, which leads to functional impairment. Thirty-five percent of ureteral strictures are due to iatrogenic reasons. It is a significant source of morbidity in general urology as well as in the field of renal transplantation. Ureteral stenting is the most common procedure performed to prevent or treat ureteral strictures. Different types of stents were introduced to clinical practice to reduce stent-related morbidity. Anti-proliferative medication-coated stents are used for this purpose in different fields of medical practice. Everolimus is an mTOR inhibitor with potent immunosuppressive and anti-proliferative effects. This study aimed to analyze the anti-fibrotic effects of everolimus-coated stents in an experimental animal model of renal-ischemia-reperfusion and ureteral anastomosis. Also, the potential effects of these stents on renal ischemia-reperfusion injury were investigated.

Materials and Methods: Sixteen New Zealand rabbits weighing 2000-2600 gr were randomized into four groups: Control group, , standard stent group, everolimus-coated stent group. The right kidney was explored through a midline abdominal incision. All right kidneys were subject to 30-minute renal ischemia and subsequent reperfusion. The right middle ureter was transected and subsequently repaired by end-to-end anastomosis. Oral everolimus solution (1 mg/kg) was given to the rabbits in the oral everolimus group for three days. In the standard stent group, ureters were stented with a standard 3F ureteral stent after transection and before anastomosis. In the everolimus-coated stent group, an everolimus-coated stent was inserted before anastomosis. The coating procedure was performed as per the previously reported methods. All rabbits were followed for 21 days after the initial surgeries and sacrificed at the end of this period. Both kidneys and ureters of the subjects were resected en bloc for histopathological and biochemical analysis. The kidneys were examined regarding inflammatory infiltration, interstitial edema, vacuolar degeneration, tubular atrophy, and tubular dilatation. Ureteral fibrosis was graded

hydroxyproline levels were measured in the anastomosed ureter segments. Blood urea nitrogen and creatinine levels were analyzed both before the initial surgery and immediately before sacrifice.

Results: There was less renal inflammatory cell infiltration, interstitial edema, vacuolar degeneration, and fibrosis in both oral everolimus and everolimus-coated stent groups than the other groups; however, the differences were not statistically significant. There was less tubular atrophy and dilatation in the oral everolimus and everolimus-coated stent groups than the control group; however, the difference was insignificant. On the other hand, the everolimus-coated stent group was similar to the control group in terms of these parameters. Comparison of the other three groups with the control group regarding histopathological parameters revealed that three study groups had less renal inflammatory infiltration, interstitial edema, vacuolar degeneration, tubular atrophy, and lower ureteral fibrosis scores than the control group. The tubular dilatation scores of these groups were higher than the control group. However, among these parameters, only the ureteral fibrosis score was significantly lower in these groups than in the control group ($p=0,010$). All blood urea nitrogen and creatinine levels were significantly higher when the latter values were compared with their former counterparts ($p=0,014$ and $p=0,015$). The mean hydroxyproline levels increased in the oral everolimus and everolimus-coated stent groups compared to the control group. The mean hydroxyproline levels of the control and the everolimus-coated stent groups were compared, no statistically significant difference was found ($P2: 0.480$) ($p < 0.05$).

Conclusions: Since ureteral fibrosis scores were lower in the groups, including oral everolimus administration or everolimus-coated stent insertion than the other groups, we conclude that everolimus has the potential to prevent ureteral strictures. However, further studies conducted with larger samples are needed for confirmation of our findings.

Keywords: Everolimus, Ureter, Stricture, Ischemia, Reperfusion, mTOR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üreteral striktürler fonksiyonel obstrüksiyona neden olan üreter daralmaları olarak tanımlanmaktadır [1]. Üreter darlıkları, iyi huylu (benign) ve kötü huylu (maling) olarak sınıflandırılmaktadırlar. Benign üreter darlıkları; enfeksiyon, travma, taşlar ve iyatrojenik yaralanmalara bağlı olarak oluşabilmektedir. Radyoterapiye bağlı gelişen fibrozis ya da idiopatik retroperitoneal fibrozis de benign üreter darlıkları içerisinde sınıflandırılmaktadır. Maling üreter darlıkları ise; primer üreter tümörlerine, sekonder tümöral invazyon ya da tümör basısına bağlı gelişebilmektedir. Renal transplantasyon ve üriner diversiyon operasyonları gibi özel operasyonlar sonrasında da üreter darlıkları oluşabilmektedir [2]. Transplante böbrek ureterinin darlığı, transplante böbrek alıcılarının yaklaşık % 3'ünde görülür. Transplantasyon sonrası oluşan üreteral darlıklarda donörlerin özellikleri önemlidir. İleri yaş ve çoklu komorbiditesi olan marjinal donörlerden alınan böbreklerde, üreteral darlık oluşma riski yüksektir. Ek olarak; gecikmiş greft fonksiyonu, çoklu renal arterlerin varlığı ve böbreği transplante ederken oluşan doğrudan yaralanmalar da üreter darlığının oluşma riskini artırabilir [3]. Klinik görünüm, hidronefrozun eşlik ettiği artmış serum kreatinin ile tipiktir. Bu durumu yönetmek için birkaç açık ve endoskopik teknik tanımlanmış olmasına rağmen, üreteral darlıklar hala kısa ve uzun dönemde greft kaybını önemli ölçüde arttırmaktadır.

Üreteral obstrüksiyon sonrası artan hidrostatik kuvvetler ve oksidatif stress nedeniyle etkilenen böbrekte değişiklikler deneysel modellerde gösterildi. Hidronefroz ile doku büyüme faktörü- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 'in üretiminin 20 kat arttığı görüldü. TGF- $\beta 1$ in artışı sonrasında zincirleme olarak inflamasyon, fibrozis, atrofi ve nefron kaybı olduğu raporlandı. Kollajen sentezinden birkaç sitokin sorumludur. TGF- $\beta 1$ bu süreçte kritik role sahip bir sitokindir [4]. Doku yaralanmasına normal cevap olarak ekstraselüler-matriks (ECM) birikmesinin yanında patolojik fibroziside düzenlemektedir. TGF $\beta 1$ 'in aşırı üretimi, fibröz dokunun kontrolsüz birikmesine yol açabilir [5]. MMP-1 (matriks metalloproteinaz-1)'ler, MMP enzimleri içinde tip I ve tip III kolajenleri yıkma kapasitesiyle öne çıkmaktadırlar [6]. Bu nedenle, TGF $\beta 1$ fibrotik faktör iken MMP-1 antifibrotik faktör olarak bilinir. Üretral darlıklarda kollajen birikim mekanizması halen belirsizdir. Ancak, m-TOR inhibitörlerinden

rapamisinin üretral darlık oluşumunu engelleyebileceği bir çalışmada gösterildi [7]. Yakın zamanda yapılmış birkaç çalışmada, rapamisin sıçanlarda TGFβ1 ekspresyonunu azaltarak renal fibrozisi hafifletti, aynı zamanda da karaciğer fibrozisini azalttı [8, 9]. Ayrıca farklı çalışmalarda rapamisinin fibroblastlarda MMP ekspresyonunu düzenleyebildiği belirtildi [10]. Rapamisinin üretral darlıklarda MMP ekspresyonunu arttırdığı ancak TGFβ1 ekspresyonu üzerine doğrudan bir etkisi olmadığı görüldü [5].

Üreter darlıkları; oluşturdukları böbrek hasarı, nefron kaybı, enfeksiyon ve enfeksiyona yatkınlık sonucunda böbrek yetmezliği oluşturabilirler [11]. Üreter darlıkları, oluşturdukları böbrek yetmezliği tablosuyla belirgin morbidite ve mortalite nedenleridir.

Böbrek yetmezliği kronik ve akut olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut böbrek yetmezliği (ABY), saatler veya günler içerisinde ani olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma ve takibinde nitrojenöz maddelerin vücutta birikmesi ile oluşan bir durumdur. Böbrek yetmezliğinin şiddetine ve süresine bağlı olarak; metabolik asidoz, su ve elektrolit dengesinin bozulması gibi metabolik bozukluklar da tabloya eklenebilir [12]. ABY gelişiminde; ileri yaş, kronik hastalık öyküsü (kardiyovasküler ve pulmoner yetmezlik, neoplastik hastalıklar, siroz vb.), postoperatif dönem, solid organ transplantasyonu, sepsis ve nefrotoksik ajanlara maruziyet gibi risk faktörleri rol oynamaktadır [13]. Özellikle hastane kaynaklı gelişen ABY’de sepsis, en önemli risk faktörü olup yaklaşık %48 oranında etyolojide rol oynamaktadır [14]. Yine nefrotoksik ajanlar (aminoglikozitler, radyokontrast ajanlar, anjiyotensin dönüştürü enzim inhibitörleri (ACE), non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar), yapılan bütün analizlerde ABY gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak bulundu [13]. Özellikle diyabet tanısı olan hastalar, radyokontrast maddelere karşı toksik reaksiyon geliştirme konusunda daha riskli bir grubu oluşturmaktadırlar [15]. Kronik böbrek yetmezliği (KBY); diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklara bağlı olarak kronik zeminde oluşmaktadır. Ülkemizdeki etyolojik faktörlerde, benzer faktörlerdir. Bu etyolojik faktörlere bağlı olarak, KBY hastalarında mortalite oranları artmıştır. Mortalitenin yüksek olması; hastaların ileri yaşına, yetersiz beslenmesine ve eşlik eden komorbid hastalıklarına (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon ve maligniteler) bağlıdır [11]. Türkiye’de yapılan çalışmalar sonucunda,

hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında kardiyovasküler nedenler, serebrovasküler olaylar ve enfeksiyon; mortalite ve morbiditeden sorumlu 3 ana etken olarak karşımıza çıkmaktadır [11].

Geçici veya kronik stent uygulamaları, üreter darlıklarını engellemek için en çok kullanılan müdahale yöntemleridir [16]. Ancak, üreteral stentler kendi morbiditelerini; biofilm oluşumu gibi enfeksiyöz nedenler ve oluşturdıkları ürotelyal hiperplastik reaksiyonlar ile beraberinde taşırlar. Ayrıca ürotelyal hücreler üreteral stenti infiltre edip tıkayabilirler [17]. Bu nedenle; üreteral stentler ile oluşabilecek morbiditeyi azaltmak için çeşitli özelliklerde stent üretme fikirleri oluştu. İlaç kaplı stentler ilk olarak kardiyovasküler stentlerde uygulandı ve damarsal iyileşme açısından fayda sağladığı gösterildi [18]. Biyolojik olarak uyumlu stentlere anti-proliferatif ilaçları yükleme ve bu ilaç kaplı stentler ile proliferatif sorunlarla mücadele etkileyici bir fikir olarak kabul gördü.

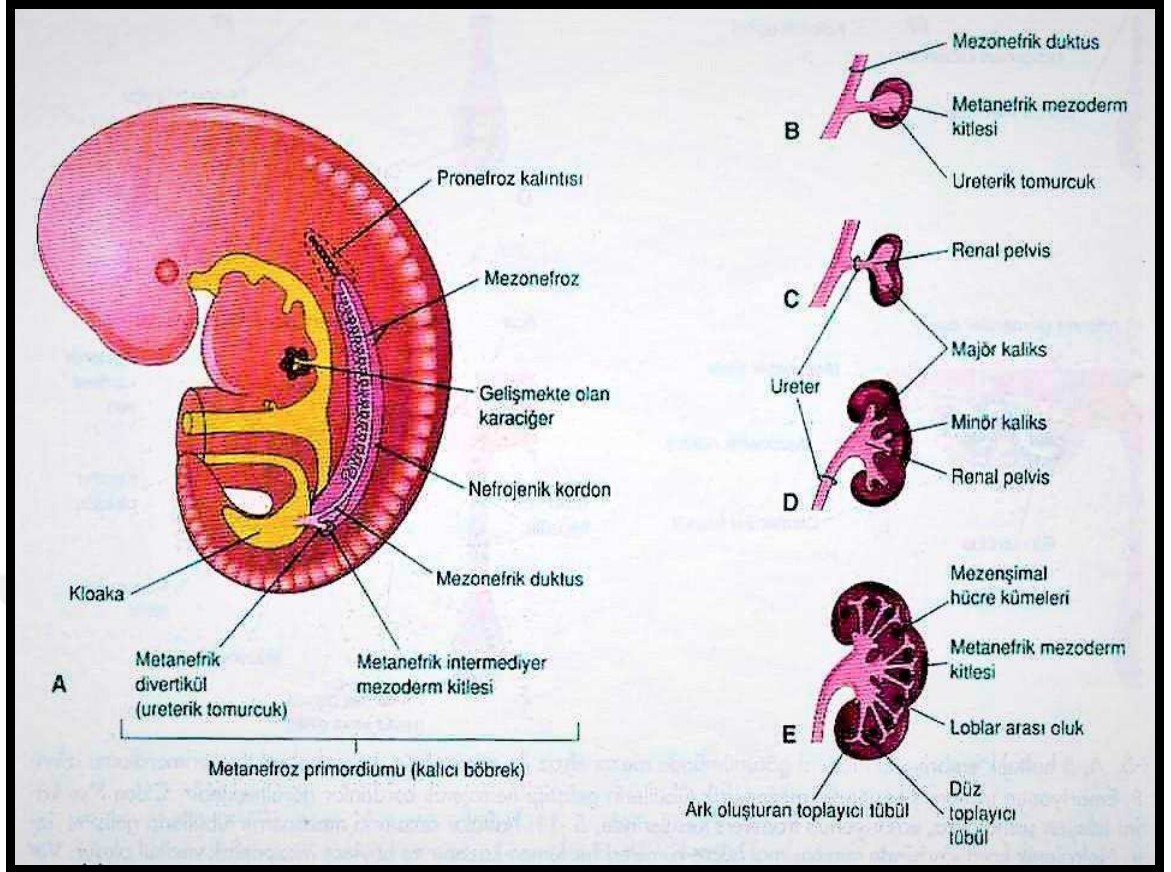
Sirolimus ve everolimus gibi m-TOR inhibitörleri, potent immun süpresif ve anti-proliferatif maddelerdir. Bu maddeler intrasitoplazmik mTOR enzim kompleksini inhibe ederler. Bu enzim kompleksi, lenfositleri ve diğer immun hücreleri düzenler. Sirolimusun, hayvan modellerinde yeni damar oluşumlarını azalttığı görülmüştür [19]. Bu etkilerine ek olarak, fibroblast ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği bir çalışmada gösterildi [20]. Bu sonuçlar dikkate alınarak, bu çalışmada; m-TOR inhibitörlerinin, üreteral dokuda iyileşme sonucu oluşabilecek hiperplastik proliferasyonu ve oluşacak fibrotic dokuyu azaltabileceği hipotezinin hayvan deneyi ile araştırılması amaçlanmıştır. Deney modeli olarak, üreterini diseke ettiğimiz ve everolimus ile kapladığımız 3 Fr lik double J stent kullanarak üreter anastomozu yaptığımız tavşan modeli seçildi. Azalan fibrotik doku oluşumu ile üreter darlıklarının azaltılabileceği ve hatta engellenebileceği düşünüldü. Ek olarak; bu çalışmamızda, everolimusun, oluşturulan renal iskemi-reperfüzyon böbrek modelinde, renal histopatolojik etkisinin de araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENİTOÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Genitoüriner organlar nefrojenik mezoderm ve kloaka'dan köken alırlar. Nefrojenik mezoderm, gelişimin 3.haftasından sonra ara mezodermden kaynaklanır. Ara mezoderm, embriyonun dorsal duvarı boyunca uzanmaktadır [21]. Ara mezoderm, 3. haftada horizontal planda, embriyonun katlanması sırasında, servikal bölgeden ventrale göç eder. Bu göç ile somitlerle olan bağlantısını koparır. 4. haftada mezoderm, gövde bölgesinde primitif aortanın her bir kenarında bir çift longitudinal kabartı oluşturur. Bu kabartılar; ürogenital kabartı, ürogenital krest olarak adlandırılır. Ürogenital kabartı, genitoüriner sistemi oluşturmak için; genital kabartı ve nefrojenik kord olarak ikiye ayrılır [21]. Genitoüriner sistem 3 farklı yapının sırayla gelişmesiyle oluşur. Bu yapılar sırasıyla pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olarak oluşmaktadırlar [22]. Pronefroz ilkel bir yapıdır. İşlevsizdir ve tamamen geriler. Mezonefroz kısa bir süre için fonksiyoneldir ve mezonefrik (Wolffian) kanal olarak kalır. Metanefroz ise kalıcı böbreği oluşturur. Metanefroz, nefrojenik kordun kaudal kısmından türetilen, mezonefrik kanalın bir büyümesi olan, üterik tomurcuk ve metanefrik mezodermden gelişir [23]. Çeşitli embriyonik dokular, mezonefrik kanal, üreter tomurcuğu ve metanefrik blastema arasındaki karmaşık organize etkileşimler, idrar yolunun doğru gelişimini sağlar [24].

Pronefroz, insandaki ilk nefrik evre olarak bilinir. Primitif vertebranın matur yapısına karşılık gelmektedir. Pronefronlar, 4. haftada servikal bölgede gelişmeye başlarlar. 4. Somitten 14. Somite kadar uzanmaktadırlar. 6 ile 10 çift arasında değişen sayılarda tübül içermektedirler. Bu tübül çiftleri, aynı seviyede oluşmuş olan bir çift primer kanala açılırlar. Bu kanallar kaudal olarak uzanarak kloakaya ulaşırlar ve kloakaya dökülürler. Nefrojenik kordun servikal bölgesinde, kloaka ile uzamadan ve kaynaşmadan önce pronefrik kanallar gelişir. Pronefrik kanalların komşuluğunda, ara mezoderm, 25. günde gerileyecek olan pronefron olarak bilinen, fonksiyonel olmayan nefron birimleri oluşturmak için yoğunlaşacaktır [24]. Pronefron yapısı embriyonun 4. haftasında kaybolur [25].

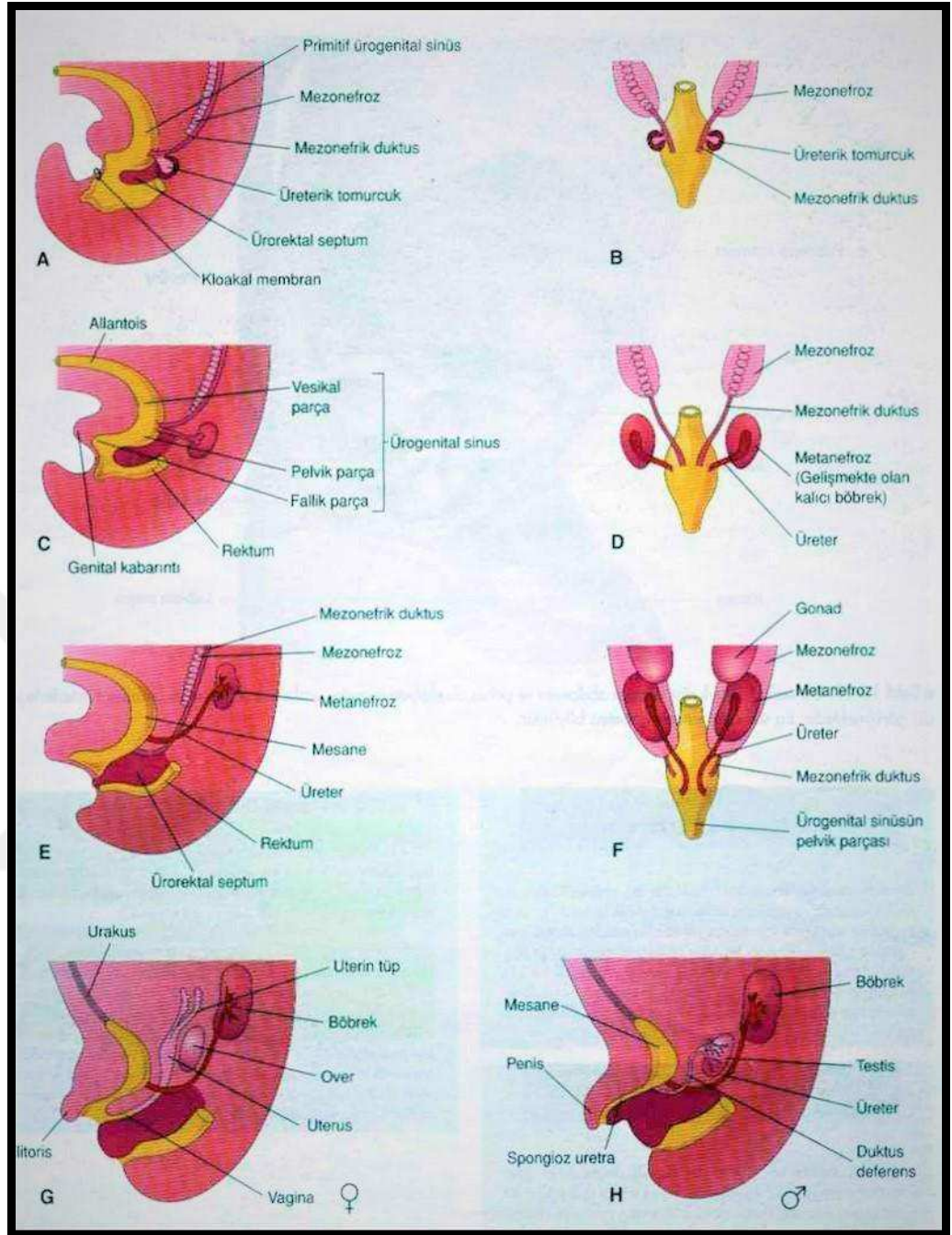


Şekil 1: Kalıcı böbreğin primer yapısı olan mezonefrozun gelişimi, A: 5 haftalık embriyonun lateral görüntüsü, metanefrozun primer yapısı, B, C, D, E: Metanefrik divertikülün veya üreter tomurcuğunun gelişimindeki ardışık aşamalar (5-8.haftalar). Üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplama tübüllerinin gelişimini bu görselden takip edebilirsiniz [26].

Mezonefroz ise erken embriyonik hayatta (4-8. haftalar arasında) ana salgı organı olarak görev yapar. Oldukça yavaş dejenere olur. Erkek üreme sistemiyle ilişkili bir yapıdır. Mezonefrik tübüller ara mezodermden oluşurlar. Bu tübüller karşı yöne uzanır ve en yakın primer nefrik kanal ile bağlantı kurar, kaudal yönde gelişir ve kloaka'ya katılırlar. Bu primer nefrik kanal mezonefrik kanal olarak da adlandırılmaktadır. Bağlantı sağlayan primordial tübüller, gelişip uzayarak S şekiline kavuşur. Bu uzamayı takiben, dallanma artışı ile damarsal yapılarla bağlantı yüzeyinin artması sonucu mezonefrik tübüller zengin damar ağıyla yakın ilişkide bulunurlar [25]. Mezonefrik tübüllerin tümü ve mezonefrik kanal, dişi fetusta var olmayı sürdürmezler ve kaybolurlar. Erkek fetüste mezonefrik tübüller genital organların bir parçası olurlar. Mezonefrik tübüller; epididim, vas deferens, seminal

veziküller ve ejakülatuar kanal şeklinde devam eder ve gelişirler [24]. Böbreklerin kanal yapıları olan toplayıcı tübüller, kaliksler, renal pelvis ve üreterler, üreterik tomurcuktan gelişirler [27]. Bu aşamaların sonunda mezonefroz yapısı 8. haftada en büyük boyutuna ulaşır [25]. Gelişimin altıncı ve onuncu haftası arasında amniyona küçük miktarlarda sıvı salgılayabilen yaklaşık yirmi nefron oluşur [24].

Nefrik sistem gelişiminin son aşaması, metanefroz fazıdır. Metanefroz fazı, ara mezoderm ve mezonefrik kanallardan köken alır. Gelişme 5-6 mm lik embriyo boyutundaki dönemde, mezonefrik kanaldan tomurcuk benzeri yapılar şeklinde başlar ve kloaka ile kaynaşır. Bu kaynaşma sonucunda sakral ara mezoderm, metanefrik blastema olarak bilinen bir agregat oluşturur [24]. Metanefrik böbrek, beşinci haftada gelişmeye başlar ve kalıcı böbrekleri oluşturmak için farklılaşmaya devam eder [24]. Altıncı haftada, üreter tomurcuğu dallanma oluşumlarını başlatır. Bu dallanma kaskatıyla, toplama tübülleri ve temel böbrek yapısı oluşmaya başlar. İlk dallanma altıncı haftada oluşur. Böbrek pelvisiyle beraber böbreğin kraniyal ve kaudal lobları da oluşur. Bu oluşum kaskatı 32. Haftaya kadar devam eder. 1 ile 3 milyon arasında toplayıcı tübül oluşur [24]. Toplayıcı tübüller, uçlarında bulunan blastemal yapıları nefrik veziküller oluşturmak için indüklemeye başladığında fonksiyonel nefronlar oluşmaya başlar [24]. Nefrik veziküller sonrasında S- şeklindeki bowman kapsülü, proksimal ve distal tübüller ve henle halkasından oluşan nefrik tübüllere dönüşürler. S şeklindeki bowman kapsülünü kaplayan podositler vasküler endotelial büyüme faktörü salgılayarak endotel hücrelerini toplarlar ve vasküler yapı oluştururlar. Glomerulusun afferent ve efferent arteriolleri oluşur. Podosit hücre öncülleri ile endotel hücrelerin teması, glomeruler bazal membranı oluşturur. Bazal membran aynı zamanda podositlerin farklılaşmasında uyarır. Distal nefrik tübül ucu ve distal kıvrımlı tübül, toplayıcı kanal ile birleşerek idrar tübülünü oluşturur. Erken dönemde embriyonun sakral bölgesinde bulunan böbrekler, 6-9. Haftalar sırasında bel seviyesine yükselir.



Şekil 2: Ürogenital sistemin gelişim aşamaları, mezonefroz ve metanefrozun gelişim aşamaları [26].

Mesane gelişimi 4. haftada, ürogenital septumun kloakayı ikiye bölmesiyle başlar. Kloaka; posteriordan rektum, anteriordan ise ürogenital sinüs olarak ikiye bölünür. Ürogenital sinüsün alt ucu üreteri oluşturur. Bu uç aynı zamanda büyümeye devam ederek mesaneyide oluşturur. Mezonefrik kanal, kloaka ile birleşir. Sonrasında bu kanalın bir kısmı mesanenin posterior duvarına katılır [24].

Embriyonik üreter, üreter tomurcuğundan gelişir ve mezonefrik kanalın dışı doğru büyümektedir [25]. Mezonefrik kanaldan bir büyümeye olmasına rağmen, mesaneye ayrı yerden açılır [24]. Böbrekler yükselir, üreterler uzar ve mesaneye üst bölgesinden açılırlar. Mezonefrik kanalların kökleri ise mesanenin alt bölgesine ilerleyerek birleşirler. Bu birleşim ile mesanenin trigon bölgesi oluşur. Trigon bölgesindeki mezodermal hücre yapısı yerini ürogenital sinüsten gelen endodermal hücrelere bırakır ve mesane gelişimi tamamlanır [24]. Özetle mesane, ürogenital sinüsün üst son ucundan gelişir. Allantois ile devam eder ve endoderm ile kaplanır. Allantois daha sonra dejenere olur ve urakus (medial umbilikal ligament)'u oluşturur. Mesane çevresinde bulunan düz kas ve bağ doku komşu splanik mezoderminden oluşur. İlk trimesterlerin sonlarına doğru idrar oluşumu başlar. Pelviste gelişen böbrekler 9. haftada T12-L3 vertebra aralığındaki normal anatomik pozisyonlarına ulaşırlar [23].

2.2. İNSAN ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

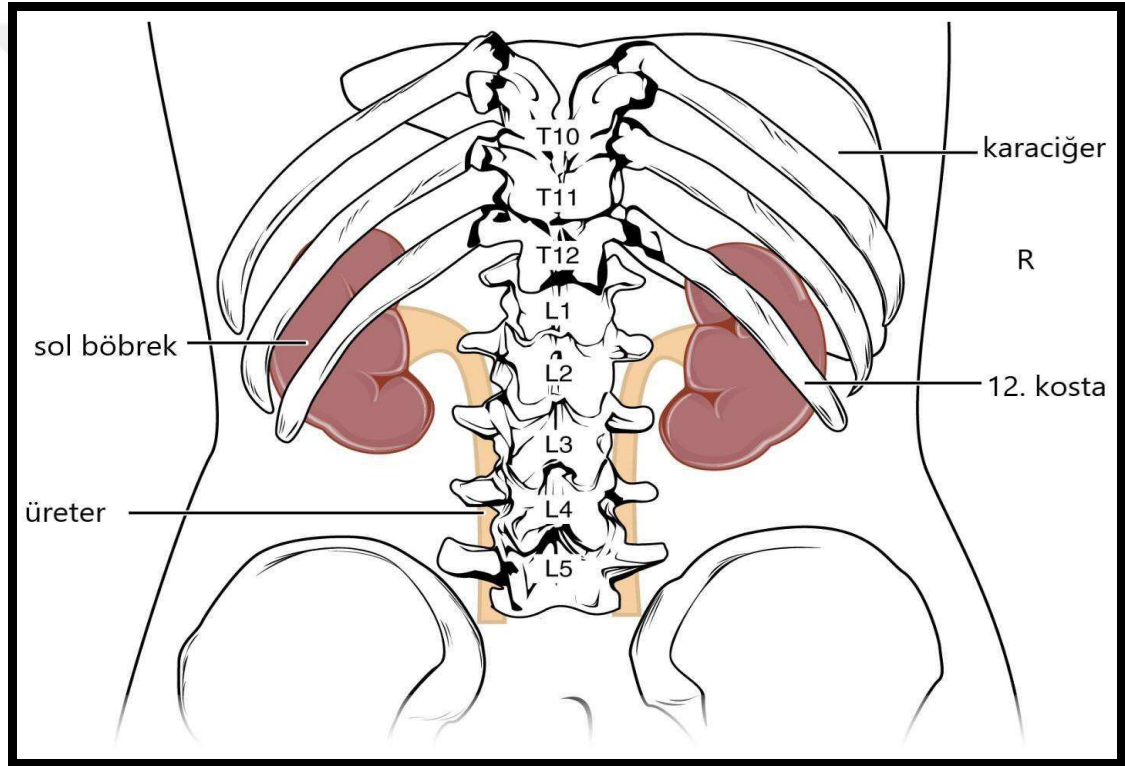
2.2.1. Böbrekler

2.2.1.1. Dış Anatomi:

Böbrekler, parietal periton ve arka karın duvarı arasındaki retroperitoneal boşlukta paravertebral yerleşimlidirler. Bu boşlukta kas, yağ ve kostalarla iyi korunan bölgede, omurganın her iki tarafında bulunurlar [28]. Boyutları 12-13 cm uzunluk, 6-7 cm en ve 2,5-3 cm derinliktedir. Erkeklerde ki böbrek boyutu kadınlardakine oranla biraz daha büyüktür. Böbrekler istirahat halinde kardiyak outputun %25' ini almaktadırlar. Bu nedenle vaskülarizasyonu iyi olan bir organdır [28]. Sol böbrek yaklaşık olarak T12-L3 vertebra aralığında bulunurken, sağ böbrek karaciğerin sağ lobunun büyük olması ve basısı nedeniyle 1-2 cm daha aşağı konumdadır. Böbreklerin üst polleri 11. ve 12. kostaların altındadır ve bu şekilde korunmaktadırlar (Şekil 3). Böbrekler erkeklerde yaklaşık 125-175 gram aralığında iken, kadınlarda ise 115-155 gram arasında değişen ağırlıktadırlar. Sağ böbrek üstte sürrenal bez, üst ve önde karaciğer, hilus seviyesinde duodenum, altta ve lateral kenarda kolon ile komşudur. Sol böbrek ise üstte sürrenal bez, önde mide, dalak, pankreas, jejunum ve inen kolon ile komşudur. Her iki böbrek posteriorda diafragma,

kuadratus lumborum ve psoas kaslarına yaslanır. Böbreklerin medial kenarlarında renal hilusları bulunur. Renal hilus; renal arter, renal ven, renal pelvis, üreter, lenfatiklerin ve sinirlerin geçtiği bölgedir [29]. Böbrekler; yoğun, düzensiz bağ dokusundan oluşan, koruyucu lifli bir kapsülle kaplıdır. Bu kapsül; böbrek yağ yastığı veya perirenal yağ dokusu adı da verilen ve sert bir böbrek fasyası ile kaplanan şok emici bir yağ dokusu tarafından çevrelenmiştir. [28].

Her böbreğin üst bölümünde böbrek üstü bezi olarak ta bilinen adrenal bezler vardır. Adrenal korteks, sodyum reabsorpsiyonunu sağlamak amaçlı aldosteron hormonu üretimi sağlar ve doğrudan böbrek fonksiyonlarına katkı sağlar [28].

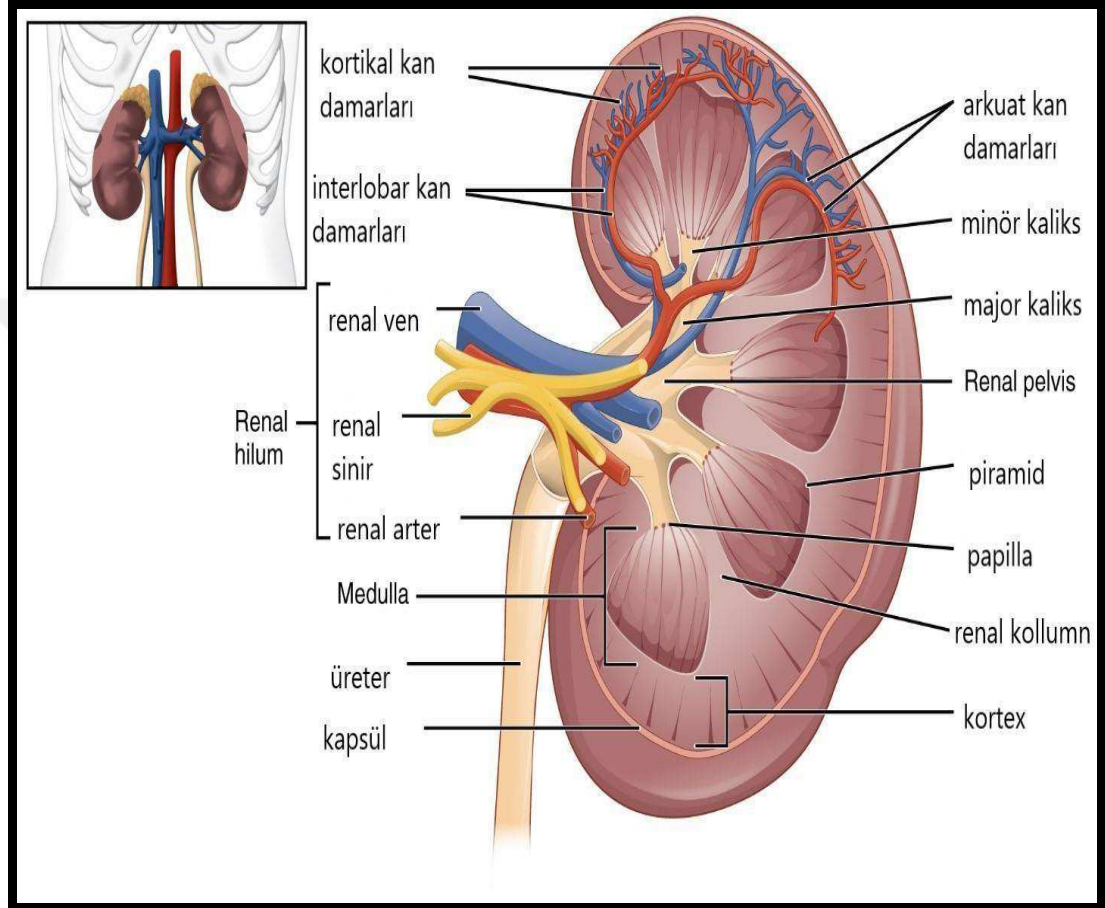


Şekil 3: Kostalar ve böbreklerin anatomik pozisyonu [28].

2.2.1.2. İç Anatomi:

Böbreğin önden alınan kesitinde; dış kısımda korteks, iç kısımda ise medulla bulunmaktadır (Şekil 4). Renal kollumlar; medulla, renal piramitler ve renal papillaların en karakteristik özelliklerini ayırmak için, medulla boyunca korteksten aşağıya doğru uzanan bağ dokusu uzantılarıdır. Papillalar; nefronlar tarafından

üretileen idrarı, boşaltım için böbreğin kalikslerine taşıyan toplayıcı kanallardır. Renal kollumlar, böbreği 6-8 loba ayırır. Kortekse giren ve çıkan damarlar için destekleyici bir çerçeve sağlar. Piramitler ve böbrek sütunları böbrek loblarını oluştururlar [28].



Şekil 4: Sol böbreğin iç anatomik görüntüsü [28].

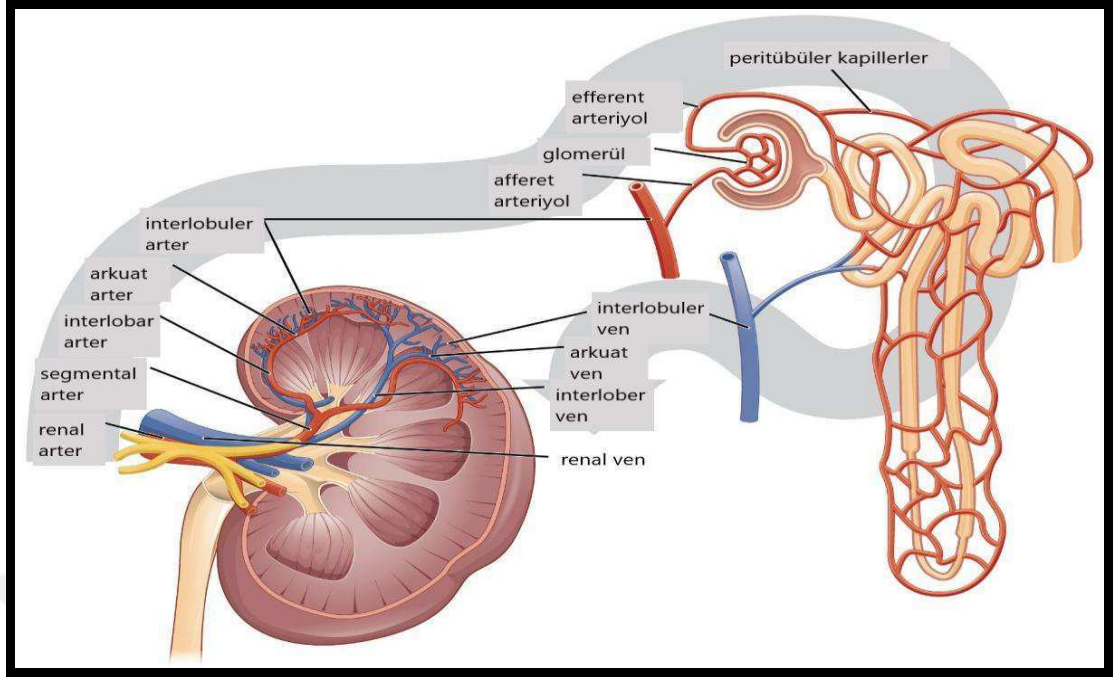
2.2.1.2.1. Renal Hilum:

Renal hilum; damarların, sinirlerin, lenfatiklerin ve üreterlerin böbreklere giriş ve çıkış bölgesidir. Böbrek pelvisi; böbrekteki majör ve minör kalikslerden oluşup, hilum bölgesinden çıkarak üreter şeklinde devam eder. Böbrek pelvisindeki düz kaslar, peristaltizim yoluyla idrarı üretere aktarır. Renal arterler; doğrudan inen aorttan oluşurken, renal venler, kanı doğrudan inferior vena kavaya geri döndürürler. Arter, ven ve renal pelvis, anterior-posterior sırada düzenlenmiştir [28].

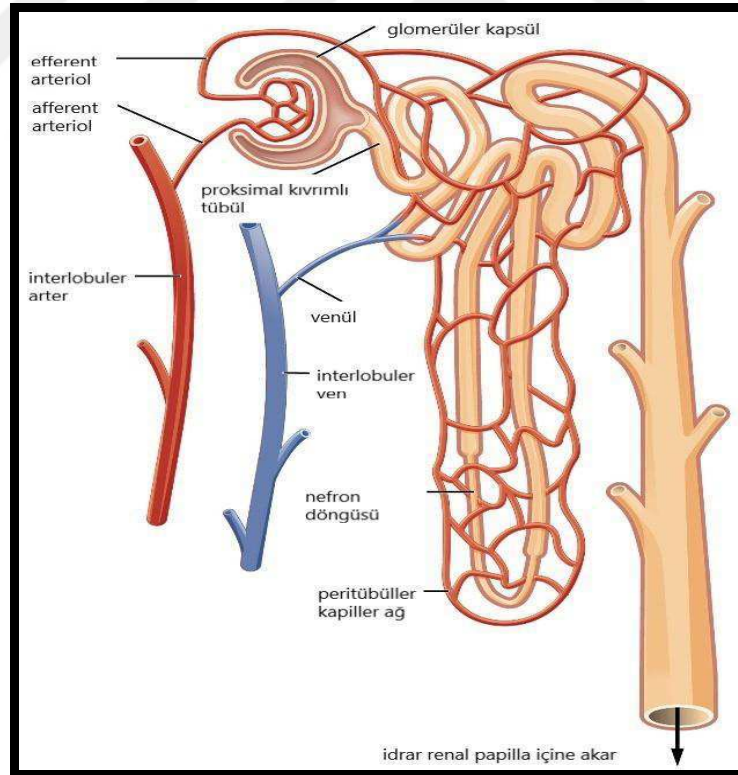
2.2.1.2.2. Nefronlar ve Damarlar:

Renal arter ilk olarak segmental arterlere ayrılır, sonrasında kortekse ulaşmak için renal kollumlardan geçen interlobar arterleri oluşturur, bu nedenle daha fazla dallanır (Şekil 5). İnterlobar arterler; sırasıyla arkuat arterlere, kortikal radial arterlerine ve daha sonra afferent arteriole dönüşür. Aferent arterioller her böbrekte yaklaşık 1,3 milyon nefronu besler [28]. Nefronlar böbreğin fonksiyonel birimleridir; kanı temizler ve dolaşımın bileşenlerini dengeler.

Afferent arterioller, çapı yaklaşık 200 µm olan, glomerulus olarak adlandırılan yüksek basınçlı kapiller yumağı oluştururlar. Nefronun bu kapiller yumağı çevreleyen proksimal ucuna bowman kapsülü adı verilir. Sonrasında tübüller sistem; proksimal parça, inen ve çıkan tübüller sistem ve distal parça olarak adlandırılır. Glomerulus ve Bowman kapsülü birlikte renal korpusu oluştururlar. Glomerüler kılcal damarlar, parçacık büyüklüğüne göre kanı filtrelerler. Renal korpus'dan afferent arterioller ile gelen kan, glomeruler yumaktan geçip ikinci arterioler yapıları ve sonrasında efferent arterioler yapıyı oluşturur ve bowman kapsülünden çıkarlar (Şekil 6) [28]. Tübüler sistem etrafını saran ve değiş-tokuş işlemini gerçekleştiren damarsal yapılar, interlobüler venler olarak devam eder ve venöz sisteme kanı ulaştırırlar. Venöz sisteme dönüş öncesinde oluşan damarsal yapılar; peritübüler kılcal damarlar ve vasa recta etrafında oluşan bir kılcal venöz ağ yapısıdır. Glomerüler filtrat nefron boyunca ilerledikçe, bu kılcal ağlar çözünen maddelerin ve suyun çoğunu geri kazanır ve bunları dolaşıma geri döndürürler. Bir kılcal damar yatağının (glomerulus), ikinci bir kılcal damar yatağını oluşturan bir sisteme açılması, bir portal sistemi tanımlar. Bu sistem, birinci ve ikinci kılcal yataklar arasında bir arteriyolün bulunduğu tek portal sistemdir. (Vücuttaki örnek Portal sistemler; hipotalamusu, ön hipofiz ile sindirim organlarının kan damarlarını karaciğere bağlayan sistemler) [28].



Şekil 5: Böbrekteki Kan Akışı Görseli [28].



Şekil 6: Nefronda Kan Akışı [28].

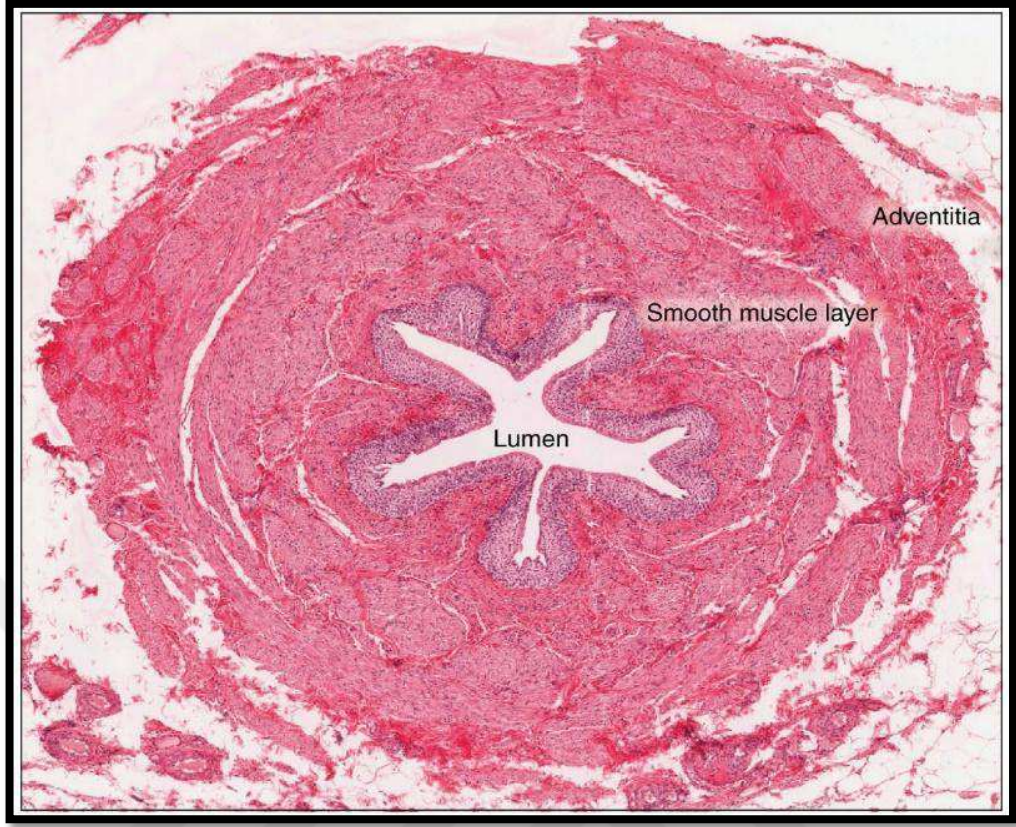
2.2.1.2.3. Korteks:

Disseke edilmiş bir böbrekte, korteksi tanımlamak kolaydır. Böbreğin geri kalanına kıyasla daha açık renkte görünür. Tüm renal korpuslar, proksimal kıvrık tübüller (PKT'ler) ve distal kıvrık tübüller kortekste bulunurlar. Bazı nefronlar, korteksin ötesine geçmeyen kısa bir henle döngüsüne sahiptirler. Bu nefronlara kortikal nefron denir. Nefronların yaklaşık yüzde 15'inde, medullada derinlemesine uzanan ve jukstamedüller nefronlar olarak adlandırılan uzun henle halkaları vardır [28].

2.2.1.2.4. Üreter Anatomisi:

Üreterler makroskopik olarak değerlendirildiğinde; yetişkinlerde ortalama 30 cm boyutunda, boy ile ilişkili olarak daha uzun veya kısa olabilmektedir [25]. İç mukoza transizyonel epitelyum ve koruyucu mukus salgılayan dağınık kadeh hücreleri ile kaplıdır (şekil 7). Üreterin kas tabakası, idrarı mesaneye taşımak için peristaltik kasılmaları oluşturan longitudinal ve dairesel kaslardan oluşur [30].

Üreterler, renal pelvisten başlayıp mesaneye uzanmaktadır. Çeşitli noktalarda darlıklar görülebilmektedir. Distal darlıklar çoğu zaman taşların geçişini kısıtlayan, renal kolik oluşumunu arttıran darlıklardır. İliak damarları çaprazlamasını takiben mesaneye giriş yapmaktadırlar [25]. Yukarıdan aşağıya psoas kası üzerinde uzanan üreterler, sakroiliak eklemin medialinden ve iskium omurga kemiğinin lateralinden geçerek mesaneyi penetre etmek için mediale geçerler. Kadınlarda uterus arterler, üreterin jukstavezikal bölümü ile yakın ilişkidirler. Etrafında bulunan kollajen ve yağdan oluşan tabaka, parietal periton ve posterior karın duvarı arasında üreterleri korumaya ve sabit tutmaya yardımcı olur. Üreterler posterior periton ile çevrilidirler. Distal jukstavezikal parçası retroperitoneal yağ dokusuna gömülüdür [25].



Şekil 7: Üreter kesiti mikroskopik görüntü (LM × 128) [30].

2.3. TAVŞAN ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Tavşanlar Lagomorpha sınıfında yer alan memeli hayvalardır. Kesici dişlerinin olmasından dolayı Rodentia (kemiriciler) sınıfında yer alırlar. Herbivor hayvanlardır. Karnivorlar tarafından avlanmaları nedeniyle, tehlikelere hızlı yanıt verebilmeleri için anatomik adaptasyon sağlamışlardır.

Üriner sistemleri diğer memelilere benzerdir. Tavşanlar tek kutuplu böbreklere sahiptir. Sadece bir papilla ve bir kaliks üretere girer. Memelilerin çoğunda böbrekler multipapillattır. Üst üriner sistem; böbrekler ve üreterlerden oluşur. Sağlıklı bir tavşanın böbrekleri yağ dokusu ile çevrilidir. Tavşanın üriner sisteminin çoğunu palpe etmek mümkündür. Her iki böbrek de karın içinde serbestçe hareket edebilir. Dikkatli ve nazıkçe yapılan palpasyonla; renal pelvis, renal arter, renal ven ve üreterler hissedilebilir [31].

Üreterler, böbrekleri mesaneye bağlayan tüp formunda yapılardır. Alt üriner sistem mesane ve üretradan oluşur. Üretra, mesaneyi vücudun dışına bağlar ve

idrarın atılımını sağlar. Sağ böbreğin daha kranial yerleşimlidir. Tavşan böbreği daha primitif yapıya sahiptir. Böbrek lobları birleştiğinden kalix yapısı oluşmaz. İdrar oluşuktan sonra direkt pelvis renalis ve sonrasında üretere dökülür. Tavşan böbreği diğer memeli böbreklerinden farklı fonksiyonel yapıya sahiptir. Bir kısım glomerüller inaktiftir. Hidrasyon artışı ile inaktif glomerüller aktifleşerek diürezi arttırırlar [32]. Tavşan böbrekleri kalsiyum atılımında önemli rol üstlenirler. Tavşanların çoğu, diyet kalsiyumunu pasif olarak emer ve daha sonra böbrekler yoluyla yaklaşık % 50'si atılır. Dışkı yoluyla da yaklaşık %2 si atılır. Bu nedenle normal tavşan idrarı yoğun ve bulanıktır.

Kan üre azotu (BUN), memelilerde böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Üre, memelilerin karaciğerinde oluşan ve böbrekler tarafından atılan protein katabolizmasının temel son ürünüdür. Tavşan BUN'u, öğleden sonra ve akşam erken saatlerde zirve değerlere ulaşan bir dalgalanma durumuna sahiptir. Bu dalgalanmanın, sekotrofların yutulması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. BUN'da ki azalmaya anabolik steroidler, azalan protein alımı (örn. Anoreksiya, sekotrofların kesilmesi) ve ciddi hepatik yetmezlik neden olabilir. Artan BUN, çeşitli renal perfüzyon veya fonksiyon problemlerinin ve / veya artmış protein katabolizmasının (örn. Yüksek proteinli diyetler, kuvvetli egzersiz) göstergesi olabilir. BUN'da böbrek fonksiyonuna göre artışlar prerenal, renal ve postrenal nedenlere ayrılırlar. Prerenal duruma göre BUN'da bir yükselme olması, böbrek kan akışında azalma ve buna bağlı glomerüler filtrasyonu azaltan faktörlere bağlı olabilir (örn: dehidrasyon). Renal nedenlere bağlı olarak BUN yüksekliği, nefronların %50-%70 oranında hasara uğradığını gösterir. Postrenal nedenli BUN yüksekliği; üriner yolda obstrüksiyon, renal ve üreteral taş, neoplazi ve üriner sistemin perforasyonu ile ilişkilidir [31]. Tablo 1'de tavşan için kan üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor değerlerinin normal değer aralıkları gösterilmiştir [31].

Tablo 1: Tavşanlar için kan üre, kreatinin, kalsiyum ve fosfor parametreleri için normal referans aralıkları [31].

Tavşanlar için normal kan değer aralıkları		
Parametre	Referans aralığı	Referans aralığı
üre	28.3-47.9 mg/dL	10.1-17.1 mmol/L
kreatinin	0.8-1.9 mg/dL	74-171 µmol/L
kalsiyum	8.8-15.6 mg/dL	2.2-3.9 mmol/L
fosfor	3.1-6.8 mg/dL	1.0-2.2 mmol/L

Bir deney modelinden insana, normal ve patolojik biyolojinin ekstrapolasyonları yapıldığında; yalnızca anatomi, fizyoloji ve biyokimyadaki tutarsızlıklar sıralandığında ve deneysel tasarımlarda ki bu tutarsızlıklar değerlendirilip eksik ve fazla yönleri çıkarıldığında, bu ekstrapolasyonlar tavşanlardan insana güvenli bir şekilde yapılır. Memeliler arasında idrar yollarının karşılaştırılması yapıldığında, idrar yollarının anatomisi, memeliler arasında dikkate değer bir uyum gösterir. Bu durum, doku düzeyindeki histolojik karşılaştırmalarda da görülmektedir. Ancak tavşan ve diğer küçük memelilerin anatomik-histolojik karakteristik özelliği vardır. Bu durum nedeniyle büyük memelilerden ayırt edilirler. Bu ayırım mesanenin pelvik kavite ve diğer organlar arasındaki ilişkilerinde de görülmektedir. Küçük kemirgenlerde, kedilerde ve tavşanlarda; mesane, veziko-üretal kavşaktan anterior olarak periton boşluğuna doğru protüzyon yapar ve iç organlarla kaplıdır. İnsan ve köpekler de ise; ön, arka ve lateral mesane duvarları pelvik duvarlarla yakından ilişkilidir. Sadece mesane kubbesi seroza ile kaplıdır [33].

2.4. ÜRETER DARLIKLARI

Üreter darlıkları oluşum özelliklerine göre benign darlıklar ve malign darlıklar olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Ayrıca darlığın bulunduğu lokalizasyona göre de proksimal, orta ve distal üreter darlıkları olarak ta sınıflandırılmaktadırlar. Literatürde lokalizasyona göre darlık oranları %91 oranında distal üreterde, %7 oranında orta üreterde ve %2 oranında da proksimal üreterde görülmektedir [34]. Intra-luminal ve ekstra-luminal üreter darlıkları olarakta sınıflandırma mevcuttur [34]. Benign üreter darlıkları, konjenital olabildiği gibi sekonder durumlara bağlı

olarakta gelişebilirler. Sekonder nedenlere bağlı darlıklar, açık veya endoskopik operasyonlar sonrasında gelişebilirler. Travma sonrasında ki yaralanmalara bağlı da olabilirler. Taş hastalıklarına bağlı olarak, taşın kendisinin yapmış olduğu hasara bağlı veya taş hastalığının tedavisi sonrasında da üreter darlıkları gelişebilir. Radyoterapiye bağlı üreter darlıkları da, diğer bir benign üreter darlığı nedenidir. Enfeksiyonlar, endometriozis, abdominal aorta anevrizmaları, retroperitoneal fibrozis ve idiyopatik nedenlerle de üreter darlıkları gelişebilir [35].

İatrojenik üreter darlıkları %0,3 ile %1,5 arasında bir oranda görülmektedir [36]. Bu durumdan en çok sorumlu olan iatrojenik hadise %80'lere ulaşan pelvik cerrahilerdir. Jinekolojik cerrahiler iatrojenik hadisenin %73'ünden sorumlu iken, %14'lük orana ürologlar, diğer %14'lük orana ise genel cerrahlar sebep olmaktadır [36]. Farklı makalelerde, jinekolojik prosedürlerin üreter yaralanmalarındaki etkisi %82'lere, ürolojik cerrahiler de ise %30'lara ulaşmaktadır [37][38][39]. Benign üreteral darlıklarda en yüksek insidans oranı endoskopik yaklaşımlar ile görülmektedir [36]. Minimal invaziv cerrahi yaklaşımların ortaya çıkmasıyla jinekoloji ve genel cerrahi alanlarındaki üreter yaralanmalarında artış, tüm girişimlerde olmasada bazılarında görülür [34]. Genel cerrahlara göre üreter yaralanmaları için ortak nedenler, low anterior rezeksiyon ve abdominal perineal rezeksiyon olarak belirtilir. Üreter yaralanması için, %5,7'ye ulaşan insidans oranları bildirilir [34]. Prospektif çok merkezli bir çalışmada yaklaşık 2 yıl boyunca laparoskopik histerektomili hastalar değerlendirildi. Üreter yaralanması oranı açısından açık ameliyatlara ve laparoskopik ameliyatlara arasında şiddetli farklılıklar olduğu görülmüştür. Açık operasyon ile insidans oranı 1000 vakada 0,4 iken laparoskopik operasyonlar ile bu oran 1000 vakada 13,9 olarak raporlandı [40]. Abdominal histerektomiler üreteral yaralanmaların en sık (%2,2) jinekolojik nedenidir. Laparoskopik ve vajinal histerektomi yöntemleri de azalan sıklıkta üreter yaralanmalarına neden olmaktadır [41]. Jinekolojik operasyonlarda; pelvik bölgedeki malingniteler, yapılan operasyonun büyüklüğü, bu bölgeye uygulanan radyasyon ve konjenital üreter anomalileri, üreter yaralanmalarına neden olan diğer durumlardır. Üreteral yaralanmalar, ürolojik prosedürler sonrası nadirdir. Örneğin, üreteroskopi sonrası üreter darlığı %1 oranında görülmektedir [36]. Literatürde yapılan farklı değerlendirmelerde, üreteroskopi nedeniyle %4'e varan mukozal

abrazyon, %6'ya varan perforasyon ve %1'e varan mukozal avülsiyon görülebilir. Bu hasarlanmalar sonucunda üreter darlığı oluşma ihtimali %0,5-%2,5 arasında bir orandadır [34].

Malignitelere bağlı üreter darlıkları, primer üreter tümörüne veya komşu yapılarda oluşan tümörlerin üretere basısına bağlı olarak oluşmaktadır. Tümörün üreteri direkt infiltrasyonu genellikle distal üretere olmakla beraber; mesane, prostat, serviks, over, endometrium, rektum ve sigmoid kolon karsinomları ile de görülebilmektedir. Bu tümörlerin tedavisinde kullanılan radyoterapi, oluşturduğu iskemik fibrozis nedeniyle distal üreter darlıklarına sebep olur [42]. Radyasyon tedavisine bağlı darlıklar, birkaç yıllık latens periyodu sonrasında ortaya çıkar. Latens periyod tedavi modalitesine ve tedavinin dozuna bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, 10 yıllık takip sonrasında prostat kanseri ve serviks kanseri hastalarında radyoterapi sonrası üreter darlığı %1,2 oranında görüldü [43]. Üreteroenterik üreteral darlıklar üriner diversiyon operasyonları sonrası görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu reflü anastomozlarında reflü olmayan anastomozlara göre üreter darlık insidansı daha düşük raporlanmıştır. İleumun kullanıldığı üriner diversiyonlarda üreter darlığı oranı %15'lere ulaşmaktadır [44]. Sol üreter sigmoid kolon altından sağ tarafa transpoze edildiği için sol üreterde darlık görülme oranı sağ üreterden fazladır. Böbrek nakillerinden sonra üreter darlığı görülmesi sıkça raslanılan bir komplikasyondur. %8'lere varan oranlarda, komplikasyonun en sık görüldüğü üreter segmenti %73 oranında distal üreterdir [36]. Distal üreter darlıklarında genitoüriner tüberküloz ayırıcı tanıda düşülmesi gereken bir sebeptir. Özellikle üreterovesikal bileşke darlıklarının %9'unda tüberküloz etkeni düşünülmelidir [45]. Üreter taşları üreterde oluşturdukları mukozal defektler ile darlık oluşumuna sebep olurlar. İmpakte üreter taşlarında impaksiyon süresinin artması üreter darlığı oluşum oranını arttırmaktadır. 7. aya ulaşan impakte taşlarda, üreter darlığı oranı %24 olarak raporlandı [46]. Üreter darlıklarının etyoloji ve insidans oranları aşağıdaki tabloda tekrardan belirtildi [36].

Tablo 2: Üreter Darlıklarının Etyolojileri ve İnsidans Oranları [36].

Etyoloji	İnsidans Oranları
İatrojenik sebepler	%35
- Jinekolojik operasyonlar - Genel Cerrahi operasyonları (kolon rezeksiyonu, aortik anevrizma onarımları) - Ürolojik operasyonlar (üreteroskopi, lenfadenektomi, üriner diversiyonlar) - Renal transplantasyon	%74 %9 - %15 %8 - %13 %3 - %8
Benign Üreteral Darlıklar	%35
- İmpakte taşlara bağlı - Retroperitoneal fibrozis - Enfeksiyon nedenli (Tüberkülozis vs..) - Abdominal aortik anevrizma, Leriche sendromu - Endometriozis - Travma nedenli darlıklar (künt, penetran, yüksek hızlı-enerjili travmalar)	%65 %15 %9 %6 %1 - %2 %1 - %4
İdiyopatik sebepler	%20
Malign Üreteral Darlıklar	%10
- Mesane ve prostat kanserlerine bağlı - Üreteral tümörler - Jinekolojik maligniteler - Kolorektal maligniteler - Radyasyon - Diğer nedenler	%25 %15 %15 %15 %15 %15

2.4.1. Üreter Darlıklarının Patofizyolojisi

Üreter darlıklarının oluşumunda TGF- β 1'in etkili olduğu birçok kaynakta belirtilmektedir. TGF- β 1'in artışı sonrasında zincirleme olarak inflamasyon, inflamasyona bağlı olarak fibrozis oluşmaktadır. Fibrozis ile oluşan darlık sonrasında

böbreklerde nefron kaybı ve atrofi oluşmaktadır [47]. Üreteropelvik bileşke darlıklarının TGF- β 1 ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, üreteropelvik bileşke darlığı olan çocuklarda TGF- β 1'in seviyeleri, normal darlığı olmayan bireyler ile karşılaştırılmıştır. Bulgular neticesinde TGF- β 1'in üreteropelvik bileşke darlığının doğrulanması için kullanışlı bir parametre olduğu sonucuna ulaşıldı [48]. Maternal serum TGF- β 1 seviyesiyle fetal hidronefrozis arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir araştırma da; klinik olarak belirgin fetal üropatolojiler için, non-invaziv bir belirtecin tanımlanması amaçlandı. Neonatal hidronefrozisde, gebelerde TGF- β 1'in arttığı tespit edildi. Ancak çalışmada fetal hidronefrozis grubu ile kontrol grubu arasında fark olmadığı görüldü. Bu parametrenin çok kullanışlı olmadığı belirtilmiştir [49]. İnfantlarda, konjenital üriner sistemin obstrüksiyonu sonucu cerrahi ihtiyacı tahmin edebilmek için, bio-belirteçlerin rolü araştırıldı. Bu bio-belirteçlerden en çok umut vadeden bio-belirteçler arasında TGF- β 1'de bulunmaktaydı [50]. Kollajen sentezinde birkaç sitokin sorumludur. TGF- β 1 bu süreçte kritik role sahip bir sitokindir.

Üreteral obstrüksiyon sonrası artan hidrostatik kuvvetler ve oksidatif stress nedeniyle etkilenen böbrekte değişiklikler, deneysel modellerde gösterildi. Hidronefroz ile TGF- β 1'in üretiminin 20 kat arttığı görüldü [47]. Doku yaralanmasına normal cevap olarak, ekstraselüler-matriks (ECM) birikmesinin yanında, patolojik fibrozisi de düzenlemektedir. TGF- β 1'in aşırı üretimi, fibröz dokunun kontrolsüz birikmesine yol açabilir [5]. TGF- β 1, fibroblastları ve miyofibroblastları (ana ECM üreticileri) daha fazla ECM üretmek için uyarır, bu da fibroz hastalıklarına neden olur [5]. Bununla birlikte; matriks metalloproteinazlar olarak da adlandırılan metalloproteinazlar (MMP'ler), ECM'nin yıkılmasını sağlayan proteinazlardır [51]. MMP-1'ler, MMP enzimleri içinde tip I ve tip III kolajenleri yıkma kapasitesiyle öne çıkmaktadırlar [6]. Bu nedenle, TGF- β 1 fibrotik faktör iken MMP-1 antifibrotik faktör olarak bilinir.

Renal fibroz, ilerleyici böbrek hastalığının çoğu formu için son ortak yol olarak kabul edilir ve glomerüler skleroz ve / veya interstisyel fibrozisi içerir. 1970'lerde, tavşanda tek taraflı üreteral obstrüksiyonun (UUO) renal interstisyel fibroblastların çoğalmasına ve bunların miyofibroblastlara dönüşmesine yol açtığı gösterildi. Tavşanlar üzerinde yapılan daha sonraki çalışmalarda interstisyel

kollajenlerin (tip I, III ve IV), fibronektinin, heparin sülfatın ve proteoglikanların arttığı gösterilmiştir [52]. O zamanlardan beri UUO'nun hayvan modelleri, obstrüktif nefropatinin patogenezi ve ilerleyici böbrek fibrozundan sorumlu mekanizmaları aydınlatmak için geliştirilmeye devam edildi.

Kollajen veya hücre dışı matriksin renal birikiminin patolojik süreciyle alakalı; fibrozis, skleroz ve skar gibi birçok terim kullanıldı. Yara iyileşmesinin en iyi şekilde olmasını sağlamak yerine, uyumsuz bir yara iyileşmesi olduğu görülmüştür. Kronik UUO gibi bir etkenin varlığı uzarsa durumun geri dönüşsüz olacağı veya neden olan etken düzeltildiğinde, fibrotik olay tersine döndüğünde, durumun geri dönüşlü olabileceği belirtilmiştir [52]. Tam UUO, obstrükte böbrekte bir dizi olayı hızlıca başlatır ve 24 saat içinde böbrek kan akışını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Bu durum birkaç gün içinde; hidronefroz, interstisyel inflamatuvar infiltrasyon (makrofajlar tarafından), apoptoz, nekroz ve bu olaylar dizisi sonucu tübüler hücre ölümüne neden olur. UUO'dan kaynaklanan iskemi, hipoksi, oksidatif yaralanma ve tübüler dilatasyon; tübüler epitelyal hücre ölümüne neden olur. Progresif fibrosis ile tübüler hücre ölümü arasında ciddi ilişki olduğu gösterilmiştir [52].

Nedensel faktörler açısından patofizyolojiye baktığımızda, iatrojenik olarak jinekolojik operasyonlar sırasında oluşan üreter darlıkları, internal iliak arter ve dallarıyla ilişkilidir. Bu bölgede kan akımını bozacak bir hasar distal üreteri etkilemektedir [39]. İatrojenik nedenler; ligasyon, obstrüksiyon, laserasyon, transeksiyon şeklinde direkt mekanik travma olarak gelişebilir. İskemik duruma neden olabilecek büyük cerrahi aletlerin kullanılması ve termal yaralanmalar da, üreter darlıklarının iatrojenik nedenleri arasındadır. İatrojenik üreteral yaralanmalar genellikle intraoperatif olarak %33 - %87 oranları arasında gözden kaçmaktadır. Bu yaralanmalar jinekolojik operasyonlarda genellikle uterin arter - üreter çaprazlanmasında görülmektedir [39, 53]. Proksimal üreter taşları ve kullanılan intrakorperal litotriptör cihazları, yüksek üreteral darlık insidansı oluşturma potansiyeline sahiptir. Ürotelyum hasarı sonrası mukozal inflamasyon oluşmaktadır. Bu inflamasyonu takiben darlıklar oluşmaktadır [54, 55]. Sistektomi ve üreteroenterik anastomozlar sonrasında, üreteroenterik darlıklara neden olan faktör, distal üreteral iskemi durumudur. Distal üreteral neovaskularizasyon ileumdan

ürettere doğru oluşmaktadır. Ancak bu neovaskülarizasyon yetersiz kalmaktadır. Bu iskemi; sol üreterin transpozisyonundan, idrar kaçağından, fibrosizden ve tümöral rekürrensten de kaynaklanabilmektedir [56]. Transplantasyon sonrasında da üreteral obstruksiyonlar gelişir. Transplantasyonun erken döneminde oluşan üreteral darlıklar için; kinkleşmeler, ödem durumu, kan pıhtısı, submukozal tıkaçıcı tünel oluşumu gibi sebepler suçlanmaktadır. Geç dönemde oluşan post-transplantasyonel üreteral darlıklarda, iskemi ve rejeksiyona bağlı fokal ya da genel fibrozis oluşumu, sebep olarak gösterilmektedir. Üreterin distal kısmı ve üreterovezikal bileşke bölgesi, iskemiye bağlı olarak daha sık etkilenen bölgelerdir. İskemiye sebep olan faktörler arasında, yüksek doz immunsüpresyon kullanılması, transplantasyon sonrası dikkat edilmesi gereken önemli noktadır [57]. Ayrıca greft ile gonadal venin korunması, üreter darlıkları açısından koruyucu olarak değerlendirilmektedir [58].

2.5. mTOR KOMPLEKS YOLAĞI

mTOR (mammalian target of rapamycin), birçok molekül tarafından oluşturulan ve serin-treonin kinaz olan bir protein kompleksidir. Multiprotein kompleksleri vasıtasıyla proliferasyon ve metabolizma kontrolü gibi görevleri düzenleyerek hücre içi fonksiyonu sağlar [59]. mTOR kompleksi hücre içi sinyalizasyon yoludur. Otoimmün hastalıklar, kanser, obezite, yaşlanma, kronik hastalıklar, diabetes mellitus, siroz, portal hipertansiyon, epilepsi, alzheimer, kardiyolojik hastalıklar ve ateroskleroz gibi birçok hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. Sirkadyen ritmin sağlanmasında da mTOR kompleksinin etkisi olduğu belirtildi. Böbrekte; artan literatür kanıtları neticesinde, mTOR kompleksinin, renal hücre hemostazisinden ve otofajiden sorumlu olduğu bilinmektedir [59]. Glomerüler hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı, akut böbrek hasarı ve transplantasyon, rejeksiyonun gelişiminde rol oynamaktadır [59].

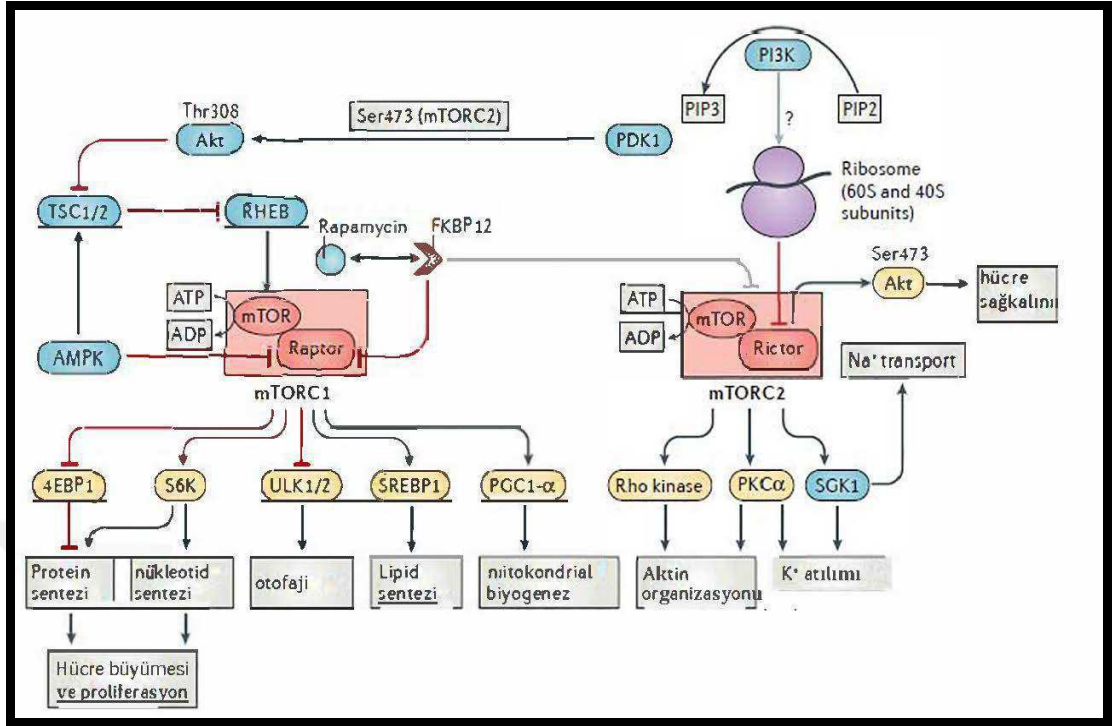
mTOR yolağı immün sistemin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. T hücreleri; antijenik sinyaller, yardımcı uyarıcı moleküller ve sitokinlerden kaynaklanan sinyallerde dahil olmak üzere, dendritik hücrelerden kaynaklı sinyalleri, immün-düzenleyici faktörlerden gelen sinyaller şeklinde, bağışıklık sisteminin sinyallerini algılamak ve entegre etmek için mTOR sinyaline ihtiyaç vardır [60].

Normal koşullar altında, özellikle tümör baskılayıcıları olan PTEN (fosfataz ve tensin homologu), TSC1 (tüberoskleroz kompleks 1), LKB1 (karaciğer kinaz B1) ve T hücrelerinin normal homeostazını güçlendirmek için gerekli mTOR aktivitesi, çok sayıda inhibitör molekül tarafından sıkı şekilde kontrol edilir [60]. Bu kontrol noktalarında oluşabilecek kayıplar, mTOR aktivitesinin ve bağlantılı olarak T hücrelerinin hemostazını bozabilir. Antijenin tanınması ile mTOR aktivasyonu başlar. Bu tanıma işlemi ile saf CD4+ T hücrelerinin; yardımcı T hücreleri 1,2 ve 17'e dönüşmesini sağlar. Özetle, edinsel bağışıklığı uyarırken, doğal bağışıklığı baskılar [60]. Enfeksiyon ve tümör başıklığı açısından, CD8+ T hücrelerinin hafıza özellikleri üzerine efektör etki sağlar[60]. Makrofajlarda ise ilginç olarak, inflamatuvar M1 fenotipinden çok, antiinflamatuvar M2 fenotipine diferansiyasyonu artırmaktadır. Hücre tipine göre farklı yanıtlar oluşturur [59]. İmmün sistemdeki anahtar rolleri nedeniyle; aşırı immün sistem reaksiyonlarının engellenmesinde, mTOR inhibisyonu güncel bir konu olarak öne çıkmaktadır. T hücre proliferasyonunda inhibisyon sağlar. İmmünsüpresif ajan olarak böbrek transplantasyonlarında kullanımları, rejeksiyon oranlarında düşüş sağlamıştır. Böbrek hücre karsinomlarında ve glomerülonefrit tablosunda da tedavi şemalarına, immünsüpresif amaçlı eklenmiştir [59]. Tüm bağışıklık sistem yollarının, mTOR tarafından koordinasyonu, verimli bir bağışıklık tepkisi elde etmek için oldukça önemlidir. Sonuç olarak mTOR kompleksi, immünitinin önemli düzenleyicisidir [59].

mTOR hücre içerisinde; mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2) olarak iki farklı multiprotein kompleksten oluşur. Bu iki multiprotein kompleksin, yapıları ve fonksiyonları farklılık gösterse de, her iki komplekse ve ilişkili oldukları substratlara, mTOR yolağı adı verilmektedir (Şekil 8) [59]. mTOR kompleks 1 (mTORC1) çeşitli proteinlerden oluşmaktadır. Üç temel bileşeni; mTOR, Raptor (mTOR'un düzenleyici ilişkili proteini), mLST8 (SEC13 protein 8 ile birlikte memelilerin ölümcül proteini, GβL olarakta bilinir)'dir [61]. Raptor, birkaç standart mTORC1 substratında bulunan, TOR sinyalizasyon motifine (TOS) bağlanarak, mTORC1'e substrat alımını kolaylaştırır. Raptor, mTORC1'in doğru alt hücre lokalizasyonu için gereklidir [61]. mLST8, mTORC1'in katalitik alanıyla ilişkilidir. Kinaz aktivasyon döngüsünü stabilize etme özelliği vardır. Ancak genetik

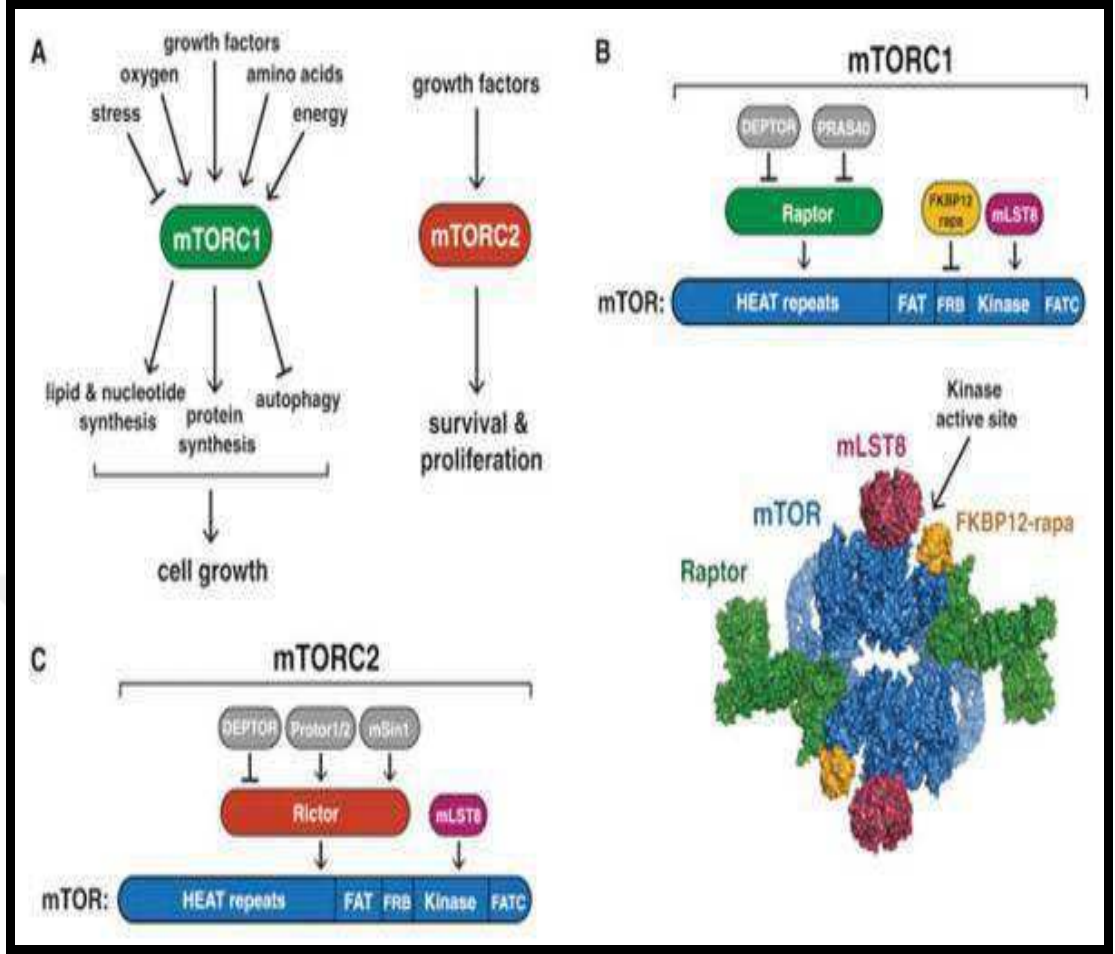
çalışmalarda; mLST8'in, mTORC1'in temel işlevleri için vazgeçilebilir bir protein olabileceği bildirilmiştir [61]. Bu üç bileşene ek olarak PRAS40 (prolin bakımından zengin 40 kDa'lık Akt substratı) ve DEPTOR (mTOR etkileşimli protein içeren DEP alanı) bileşenleri ise, mTOR kompleks 1'in inhibe edici alt birimleridir [61] [62]. Bu kompleks; besin, enerji, redoks sensörü ve protein sentezinin kontrolü gibi fonksiyonlara sahiptir [63]. Bu kompleksin aktivitesi; rapamisin, insülin, büyüme faktörleri, fosfatidik asit, bazı amino asitler ve bunların türevleri (rneğin, L-Lösin ve -hidroksi -metilbutirik asit), mekanik uyaranlar ve oksidatif stres ile düzenlenir [64]. mTORC1, besin sensörü olarak tanımlanmaktadır. Aminoasitlerle aktive olurken, ağır oksidatif stress ve enerji tükenmesi ile inhibe olmaktadır [59]. mTORC1; sitoplazmada, endosomal kompartman ile ilişkilidir. Hücre içi stress granüllerinin oluşumunda rolü vardır. Bu nedenle aynı zamanda hücrenin metabolizma düzenleyicisidir [59].

Rapamisin-FKBP12 (FK506 bağlayıcı protein-12) kompleksi, mTORC1'i doğrudan inhibe ederken; mTORC2 kompleksi, akut rapamisin tedavisine duyarsızlığıyla bilinmektedir [61]. MTORC1 gibi, mTORC2 de mTOR ve mLST8 içerir (şekil 9) [61]. mTORC2, Raptor yerine benzer bir işleve hizmet eden ilgisiz bir protein olan Rictor (rapamisine duyarsız mTOR eşi) içerir [61]. mTORC2 ayrıca DEPTOR ve düzenleyici alt birimleri mSin1 (stressle aktifleşen Map Kinazla etkileşen Protein 1) ve Protor ½ (Rictor ile görülen Protein)'yi içerir [61]. Rapamisin-FKBP12 kompleksleri mTORC2'ye doğrudan bağlanmamasına veya inhibe etmemesine rağmen, uzun süreli rapamisin tedavisi, muhtemelen rapamisine bağlı mTOR'un yeni mTORC2 komplekslerine katılamaması nedeniyle, mTORC2 sinyallesini ortadan kaldırır [61]. mTORC2 kompleksine özgü inhibitörlerin yetersizliği nedeniyle, bu kompleks ile alakalı çalışmalar yetersizdir [59]. mTORC2 kompleksi; hücrenin hayatta kalması, protein sentezi, aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ve sodyum homeostazı gibi görevler gerçekleştirmektedir. Her iki kompleks birbirleriyle çapraz bağ kurmaktadır. mTORC1 kompleksi; fosfoinozid 3-kinaz-mTORC2 yolağını inhibe ederek, mTORC2 kompleksini negatif geri besleme ile kontrol altında tutmaktadır [59].



Şekil 8: mTOR yolu [59].

mTOR kompleksinin fonksiyonları; ökaryotik hücre büyümesi, hücrenin beslenme ve büyüme faktörleri gibi çevresel sinyallerde dahil olmak üzere metabolizmasının düzenlenmesi, protein sentezinde artış, yağ asidinin sentezinde artış, glikolizin artışı, otofajinin önlenmesi, mitokondri metabolizması ve biyogenezinin düzenlenmesi, immünitinin düzenlenmesi şeklinde özetlenebilir [61]. Son yirmi yılda yapılan kapsamlı araştırmalar sonucunda, protein sentezinden otofajiye kadar birçok temel hücre sürecinin düzenlenmesinde mTOR, merkezi bir rol üstlenmiştir. Düzensiz mTOR sinyali, sadece yaşlanma değil, kanser ve diyabetin ilerlemesinde de rol oynamaktadır [61].



Şekil 9: mTORC1 ve mTORC2 [61].

A- TORC1 ve mTORC2 sinyal yolları.

B- mTORC1 alt birimleri ve mTOR üzerindeki ilgili bağlanma yerleri.

C- mTORC2 alt birimleri ve mTOR üzerindeki ilgili bağlanma yerleri.

2.5.1. mTOR Etkinliğinin Düzenleyicileri

mTOR özellikle 3 noktada kontrol edilir. Bunlar; tirozin kinaz ve G proteini ilişkili reseptörler, PI3K/AKT (Phosphatidylinositol 3-kinaz / Protein kinaz B) yolağı ve mTOR'un inhibisyonunda anahtar rolü olan moleküller; PTEN, AMPK (5' adenosin monofosfat aktive protein kinaz), tuberoskleroz kompleks 1 ve 2 (TSC1 ve TSC2) 'dir. Bunlar dışında büyüme faktörleri, enerji, oksijen ve amino asit düzeyleri,

oksidatif stress de mTOR yolağı üzerine etkilidir [65]. Genel olarak düzenleme mekanizmaları; PI3K/AKT/mTOR aksı, büyüme faktörleri, oksijen düzeyi, oksidatif stress, amino asitler, PTEN, enerji düzeyi ve LKB1/AMPK aksı, diğer faktörler şeklinde sıralanabilir.

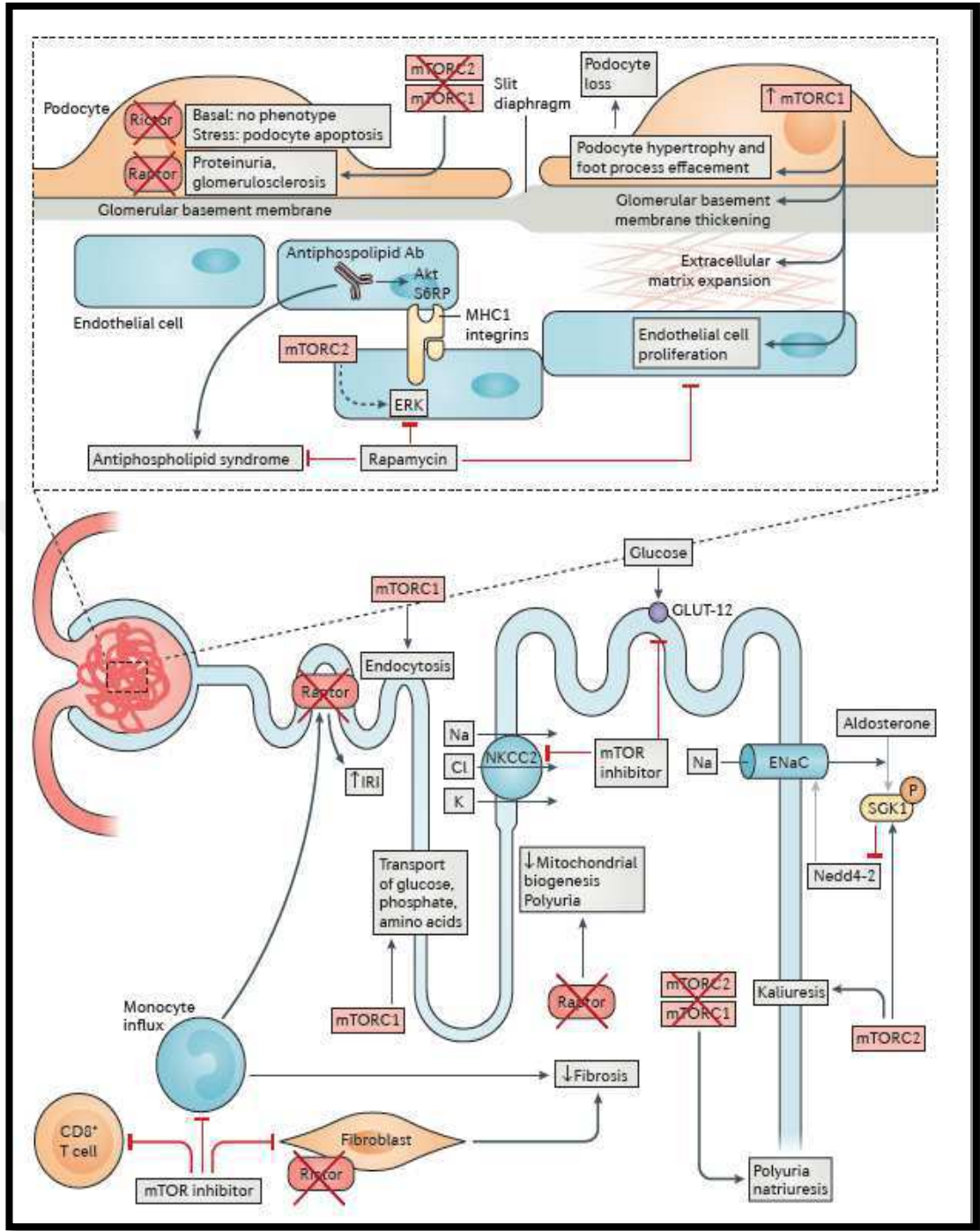
2.6. RENAL FİZYOLOJİDE mTOR'UN ROLÜ

Böbrekteki mTORC1 ve mTORC2'nin ekspresyonu, birçok bölgede bulunmaktadır. Bu nedenle mTOR'un böbrek fizyolojisindeki rolünü aydınlatmak zordur. mTOR sinyal yollarının glomerüler ve tübülointerstisyel renal fizyolojik süreçleri etkilediği öne sürülmektedir [66]. Farmakolojik inhibisyon ve hedef hücre-spesifik genetik delesyon açısından çalışmalar, insan böbreği ve kemirgenlerin böbreğiyle alakalı olarak yapılmaktadır. mTORC1'in up-regülasyonu ile karakterize; otozomal dominat bir hastalık olan, tüberoskleroz ile alakalı artmış çalışmalar, mTORC1 in böbrek fizyolojisi üzerine etkilerinin anlaşılmasını sağlamıştır [59]. mTOR fonksiyonunun çoğu, podosit ve tübüler epitel hücreleriyle alakalıdır. Tüm böbreklerin en savunmasız unsuru olan podositler; metabolik, toksik ve immünolojik stresli koşullara uyum sağlayabilirler [66]. Bu kompanzatuvar mekanizma, mTOR aracılığıyla sağlanır [67]. Podosit hasarı ve proteinüri gibi patolojik durumlar, rapamisin tedavisi açısından yapılan hayvan modeli çalışmalarında ve transplantasyon çalışmalarında gözlenmektedir. Bu çalışmalar ile mTOR aktivitesinin; glomerüler hasara yanıt açısından adaptif durum oluşturduğu ve onarıcı mekanizmalar için çok önemli olduğu gösterilmiştir. [66]. Rapamisin uygulayarak mTORC2-Akt2 aktivasyonunun önlendiği, transplante böbrekten alınan biyopsi dokusunda, artmış glomerüler apoptoz görüldü. Çalışma ile mTORC2'nin (mTORC1 ile birlikte) rapamisin kaynaklı proteinüriye katkıda bulunabileceği düşünülmüştür [66]. mTOR fonksiyonu ayrıca renal endotelial ve immün hücrelerde, renal homeostaz ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli role sahiptir [59].

mTOR kompleksleri, nefron boyunca eksprese edilirler ve tüm parankimal ve parankim dışı hücrelerin homeostazını düzenlerler. mTOR sinyal yolağının bozulması, hücresel konuma ve mTORC1 veya mTORC2'nin hedeflenip

hedeflenmediğine bağlı çeşitli patolojilerle sonuçlanır. mTOR inhibisyonuna yanıt olarak, proksimal túbüler epitel hücrelerinde bulunan megalin reseptörü (megalin dolaşımdaki proteinler için büyük çok işlevli bir endositik klirens reseptörüdür) down-regüle olarak proteinüriye neden olur. Distal túbüler epitel hücrelerinde mTOR inhibisyonu; poliüri, natriürez ve iskemi-reperfüzyon hasarını (IRH) takiben, inflamatuvar hücre infiltrasyonunda ve fibroblastik hücre yanıtında azalmaya yol açar [59]. Glomerulusta, mTOR inhibisyonu, proteinüri ve glomerüloskleroza yol açan podosit fonksiyonunu bozarken, endotel hücre proliferasyonunu sınırlandırır (Şekil 10) [59].



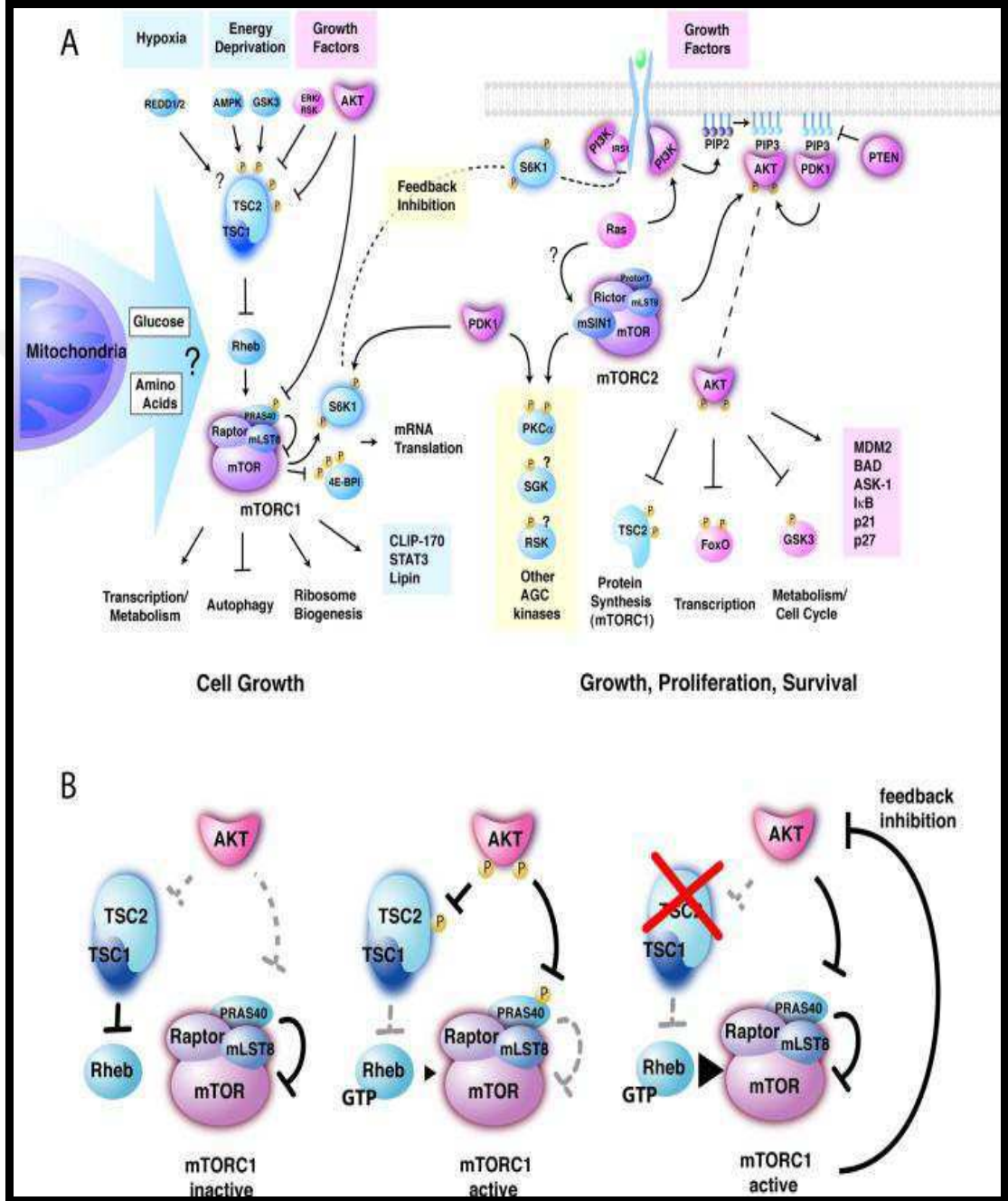


Şekil 10: mTOR kompleksinin böbrekteki rolü [59]. (Ab, antikor; ENaC, epitelyal sodyum kanalı; ERK, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz; GLUT-12, glikoz taşıyıcı tip 12; NKCC2, Na – K – Cl ortak taşıyıcı 2; SGK1, serum ve glukokortikoid indüklenebilir kinaz 1; S6RP, S6 ribozomal proteini.)

2.7. m-TOR İNHİBİTÖRLERİNİN MOLEKÜLER YOLAĞI

Rapamisin, mTORC1'i hemen inhibe edebilmesine rağmen, mTORC2'yi stabilize ve inhibe edebilme yeteneği, uzun süreli maruz kalma gerektirir. Rapamisin, kendisini bağlayan ve mTOR13 ile etkileşimine aracılık eden immünofilin FKBP12'nin konsantrasyonlarındaki dalgalanmalara karşı daha duyarlıdır [59]. Rapamisinin mTORC2 üzerindeki ihmal edilebilecek etkisi nedeniyle, rapamisinin mTORC2'nin etkisini engelleyebileceği halen tartışılmaktadır [59]. Rapamisinin mTORC2'yi inhibe edebilmesinin, hücre spesifitesine yol açan mekanizması bilinmemektedir ancak rapamisinin metabolik yan etkilerinin mTORC2 inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıkabileceği, fare çalışmalarında ve insan klinik deneylerinde raporlanmıştır [68]. mTORC2'nin rapamisin aracılı inhibisyonu için anahtar belirleyiciler olarak, başta FKBP12 ve FKBP51 olmak üzere FK506 bağlayıcı proteinlerin (FKBP'ler) farklı ekspresyon seviyeleri tanımlandı. Örneğin, FKBP12'nin azalan ekspresyonu, mTORC2 inhibisyonuna duyarlı bir hücre hattını, tamamen duyarsız bir hücre hattına dönüştürür. Artan ekspresyon ise mTORC2 inhibisyonunu artırabilir [68]. FKBP12 seviyelerinin tamamen azaltılması, rapamisin tarafından mTORC1 inhibisyonunuda engeller. Bu durum FKBP12'nin farklı seviyelerde, hem mTORC1 hem de mTORC2 için kritik öneme sahip olduğunu gösterir. FKBP51'in azaltılması ise mTORC2'nin inhibisyona daha duyarlı hale gelmesini sağlar. FKBP12 ve FKBP51 ekspresyonu, rapamisine yanıt için hız sınırlayıcı faktörler oldukları gerçeğini ortaya çıkarmıştır [68]. Mayalar üzerinde yapılan bir çalışmada, mayadaki TORC2'ye özgü alt birim olan Avo3 bulunmuştur. Bu alt birim, mTORC2'nin FKBP12/rapamisin bağlayıcı alanına yakın bir yerde bulunur. Avo3'ün TORC2'den çıkarılması, rapamisine duyarlılık sağlar [59]. Rapalogların (rapamisin analoglarının), mTORC1 ve mTORC2 üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak miyeloid lösemi hücrelerinde mTORC2 aktivitesinin everolimus ve temsirolimus tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. mTOR'un adenosin trifosfat (ATP)-bağlanma bölgesi için rekabet eden yeni ikili TORC1 ve TORC2 inhibitörleri (TORKinib), her iki mTOR kompleksinin aktivasyonunu sınırlandırmak ve şu anda mevcut rapaloglardan daha geniş klinik etkinlik sağlamak için geliştirilmiştir [59].

Bu yeni nesil TORKinib ilaçların yakın zamanda organ naklinde sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir [69].



Şekil 11: mTOR bağlantı yolları [70].

2.8. ÜRETER DARLIKLARINDA İLAÇ KAPLI STENTLER VE m-TOR İNHİBİTÖRLERİNİN ROLÜ

Literatürde; anti proliferatif, anti-fibrojenik ve immunsüpresif etkileri bakımından bilinen, m-TOR inhibitörü olarak adlandırılan ilaçlar mevcuttur. Rapamisin, bir diğer adıyla sirolimus, bu ilaçlardan biridir. Bu ilaçların üretral darlık oluşumunu anti-fibrotik ve anti-proliferatif etkilerine bağlı olarak engelleyebileceği bilinmektedir [7]. Yakın zamanda yapılmış birkaç çalışmada, rapamisinin sıçanlarda renal fibrozisi hafifletmek için TGF- β 1 ekspresyonunu azalttığı ve aynı zamanda da karaciğer fibrozisini azalttığı belirtilmiştir [8, 9]. Ayrıca farklı çalışmalarda rapamisinin fibroblastlarda MMP ekspresyonunu düzenleyebildiği gösterilmiştir [10, 70]. Başka bir çalışmada, rapamisinin üretral darlıklarda MMP ekspresyonunu arttırdığı ancak TGF- β 1 ekspresyonu üzerine doğrudan bir etkisi olmadığı görüldü [5].

Geçici veya kronik stent uygulaması, bu tür darlıkları engellemek için en çok kullanılan müdahale yöntemidir [16]. Ancak, üretral stentler darlık engelleyici özelliklerinin yanında, olumsuz etkilere de sahiplerdir. Enfeksiyöz nedenler ile stent üzerinde biofilm oluşumu ve ürotelyal hiperplastik reaksiyonlara neden olmaları bu olumsuz etkilere örnek olabilir. Ayrıca ürotelyal hücreler üretral stenti infiltre edip tıkayabilirler [17]. Bu nedenle; üretral stentler ile oluşabilecek morbiditeyi azaltmak için çeşitli özelliklerde stentler üretilmesi amaçlandı. İlaç kaplı stentler, özellikli stentlerden biri olarak dikkat çekmektedir. Bu stentler ile üreterde oluşabilecek hiperplastik reaksiyonlar ve inflamasyonun azalacağı düşünüldü. İlaç kaplı stent fikri, ilk olarak kardiyovasküler stentlere uygulandı ve damarsal iyileşme sağladığı gösterildi [18]. Biyolojik olarak uyumlu stentlere anti-proliferatif ilaçları yükleme ve bu amaçla stentlerin oluşturduğu proliferatif problemleri engelleme veya azaltma, etkileyici bir fikir olarak halen güncelliğini korumaktadır.

Stentler nedeniyle oluşan re-stenozlar karmaşık biyolojik olaylar sonucu oluşmaktadır. Stentler yerleştirilirken arteriyal duvarda, endotelde derin hasar oluştururlar [71]. Bu hasar, düz kas hücrelerini aşırı derece de bölünme yönünde uyarır ve alttaki damar duvarından düz kas hücrelerinin bu hasar bölgesine göçünü uyarır. Stent damar içinde iskelet etkisi yaratsada, düz kas proliferasyonu yavaş yavaş damar içerisinde birikerek daralma oluşturur [71]. Stentler doğrudan bu

proliferasyonu durduramadığı için, proliferasyonu durdurabilecek ilaç yüklü veya ilaç salgılayan stentlerin üretilmesi fikri ortaya çıktı. Bu fikir doğrultusunda ilaç kaplı stentler üretildi.

Sirolimus ilk olarak 1975'te Paskalya Adası'nda bulunan bir toprak mikroorganizması olan *Streptomyces hygroscopicus*'tan izole edildi. Rapamisin (Sirolimus) adı Paskalya Adası'nın yerel adı olan Rapa Nui den ilham alınarak oluşturuldu. Bu ilaç immünsüpresan özelliklere sahip doğal bir makrosiklik laktondur [72]. Rapamisinin memeli hedefi (mTOR) olarakta bilinen mTOR kompleksi, protein kinazlarından fosfatidil-inositol 3-kinaza bağlı, kinaz ailesinin bir üyesidir. Rapamisin ve FKBP12, rapamisine bağlı protein 1'in mekanik hedefi şeklinde de tanımlanabilmektedir. Hücrelerde sirolimus; önemli bir düzenleyici kinaz olan rapamisinin memeli hedefine (mTOR) bağlanan ve bunun aktivasyonunu inhibe eden immünoşüpresif bir kompleks oluşturmak için, immünofilin FKBP-12'e bağlanır. Bu durum; antijenik ve sitokin (IL-2, IL-4 ve IL-15) stimülasyonuna ve antikor üretiminin inhibisyonuna yanıt olarak, oluşan T lenfosit aktivasyonunun ve proliferasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır [73].

Sirolimus'un kristalize formu fermentasyon ortamından saflaştırıldı. Çeşitli maya ve lifli mantar suşlarına karşı aktif olduğu bulundu. Sirolimus lipofiliktir ve antifungal bir antibiyotik olarak sınıflamalara eklendi [72]. Bu özelliği nedeniyle, stentin yerleştirilmesi sırasında kaplı olan stentten dokuya salınmaz. Yerleştirilme sonrasında dokuya diffüzyon gradienti prensibi ile salınmaktadır. Bu durum, dolaşımdaki serbest sirolimus miktarını sınırlandırır. Yapılan çalışmalar sonucunda, sirolimusun antibiyotik özelliğine ek olarak, güçlü anti-proliferatif ve immünsüpresan özelliklere sahip olduğu ortaya çıkmıştır [74]. Çeşitli in-vivo ve in-vitro çalışmalarda, siklosporin A'dan farklı yeni bir anti-proliferatif olduğu tespit edildi [74]. Düz kas üzerindeki anti-proliferatif özelliği birçok deney modelinde gösterilmiştir [75]. Vasküler hasarı takiben oluşan doku hiperplazisini önlemek amaçlı yapılan anjioplasti ve allogreft in-vivo modellerinde, sirolimusun etkinliği gösterildi [76].

Everolimus, immünoşüpresan ve anti-anjiyojenik özelliklere sahip, doğal makrosiklik lakton olarak sirolimusun bir türevidir. Ana bileşik rapamisin ile karşılaştırıldığında; everolimus, mTORC1 protein kompleksi için daha seçicidir ve

mTORC2 kompleksi üzerinde çok daha az etkisi vardır [77]. Rapamisin gibi FKBP12'yi bağlar ve mTORC1 kompleksini inhibe eder [78]. mTORC1, insan malignitelerinde sıklıkla aktive olan PI3K yolunun down-regülasyonunu sağlar. mTORC1'in inhibisyonu bu down-regülasyon da inhibe olur. Etki mekanizmasına bağlı olarak everolimus hızlı hücre ölümüne neden olmaktan ziyade tümör büyümesini yavaşlatmaktadır [78]. Everolimus tarafından mTORC1'in inhibisyonu, S6K'nın insülin reseptör substrat-1 (IRS) üzerindeki inhibitör etkisini serbest bırakarak, PI3K'nın daha fazla aktivasyonuna ve Akt (Protein kinaz B) ile down-regüle hedeflerin aktivasyonuna izin verir [78]. mTORC2'nin glukoz metabolizmasında ve bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Bu durum; everolimus gibi ilaçlar tarafından mTORC1'in seçici bir şekilde inhibe edilmesinin, ilişkili glikoz intoleransı ve immünoşüpresyon olmadan, rapamisinin faydalarının çoğunu başarabileceğini düşündürmektedir [77]. Tuberosklerozda yer alan TSC1 ve TSC2 genleri, mTORC1 aktivitesini düzenleyerek tümör baskılayıcı genler olarak işlev görür. Bu nedenle, bu genlerden birinin kaybı veya inaktivasyonu, mTORC1'in aktivasyonuna yol açar. Everolimus, mTORC1 ile doğrudan etkileşime giren ve onun aşağı yönlü etkisini inhibe eden protein reseptörü FKBP12'ye bağlanır. Sonuç olarak, hücre döngüsünde ve glikoliz işleminde yer alan proteinleri kodlayan mRNA'lar bozulur veya değiştirilir ve tümör büyümesi inhibe edilir.

Sirolimus kaplı stentler ile alakalı klinik çalışmalar mevcuttur. First-in-Man fizibilite çalışması (Sao Paulo ve Amsterdam 'da yapıldı) CYPHER® marka sirolimus salınımlı stentlerin tekrar darlık gelişimini önleme konusunda etkili olduğunu göstermiştir [79]. Bu erken sonuçların takibinde yapılan çift kör randomize kontrollü çalışma olan RAVEL çalışması ile benzeri görülmemiş sonuçlar elde edildi [80]. Bu sonuçlar, ek olarak yapılan 3 randomize kontrollü çalışmada (SIRIUS, E-SIRIUS ve C-SIRIUS) tekrardan güncellendi. Bu çalışmalar ile sirolimusun neointimal proliferasyonun, tekrar darlık oluşumunun ve ilişkili klinik olayların önlenmesi konusunda, umut vadeci olduğu teyid edildi [81]. Man-in-First çalışmasından elde edilen bulgular, sirolimusun etkinliğinin ve güvenliğinin 4 yıla kadar devam ettiğini göstermiştir [82]. Man in First çalışmasının ön bulguları açıklandığı için, CYPHER® marka sirolimus salınımlı stentler 80 ülkede 2 milyondan fazla hastayı tedavi etti ve etmeye devam ediyor. Günümüzde en çok

Çalışma yapılan ilaç kaplı stentler sirolimus kaplı stentlerdir. Yapılan alışmalar ile polimerin ve ilacın uzun süreli etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Çok merkezli, randomize E-SIRIUS ve SIRIUS çalışmalarından elde edilen intravasküler ultrason sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, sirolimus kaplı stentin öncesinde balon diltasyonu yapılan yada balon dilatasyon yapılmayan hastalarda, benzer gte sonuçlar verdiği görüldü [83]. Sirolimus kaplı stentler ile diğer ilaç kaplı stentlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda mevcuttur. Örneğin; paklitaksel kaplı stentler ile sirolimus kaplı stentleri karşılaştıran 2005 yılına ait Kastrati ve ark. tarafından yapılmış olan “ISAR-DESIRE” randomize kontrollü çalışmada, angiografik tekrar darlık oluşum oranı değerlendirildi. Sirolimus kaplı stentler ile tekrar darlık oluşum oranı %14 iken paklitaksel kaplı stentlerde bu oran %21’ler civarında raporlanmıştır [84]. Mehilli ve ark.’nın 2006 yılında gerçekleştirdikleri “ISAR-SMART 3” alışması küçük koroner arterlerde anjiografik restenosis oluşma oranını değerlendirdi. Sırasıyla sirolimus kaplı stentler ile tekrar darlık oluşma oranı %11,4 iken paklitaksel kaplı stentler ile bu oran %19’a ulaştı [84]. İki çalışmada da sirolimusun üstünlüğü görülmektedir.

Sirolimus, everolimus gibi m-TOR inhibitörleri potent immun süpresif ajan olmalarının yanında anti-proliferatif maddelerdir. Bu maddeler intrasitoplazmik mTOR enzim kompleksini inhibe eder. Bu enzim kompleksi lenfosit ve diğer immun hücreleri düzenler. Sirolimusun, hayvan modellerinde yeni damar oluşumlarını azalttığı görülmüştür [20]. Ayrıca sirolimusun fibroblast proliferasyonunu ve düz kas hücrelerinin çeşitli büyüme faktörleri tarafından sağlanan proliferasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir [85].

2.9. RENAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI VE AKUT RENAL HASAR

İskemi, organın bir kısmının ya da tamamının arteriyel veya venöz kan akımının kesilmesi veya ciddi şekilde azalması sonucu; dokunun yetersiz kanlanması, perfüzyonunda ki yetersizlik, organların ve dokuların oksijenden yoksun kalması olarak tanımlanır. Reperfüzyon dokuların tekrar kanlanması ve oksijenizasyonunun tekrar sağlanması olarak tanımlanır. İskemi-reperfüzyon (İR)

sonrasında doku ya da organlarda oluşan hasar, iskemi-reperfüzyon hasarı (IRH) olarak tanımlanmaktadır. Hücresel düzeyde, iskemi ve sonrasında reperfüzyon oluşması, hücresel adenosin trifosfat (ATP) düzeylerinde hızlı bir düşüşe neden olur. Hücresel redoks durumunda değişiklik, hücre içi pH ve Ca^{+2} homeostazında değişiklikler, polarite kaybı ve hücrenin; hücre-hücre, hücre-matriks teması bozulur. Takibinde hücrede nekroz ve apoptoza bağlı ölüm gerçekleşir. Reperfüzyon sırasında oluşan enflamatuvar ve sitotoksik hasar da iskemik hasara eşlik eder. Reperfüzyona bağlı inflamasyonun başlamasında ve sonrasında doku hasarının oluşmasında, apoptotik hücre ölümü çok önemli görünmektedir [86]. İskemi ve reperfüzyondan sonra ortaya çıkan hasar, enflamatuvar yanıtın sonucunda oluşmaktadır ve bölgeye infiltre olan nötrofil hücrelerinin oksidatif ürünlerinden kaynaklandığını gösteren kanıtlar mevcuttur [86]. TNF- α 'nın dahil olduğu birçok enflamatuvar sitokinler, birçok organdaki iskemik doku hasarına aracılık ederler. TNF- α , böbrekteki hücre apoptozunu indükler. Anti-enflamatuvar faktörlerden olan IL-10, iskemi-reperfüzyon hasarında (IRH) koruyucu role sahiptir. TNF- α 'yı modüle eder ve apoptozun inhibisyonunu sağlar [86]. IRH sonrasında apoptoz düzenleyicilerin hasarlı böbreğin onarım sürecine dahil olduklarını gösteren bulgular Bax, Bcl-x ve kaspaz-3'ün mRNA seviyelerindeki artışlardır. Ayrıca, protoonkogen c-myc ve tümör baskılayıcı gen p53'ün önemli ölçüde artmış mRNA seviyeleri gösterilmiştir. Renal interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) mRNA seviyeleri de IRH ile oldukça artış gösterdi [86, 87]. Renal IRH ile böbrek tübüllerinde, glomerüllerde, renal kan damarlarında veya interstisyumda doğrudan bir bozukluk vardır. Bu durum IL-6, metaloproteinaz-2'nin doku inhibitörü, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), BUN ve kreatinin klirensi gibi biyobelirteçler aracılığıyla analiz edilmiştir [88].

Akut böbrek hasarı (ABH) veya geleneksel olarak bilinen tanımıyla akut böbrek yetmezliği (ABY); böbrek sisteminde, kan akışındaki azalmaya (renal iskemi) bağlı olarak meydana gelen patolojik bir durumdur. Sonuçta organa oksijen iletilmesi azalır, hipoksi oluşur ve çeşitli hücresel lezyonlara neden olan epitel ve doku hasarları oluşur [89]. Böbrek kan akımının ciddi şekilde azalması sonucunda oluşan iskemi, ABY'nin de en yaygın nedenidir [86]. ABH, hospitalize hastalarda sık görülen bir komplikasyondur [90]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık olarak yıllık 1.7 milyon başvuru ABH nedeniyle komplike hale gelmektedir [90].

Hastalığın tanınmasına bağlı olarak son 10 yılda ABH tanısı, 100.000 kişide 60'dan 500'e yükselmiştir [90]. Özellikle sanayileşmiş toplumlarda insidansı hızla artmakla birlikte; ABY insidansı, hospitalize hastalarda hala artmaktadır ve % 3 ile % 25 arasında değişen insidans oranlarına sahiptir [91]. ABY ile alakalı morbidite ve mortalite %60'lar gibi oldukça yüksek oranlara ulaşmış durumdadır [86]. Sanılanın aksine; geçici böbrek fonksiyonlarındaki düşüşün bile olumsuz bir prognozla ilişkili olduğu gösterildi; yapılan bir çalışmada, kreatininde 0,3-0,4 mg / dL'lik bir artış, ölüm riskinde 1,7 kat artışla ilişkilendirilmiştir [92]. Böbrek hasarının ciddiyeti arttıkça, olumsuz sonuç riski artar. Önceleri, tüm ABH'ları olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilsede, hafif formlar genellikle dikkate alınmazdı. Ancak; 2010 yılında yapılan bir araştırmada, geçici azoteminin (72 saat içinde ABH'dan hızla iyileşme) iyi huylu bir durum olmadığı bildirilmiştir. Bu durum, hastanede yatan ABH vakalarının yaklaşık üçte birini temsil etmektedir. Geçici azotemi, artmış ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili bulundu [93]. 2004'teki bir epidemiyolojik çalışma, ABH için etyolojiler ve risk faktörlerini inceledi. ABH'nın etyoloji ve risk faktörleri açısından oldukça fazla varyasyona sahip olduğu raporlandı. ABH hemen her zaman farklı bir medikal durum ve olayla ilişkili olarak oluşmaktadır. Ciddi bir sağlık problemi nedeniyle, özellikle yoğun bakımda hospitalizasyon gerektiren durumlar, ileri yaş, periferik damar hastalıkları, diyabet, yüksek tansiyon, kalp krizi, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, bilinen kanser hastalığı ve tedavisi, ABH oluşumu için risk faktörleridir [94]. ABH'nın artan mortalite riski ile ilişkili olduğu sonucu doğrulanmıştır [93]. Artmış mortalite riski, hospitalize hastalarda kötü prognostik faktördür. Ayrıca ABH, gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı (KBH) için risk faktörüdür. Tekrarlayan ABH'nın; yaş, cinsiyet, yoksunluk durumu, eşlik eden hastalıklar, böbrek yetmezliğine predispozan durum oluşturacak altta yatan böbrek yetmezliği, ilaçlar ve hipotansiyon gibi karıştırıcı faktörlerde düzenleme yapıldıktan sonra, ölümün bağımsız bir prediktörü olduğu belirtilmiştir [95]. ABH'nın artan evresi, artan yaş, yoksunluk, düşük başlangıçlı eGFR, önceki MI ve serebrovasküler hastalık öyküsü, erkek cinsiyeti ve diüretik kullanımı gibi faktörler, tümüyle tekrarlayan ABH hastalarında artmış mortalite riski ile ilişkilidir [95]. ABH epizodlarının KBH'ye ilerleme riskini artırmada kümülatif bir etkiye sahip olduğu gösterildi. Tekrarlayan ABH atakları olan bireylerin, tek bir

ABH epizodu olan bireylere kıyasla mortalite oranlarının gelecekte yüksek olacağı belirtilmiştir [95]. ABH'nin uzun sürmesi, böbrek fonksiyonunun hızlı şekilde geri dönmesine kıyasla daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Önceki çalışmalarda, ABH nedeniyle hospitalize edilen hastaların, yaklaşık %30'unun tekrarlayan ABH atağı geçirdiği raporlandı [95]. Birincil ve ikincil tanılarının analizinin yapıldığı bir çalışmada; ABH'nin sepsis, mekanik ventilasyon, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, cerrahi müdahaleler ile ilişkili olduğu bulunmuştur [96]. ABH'nin patogenezi tam olarak anlaşılmada; üremiyle, fibrozis ve inflamasyonun aktivasyonu, mikrovasküler ve endotelial hasar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu ilişkili olayların sonucunda; ilerleyici renal hasar, renal disfonksiyon ve gelecekte kardiyovasküler hastalıklar oluşabilir [97],[90]. ABH'nin patofizyolojisinin anlaşılması hakkındaki gelişmelere ve volüm replasmanı, vazodilatör ve vazokonstriktör tedaviler, renal replasman tedavisi gibi tedavi seçeneklerine rağmen akut böbrek hasarının görülme sıklığı ve şiddeti son yıllarda benzer oranlarda seyretmektedir [98]. Hastaneye yatmadan önce ABH gelişen hastaların, sonrasında %41 oranında iyileşmedikleri tespit edildi ve bu hasta grubunun sadece %20'sinin normal böbrek fonksiyonunu kazandığı görüldü [99].

ABH için nedensel faktörler; kan akımının bozulması sonucu oluşan iskemi-reperfüzyon hasarı (IRH), sepsis, böbreğin hasarlanmasına neden olan faktörler, böbrek nakli, idrarın böbrekte bloklanmasına neden olan durumlar olarak sıralanabilir [99],[94]. Kan ve sıvı kaybı, tansiyon ilaçları, kalp krizi, kalp hastalıkları, enfeksiyon, karaciğer yetmezliği, aspirin, ibuprofen, naproksen sodyum gibi ilaçların kullanımı, ağır alerjik reaksiyonlar (anafilaksi), ağır yanık ve dehidratasyon durumları akut böbrek hasarı yaratabilecek ve böbreğe kan akışında bozukluğa, yetmezliğe neden olacak durumlardır [94]. Ayrıca, böbrek damarlarında pıhtı oluşması, kolesterol depositlerinin böbrek kan akımını engellemesi, glomerülonefritler, hemolitik üremik sendrom, coronavirüs enfeksiyonu (covid-19) gibi enfektif durumlar, lupus gibi glomerülonefrit yaratan immün sistem hastalıkları, kemoterapötik ilaçlar, antibiyotikler, görüntüleme için kullanılan kontrast maddeler, skleroderma gibi deri ve bağ dokusu hastalığı, trombotik trombositopenik purpura, alkol-ağır metal-kokain gibi toksinler, rabdomyolizis oluşturan durumlar, tümör lizis sendromu yaratan durumlar böbrek hasarı oluşturarak ABH durumu oluştururlar.

İdrar akışında bozulma yaratan mesane kanseri, prostat kanseri, serviks ve kolon kanseri, üriner sistem taşları, büyümüş prostat dokusu, işeme disfonksiyonu yaratacak sinirsel bozukluklar ve hasarlarda, ABH yaratabilecek diğer nedensel durumlardır [94].

ABH için etyoloji, nedenlerin oluşum noktasına göre 3 tipe ayrılır. Bu 3 neden, pre-renal (normal tübüler ve glomerüler fonksiyon, ancak bozulmuş renal perfüzyon), renal (böbreğin kendisini etkileyen hastalık, ağırlıklı olarak renal tübüler ve iskemik renal hasar en yaygın neden) ve post-renal (idrar çıkışının engellenmesi) olarak adlandırılırlar [98]. Klinik olarak renal ABH, diğer iki tip ABH'ye göre daha fazla oranda görülmektedir [99]. Bu üç ABH tipi için, intravenöz sıvılarla normal renal perfüzyonun düzenlenmesi, renal ABH için hemodinamik destek sağlanması, beslenme ve renal desteğin düzenlenmesi, nefrotoksik ajanlardan kaçınılması, farmakolojik tedavinin düzenlenmesi, geri dönüşsüz ABH'yi engellemek için post-renal obstrüksiyonun giderilmesi gibi doğru yönlendirilmiş tedaviler verilebilir. Ancak bu tedavilere rağmen tam olmayan iyileşme ABH'den sağ kalan hastaların ortak durumudur [98, 100].

IRH, bir organa giden kan akımının azalması ve sonradan artışıyla birlikte yeniden oksijenasyonun sağlanmasıyla oluşan patolojik bir durumdur. Reaktif oksijen radikallerinin (ROR) ortaya çıkması, hücrede apoptozis, nekroz oluşumu, inflamatuvar hücrelerinin infiltrasyonu ve doku hasarına yol açan aktif mediyatörlerin salınımını da kapsayan bir dizi hücresel olaydan oluşmaktadır. Hücresel düzeyde oluşan hasarın 2 aşaması iyi şekilde ayırt edilmelidir: iskemi sırasında meydana gelen hasar ve reperfüzyondan sonra meydana gelen hasar. İskemi ve reperfüzyon süreçleriyle ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu kalp üzerinde yapılmış ancak aynı fenomen böbrekte de meydana gelmektedir [101].

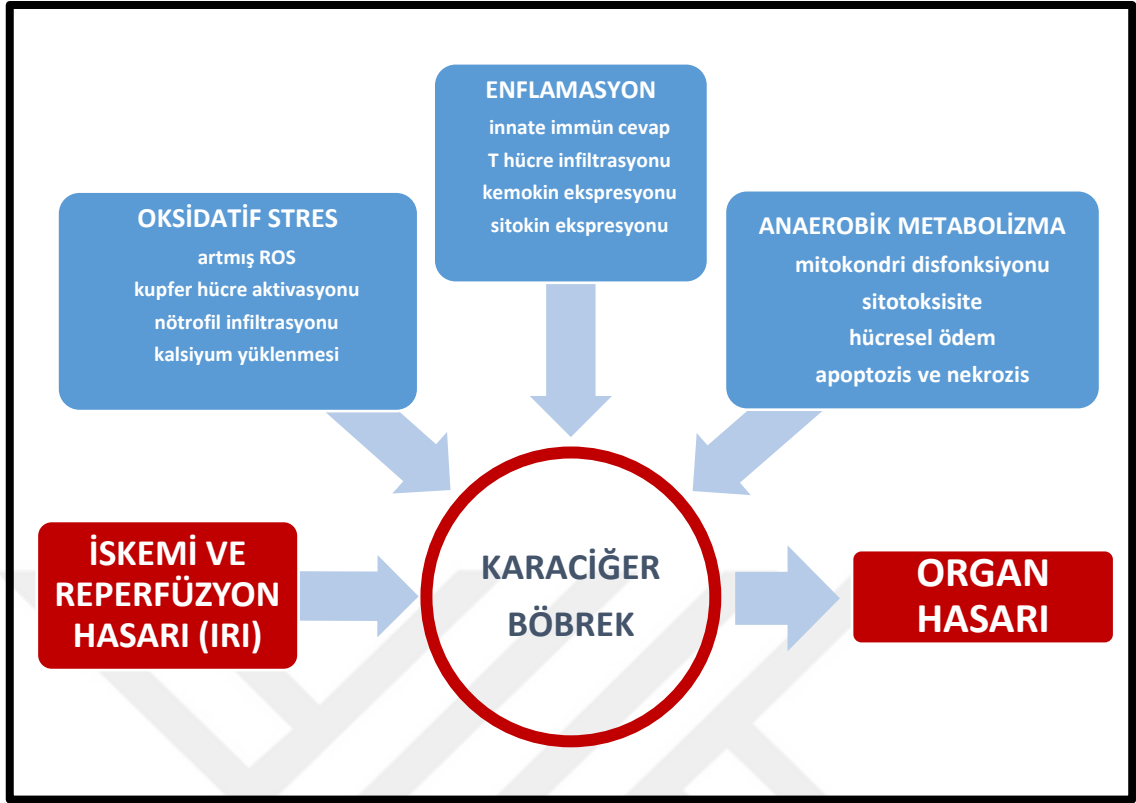
İskemiyle beraber oluşan ilk değişiklik, oksijenizasyondaki azalmadır. Azalmış O₂ seviyesi aerobikten (TCA siklusu ile 1 molekül glikozdan 36 molekül ATP üretimi) anaerobik glikoz metabolizmasına (Laktat sentezi ile 1 molekül glikozdan 2 molekül ATP üretimi) geçişi tetikleyecektir [102]. Anaerobik metabolizma ile aerobik dokuların ihtiyacı olan ATP karşılanamaz ve sonuç olarak hücre içi ATP seviyeleri hızla azalır. Ayrıca, anaerobik metabolizmaya bağlı olarak hücre içi laktik asit miktarı artar. Hücre içi asidoz, artan laktik asit ile daha güçlü

hale gelir [101]. İskemi; hücre içinde pH ve ATP'nin azalması nedeniyle, lizozomal zarların stabilizasyonunun bozulması ve lizozomal enzimlerin hücre içine sızmasıyla başlar. Sonrasında hücre zarının yapısı bozulur ve zara bağlı Na^+ - K^+ - ATPaz enziminin aktivitesi inhibe olur. Bu enzimin aktivitesinin inhibe olmasını takiben, hücre içi Na^+ miktarı artar ve takibinde hücre içi su artar. Hücre içi ödem oluşur. Hücre içi ATP tükenmesine bağlı Ca^{+2} iyon pompasının inhibisyonu sonucu hücre içi Ca^{+2} iyonu birikir. Hücre içi Ca^{+2} iyonunun konsantrasyon artışı, hücre için sitotoksik etki oluşturur [103]. Hücre içi iyon konsantrasyonlarında ki değişiklikler proinflatuar sitokinlerin yapımında artış ve antioksidan maddelerin yapımında azalmaya neden olur. Hücre içi sodyum seviyesi; protonu hücre dışına, Na^+ iyonunu ise hücre içine alan Na^+/H^+ pompasının, hücre içi pH'ı düzenlemek için aktive olmasıyla daha artar. Na^+ iyonları hücre içinde toplandıkça, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ antiportu Ca^{+2} 'u hücre dışına pompalamayı bırakır ve ters yönde çalışmaya başlar. Hücre içi aşırı kalsiyum, kalpainler adındaki kalsiyum bağımlı proteazları aktive eder. Bu proteazlar hücre içi asidik ortam nedeniyle iskemi sürecinde aktif olamasada, reperfüzyonda aktifleşip hücreye zarar verir. Kalsiyum iyon artışının diğer bir etkisi de, mitokondriler üzerine olur. Mitokondriyal kalsiyumun aşırı yükselmesi, sitokrom c'nin mitokondriyal iç membrandan uzaklaşmasına ve iskemi sırasında ROR'ların üretilmesine neden olur. Hipoksi sırasında; sitokromların redoks indirgenmesi, nitrik oksit sentazların (NOS), ksantin oksidazların ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz) enzimlerinin aktivasyonları nedeniyle aşırı miktarda ROR üretilmesine neden olur [101]. Ayrıca, hipoksik durum, antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidazın aktivitelerinde azalmaya neden olur. Bu durum oksidatif stresi daha da artırır [104]. Ca^{+2} indüklü mitokondriyal geçiş gözeneklerinin (mPTP) açılması, iskemi sırasında düşük hücre içi pH nedeniyle engellenir. İskemi ve Ca^{+2} aşırı yükselmesi, mPTP'yi açılma yönünde hassas hale getirir. Reperfüzyona bağlı olarak, pH değerleri normale döndüğü zaman hassas olan bu mPTP'ler açılır. ROR'lar reperfüzyon sırasında mitokondriyal geçiş gözeneklerinin açılmasını sağlayan diğer etkenlerdir. Bu gözeneklerin açılmasıyla, hücre içine yayılan ROR'lar, apoptoz ve hücre ölümüne neden olurlar [104].

İskeminin süresi ve şiddetine bağlı olarak organ tamamen iyileşebilir ya da kritik eşik süre aşılnca hasara uğrayabilir. Kritik iskemi süresi organlar arasında farklılık göstermektedir. Beyin için birkaç dakika olan bu süre, böbrek için 30 dakikaya ulaşabilmektedir [105]. Beyin ölümü gerçekleşen donörlerden alınan böbreklerde, böbrek kan akımının kesilme süresi daha uzun olduğu için İRH'nin daha şiddetli olduğu görülmüştür. Canlı vericilerden ve ölen vericilerden alınan böbreklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ölen vericilerden alınan böbreklerde interlökin-1 beta (IL-1 β), IL-6, P-selektin ve monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) gibi pro-inflamatuar genlerde yüksek bir artış olduğu belgelenmiştir [106]. Tüm bunlara rağmen iskemi sırasında, reperfüzyon sonrasında gözlenen duruma kıyasla, çok az hücre kaybı vardır. Yapılan bir çalışmada; in vitro iskeminin uygulanmasından 1 ve 4 saat sonra kardiyo-miyositlerin sırasıyla %4 ve %17'sinin canlılığını yitirdiği, 1 saatlik iskemiye takiben 3 saatlik reperfüzyon sonrasında canlılığını yitirme oranının %73 olduğu bildirilmiştir [107].

Son zamanlarda, renal IRH'nin araştırılması ve potansiyel tedavilerin değerlendirilmesi için çok sayıda deneysel model kullanıldı. Akut patolojiler renal IRH sonrası spesifik böbrek hücrelerinde gelişir. Bu nedenle, in vitro hipoksik proksimal tübüler hücreler, glomerüller ve mezenkimal hücreler, renal IRH'nin patolojik değişikliklerini göstermek için kullanıldı [99]. Ayrıca, in-vivo cerrahi modellerde geliştirildi. Bilateral IRH, unilateral IRH, tek taraflı arteriyal/venöz IRH ve kontralateral nefrektomili-unilateral IRH modelleri üzerinde ABH açısından değerlendirmeler yapıldı [99].

Geliştirilen ve geliştirilecek yeni farmakolojik stratejiler sayesinde, iskemi-reperfüzyon hasarlarını ve gecikmiş greft fonksiyonunu önlemek mümkün olabilir. Özellikle vazodilatör ajanların, anti-enflamatuar ilaçların, anti-oksidan ajanların ve modifiye edilmiş küçük interfere edici RNAi'nin, iskemi-reperfüzyon nedeniyle oluşan organ disfonksiyonunu iyileştirdiği bazı yayınlarda bildirilmiştir [108].



Şekil 12: İskemi-Reperfüzyon Hasarı (IRH), bağlı birçok etkenin sonucunda oluşan organ hasarı [109].

2.10. İSKEMİ / REPERFÜZYON HASARINA BAĞLI AKUT BÖBREK HASARI HAYVAN MODELLERİ

Renal IRH, atravmatik mikrovasküler klempler kullanılarak cerrahi olarak oluşturulabilir. Sonuçlar; iskemi sürelerine, hücre dışı sıvı tükenmesine, sıcaklık kontrolüne, opioidler gibi ameliyat sonrası yeterli analjezik kullanımına bağlı olarak değişkenlik gösterir [99]. Renal arter/ven ya da pedikülün klemplenmesi, tek taraflı veya iki taraflı olarak yapılabilir. Renal arterlerin bilateral klemplenmesi (bIRH), total olarak böbrekleri etkilediği için BUN ve kreatinin değerlerinin hızlıca yükselmesine neden olur [99]. Bilateral Renal arter klemplenmesi böbrek fibrozisi ve kronik böbrek hastalığı oluşturmak içinde kullanılır. Glomerüler hipertrofi ve

iskemik durumun ötesinde interstisyel skar ve mikrovasküler tutulumu neden olur [99].

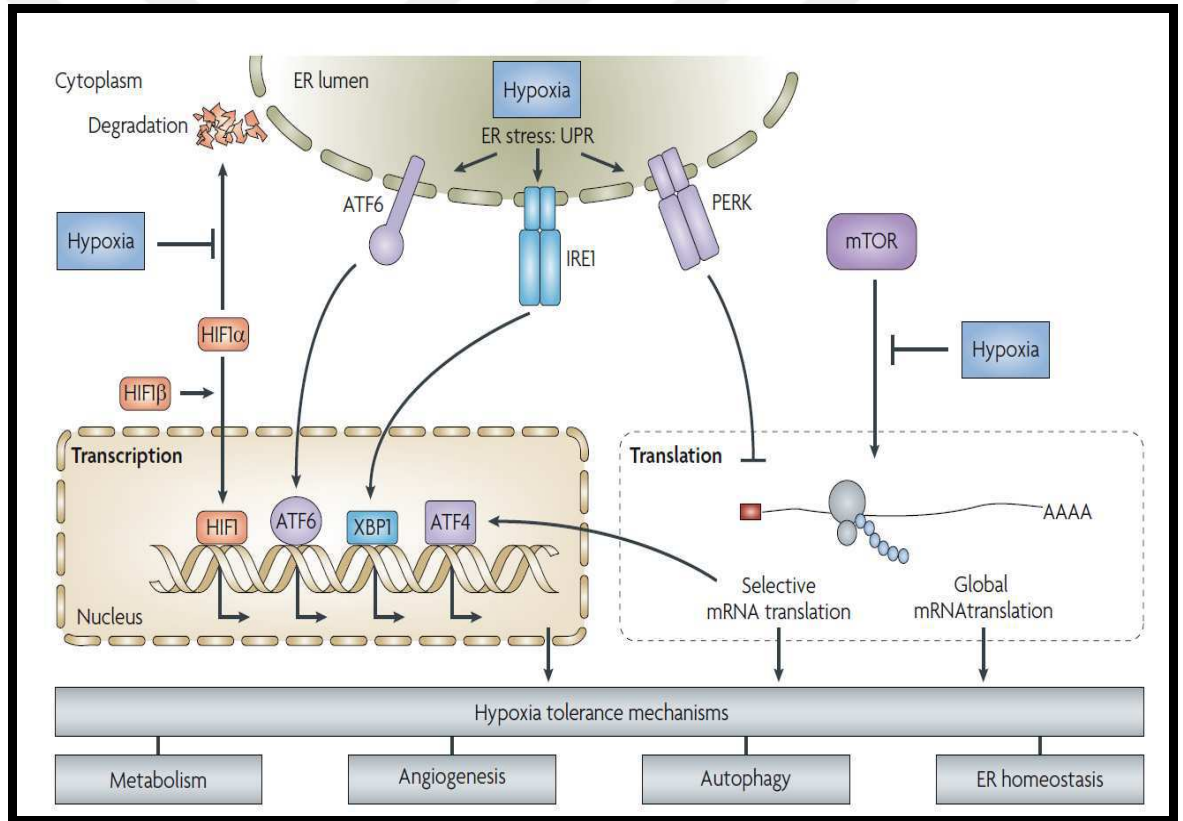
Bununla birlikte; bilateral renal arter klemplenmesinin akut böbrek hasarıyla alakalı fare modelinde, böbrek rejenerasyon analizi ve ilişkili uzun vadeli sonuçlara ulaşamaması, daha kısa iskemi zamanı noktalarının da genellikle akut böbrek hasarı kriterlerine ulaşmak için yeterli tübüler nekroz üretmediği görülmüştür [109]. Diğer bir seçenek olarak tek taraflı iskemik renal hasar sıklıkla kullanılır. İskemik renal hasar sonrası, uzun dönem takip sonrasında akut böbrek hasarıyla ilişkili çalışmalar yapılabilir [109]. Ancak tek taraflı klempleme ile hızlıca yapılmış kontralateral nefrektomide de benzer sonuçlar elde edilmiştir. KBH patolojilerini incelemek için yaygın olarak kullanılmıştır. Tek taraflı klempleme ile hızlıca yapılmış kontralateral nefrektomi modelini içeren çalışmalarda, modelin daha büyük iskemik durum yoğunluğuna dayanılabildiği görüldü. Bu modelin, bilateral arter klempleme modelinden daha fazla stabilizeye sahip, uzun süreli bir model oluşturabileceği görüldü [110]. Kontralateral nefrektomisiz tek taraflı iskemik böbrek hasarında ise bir önceki duruma zıt olarak, sağlam bir böbreğin olması böbrek yetmezliğinin neden olduğu mortalite olasılığını azaltır ve ABH'nin değerlendirilmesini kolaylaştırır [111]. Ayrıca kontralateral nefrektomisiz tek taraflı iskemik böbrek hasarında (uIBH) daha uzun iskemik süre modellerinin (farelerde 60 dakika ve sıçanlarda 190 dakika) yürütülmesine yardımcı olur. Bu nedenle, çok çeşitli böbrek hasarı aşamalarının değerlendirmesiyle alakalı yapılacak çalışmalara izin verir [99]. uIBH modeli, hastalarda gözlenen değişikliklerle yakından ilişkili böbrek hasarına neden olabilir ve bu durum yapılacak çalışmalar için avantaj sağlar [99]. 60 dakikadan uzun iskemik süre, akut tübüler nekroz (ATN) ve böbrek yetmezliğine neden olabilirken; 30 dakikadan kısa iskemi süresi, tübüler epitel hücrelerinin hızla çoğalmasına neden olur ve tübüler yaralanma geri dönebilir [99].

2.11. İSKEMİ-REPERFÜZYONDA mTOR'UN ROLÜ

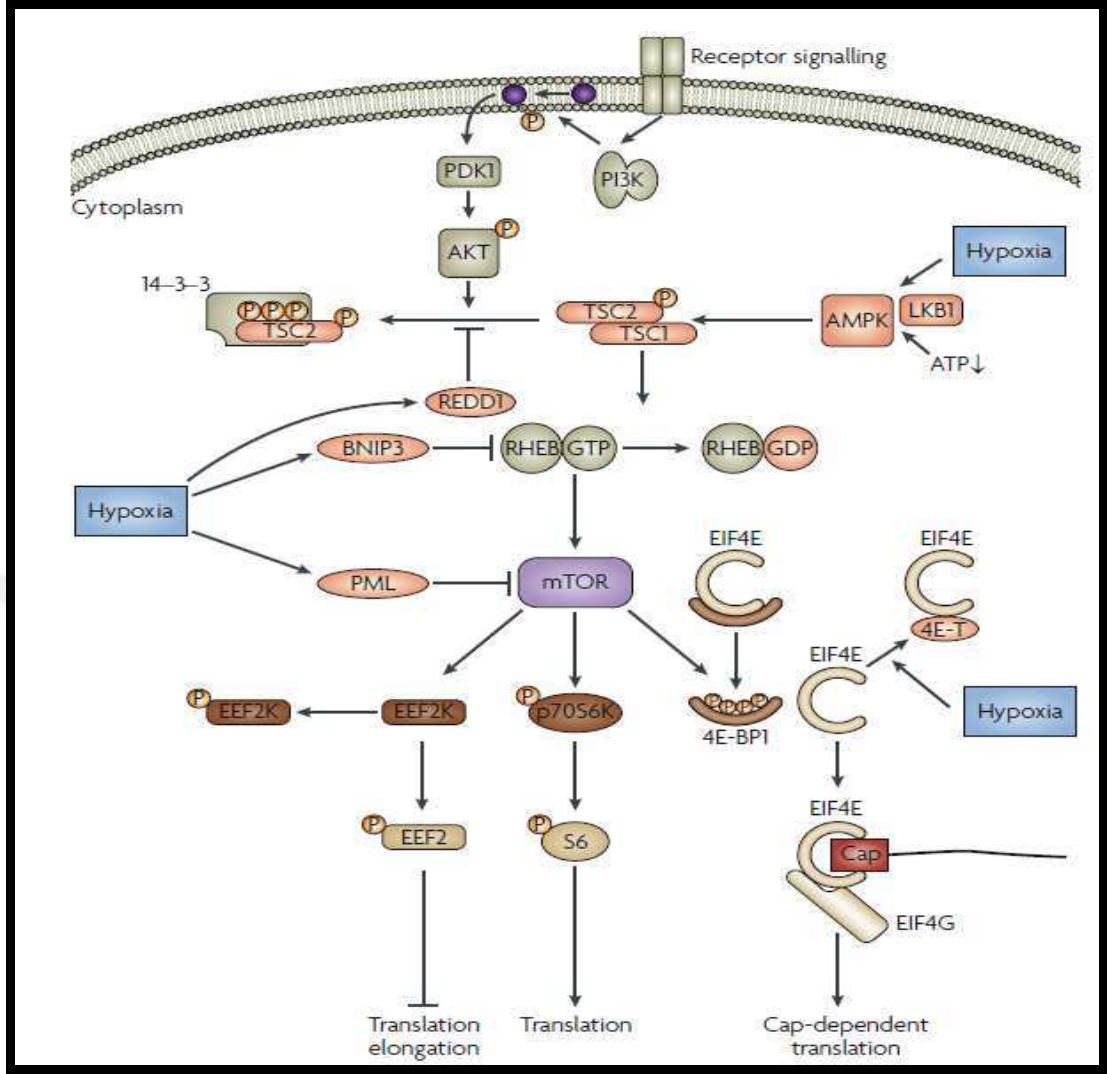
İskemi-reperfüzyon, sepsis veya nefrotoksinlere bağlı ABH, dünya çapında bir sağlık sorunudur [112]. Renal IRH sonucu oluşan nekroz ve tübüler epitel hücrelerin apoptozu, ABY'nin nedenleridir [113]. Oluşum sebeplerinden bağımsız olarak; tübüler hücrelerin ölümü ya da tübüler hücrelerin, tübüler taban membranından ayrılması ve glomerüler filtratın, tübüler hücrelerden instersisyuma sızması sonucu böbrek fonksiyon bozukluğu oluşur [112].

mTOR; mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2) adlı iki ayrı kompleksten oluşmaktadır. Kompleks; Rheb (beyinde zenginleştirilmiş Ras Homologu), TSC1 (Tuberoskleroz kompleks 1, kompleks alt ünitesi 1, tüberosklerozis 1, protein kodlayan gen), TSC2 (Tuberoskleroz kompleks 2, kompleks alt ünitesi 2, tüberosklerozis 2, protein kodlayan gen), Rictor (mTOR'un rapamisin duyarsız bileşeni-Rictor proteini) gibi bazı proteinlerden oluşmaktadır. Rheb, küçük bir GTPaz'dır ve mTORC1'in uyarılması için bir aktivatördür. TSC1 geni; TSC2 için stabilizatör iken, Rheb proteini için de GTPaz aktive edici özelliğe sahiptir. TSC1; Rheb ve mTORC1 sinyal aktivasyonunu inhibe eder [114]. Rictor proteini, mTORC2 için bir adaptör protein ve kinaz düzenleyicisidir. Eksikliğinde mTORC2 aktivitesinde azalmaya neden olur [115]. Besin ve enerji açısından doymuş koşullar altında mTOR aktivasyonu, ribozomal protein S6K'nın (p70S6K, RPS6KB1 olarak da bilinir), ökaryotik başlatma faktörü 4E bağlayıcı protein 1 (4E-BP1) ve ökaryotik uzama faktörü 2 kinaz 3 (EEF2K3)'ün fosforilasyonu yoluyla protein sentezini ve hücre büyümesini uyarır [116]. Hipoksi, mTOR yolağını birçok noktada etkiler. Besin ve enerjinin doymuş koşulları ile aktive olan mTOR kompleksi, hipoksik durum veya O₂ yoksunluğuna karşı oldukça duyarlıdır. Hipoksik durum, diğer stress faktörleriyle bağlantılı olarak veya kronik hipoksiye bağlı olarak mTORC1'in birçok yoldan inhibisyonuna neden olur. TSC1-TSC2 kompleksinin hipoksiyle aktivasyonu sonrası mTORC1'in inhibisyonu, bu inhibisyon yollarından biridir [117]. Arsham ve ark. kısa süreli hipoksi maruziyetlerinin, insülin aracılı olarak mTORC1'in stimülasyonunu engellediğini gösterdiler [118]. Bu tarz mTOR inhibisyonu, TSC1-TSC2' nin AMPK bağımlı aktivasyonunu içeren, hipoksiyle indüklenebilen faktör 1-alfa (HIF-1 α)'dan bağımsız bir yolla gerçekleşmektedir. Bazı

çalışmalarda, hipoksinin TSC1–TSC2’yi REDD1 (DNA hasarıyla indüklenebilen transkript 4 proteini)’in (DDIT4 olarakta bilinir) transkripsiyonel düzenlenmesi yoluyla aktive ettiği bildirildi [119]. Ayrıca hipoksi, Akt yoluyla TSC1–TSC2’ye sinyal ileten diğer büyümeyi teşvik eden yolları antagonize edebilir [119]. Hipoksi, mTOR ve Rheb arasındaki etkileşimi sağlayan proteinler vasıtasıyla mTORC1’in aktivitesini negatif yönde etkileyebilir [119]. Özetle; hipoksi, m-TOR bağımlı veya m-TOR bağımsız yollarla translasyonun baskılanmasına neden olur. Hipoksi, m-TOR aktivitesini negatif yönde etkiler.



şekil 13: Hücrecel oksijen algılama yolları [119]. 3 ana oksijen algılama yolu, transkripsiyon ve mRNA translasyonuyla hipoksi toleransı teşvik edilir [119].



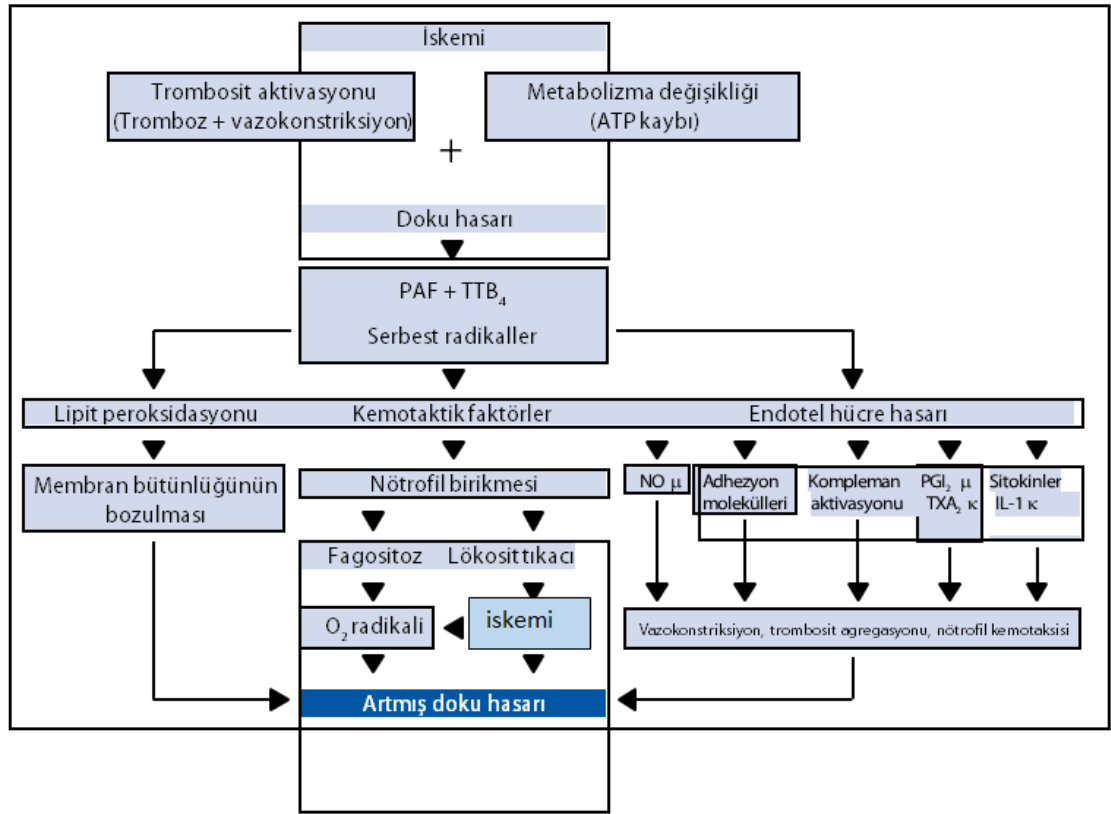
Şekil 14: Hipoksi ile mTOR inhibisyonu [119].

Bazı çalışmalarda; tübüler hücrelerde hem mTORC1, hem de mTORC2 aktivasyonu; tübüler hücrelerin ölümüne neden olurken, oluşacak ABH'ye karşı böbreği korumaktadır. Tübüler hücrelerin sağkalımı ve ABH'nin daha az oluşumu için fibroblastlarda mTORC1 ve MTORC2'nin rolü halen tam anlaşılamamış olsada; tek taraflı üreter obstrüksiyonu ve iskemi-reperfüzyon kaynaklı ABH tablosuna sahip farelerin renal fibroblastlarında mTORC1 ve MTORC2'nin aktivasyonunun, renal fibroblast aktivasyonunu ve böbrek fibrozisinin oluşumunu arttırdığı yayınlarda belirtilmiştir [112]. Böbrek dokularında ve böbrek fibroblastlarında, 6 saat ve 24 saat sonra yapılan western blot analizi ile fosfo-protein kinaz B antikoru (p-Akt), (Ser473) ve p-S6'nın büyük ölçüde arttığı tespit edildi. Bu sonuç; IRH'den sonra

böbrek fibroblastlarında, hem mTORC1 hem de mTORC2 sinyallerinin aktive edildiğini göstermektedir [112]. Böbrek dokularında mTORC1 kompleksi, HIF-1 α 'nın hücre içi seviyelerini, bu faktörün translasyon ve transkripsiyonunu artırarak yükseltir. Bu durum; mTOR'un VEGF, PDGF- α ve TNF- α gibi proanjiyojenik faktörlerin üretimini uyarılmasına neden olduğunu göstermektedir. [116].

m-TOR, çok kanallı bir işlemci gibi çalışır. Hücrel besin algılama ağı içinde, farklı çevresel verilerden kaynaklı birçok veriyi alır ve ilgili alt efektörlere yönlendirir. Akt / mTOR sinyal yolağı, hücrede protein sentezini, yaşamsal fonksiyonları, apoptoz ve hayatta kalma gibi çeşitli temel hücrel fonksiyonları düzenleme konusunda rol sahibidir. Birçok çalışmada, oksidatif stressin mTOR sinyal yollarının aktivasyonunu bloke edebileceği gösterilmiştir [120]. Ayrıca, birçok çalışmada Akt/mTOR yolunun İRH'de önemli rolü olduğu belirtilmektedir. mTOR, PI3K/Akt yolağının (down-stream) aşağı yönlü regülasyonunu sağlayan majör hedefidir [120]. PI3K/Akt aktivasyonu, hücrede proliferasyonu, farklılaşmayı ve hayatta kalmayı destekler. Kardiyomyositlerde yapılan çalışmalarda, PI3K / Akt yolağı, aşağı yönlü regülasyonu sağlayan mTOR'u fosforile ederek, kardiyoprotektif bir etki oluşturmaktadır. Bu koruyucu etkiyi otofajik aktiviteyi azaltarak sağlamaktadır [120].

Tübüler hücrelerin ölüm mekanizmalarını aydınlatmak ve tübüler hücrelerin canlılığını sağlamayı arttırıcı yöntemlerin geliştirilmesi, ABH tedavisi için fayda sağlayacaktır [114]. Bu bilgilere ek olarak, ABH'ye ilerme noktasında enflamatur yanıt kritik öneme sahiptir. Bu yanıt toll-benzeri reseptörler (TLR'ler) aracılık eder. IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IL-2 gibi güçlü proinflatuar sitokinler, renal IRH'de salınır ve işlev görür. Bu inflamatur faktörlerin bloklanması, renal İRH'nin önlenmesinde umut verici bir tedavi olabilir [121].



Şekil 15: İRH'de yer alan olaylar dizisi [103].

2.12. mTOR İNHİBİTÖRLERİ VE İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI

m-TOR inhibitörleri, makrolid immünsüpresan ajanlar olarak T ve B hücre fonksiyonları üzerine etki eder. T hücrelerinden salınan TNF- α ve TNF- α ile indüklenen IL-6 gibi sitokinlerin salınımını azaltarak anti-enflamatuar etki gösterir. Bununla birlikte, oksidatif stresi azaltırlar ve anti-fibrotik etkiye sahiptirler. Renal İRH'deki mekanizmalar ise halen araştırılmakla birlikte; endotelial hasar, adhezyon moleküllerinin artan ekspresyonu yoluyla, artmış lökosit-endotelial etkileşimleri ve artan sitokin üretimiyle oluşan enflamatuar yanıt olarak bilinmektedir [122]. Everolimus ve Sirolimus gibi m-TOR inhibitörlerinin, hücrel koruyucu etkilerini ve anti-enflamatuar etkilerini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Benzer etkilere sahip iki ajanın, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimini azalttığı, oksidatif stresi ve malonildialdehid (MDA) seviyelerini azalttığı gösterilmiştir [123]. TNF- α ; IRH sırasında makrofajlar, lökositler ve renal tübül hücrelerinden salgılanan

proinflatuar bir sitokindir. Çalışmalarda, 30 dakikalık iskemi süresiyle yeterli miktarda TNF- α mRNA sentezlendiği ve bu oranın 1 saatlik iskemi ve takibindeki 2 saatlik reperfüzyon periyoduyla pik noktaya ulaştığı görülmektedir [122]. Primatlarda yapılan çalışmalarda, TNF bağlayıcı protein ile sağlanan TNF inhibisyonunun renal allograft sağkalımını arttırdığı gösterildi. Everolimus ile yapılan başka bir çalışmada, vasküler düz kaslardan TNF- α salınımının inhibe olduğu gösterilmiştir [124]. Everolimusun kullanıldığı bir çalışmada, İR+everolimus grubunda, sadece İR yapılan gruba karşılaştırıldığında, 2 saatlik reperfüzyon sonrasında TNF- α seviyelerinde azalmanın önemli ölçüde olduğu tespit edildi [122]. m-TOR inhibitörlerinin immünsüpresif etkisinin kısa sürede azaldığı ve uygulamanın, şiddetli enflamasyondan önce başlanması gerektiği bildirilmiştir [125]. mTOR inhibitörlerinin erken dönemde uygulanması, iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında oluşan vasküler enflamatuar yanıtı azaltır. Böbrekte gelişen otofaji tübüler iskemi reperfüzyondan korur. Bu nedenle, m-TOR inhibitörleriyle otofaji arasındaki ilişki dikkatle değerlendirilmelidir. Karaciğerin iskemi reperfüzyon hasarıyla alakalı yapılan bir çalışmada, rapamisinin karaciğeri iskemi-reperfüzyon hasarından koruduğu ve reperfüzyon aşamasında otofajik indüksiyon yarattığı gösterildi [126].

Hasarlı dokuya nötrofil ve mononükleer hücrelerin infiltrasyonunu gösteren ve iskemik hadiseden sonra yükseldiği bilinen myeloperoksidaz (MPO) enzimiyle alakalı yapılan bir çalışmada; İR+everolimus uygulanan grupta iskemik dokuya inflammatuar hücre göçünün engellenmesi sonucu MPO seviyelerinin azaldığı belirtildi [122]. İskemi ve sonrasında oluşan reperfüzyon aşamasında böbrekte serbest oksijen radikalleri oluşur. Bu son ürünler, lipit peroksidasyonu yoluyla hücrel yıkım oluşturur. m-TOR inhibitörleri lipit peroksidasyonunu azaltarak hücrel yıkımı azaltır ve renal IRH'den koruyucu etki gösterir [122].

m-TOR inhibitörlerinin koruyucu etkilerine zıt olarak toksik etkileride olduğu bilinmelidir. Bir çalışmada, sirolimus ile tedavi edilen renal oklüzyon modelinde böbrek fonksiyonunun geriye dönmesinin geciktiği ve bu duruma tübüler hücrelerin p70 S6K inhibisyonuna bağlı artan apoptozunun neden olabileceği belirtilmiştir [122]. Renal transplantasyon sonrası mTOR inhibitörlerinin de-novo kullanımının, renal greftin sağkalımını azaltabileceği ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden

olabileceği belirtildi [127]. Ratlar ve farelerde oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarının m-TOR inhibitörleriyle tedavisi sonucunda, böbrek fonksiyonlarının bozulduğu belirtildi. Son dönem böbrek yetmezliği hayvan modeli oluşturulan ratlarda, subtotal nefrektomiden 8 hafta sonra, everolimus ile tedavi sonrasında, albuminin tübüler yeniden emiliminin arttığı ve proksimal tübüllerdeki membran taşıyıcılarının, ekspresyon seviyelerinde yapıcı etkiler izlendiği bildirildi. Ancak kompensatif böbrek yetmezliği hayvan modelinde ise, subtotal nefrektomi yapılan ratlarda, 2 hafta sonra everolimus ile proksimal tübüllerin hücresel hiperplazisinin önlendiği ve ciddi böbrek hasarı olduğu görüldü [128]. Rapamisin ile Torin1 (potent ve selektif mTOR inhibitörü, dual mTOR 1-2 inhibitörü)'i karşılaştıran bir çalışmada, rapamisinin hepatositleri oksidatif stressten ve apoptozisi indükleyen TNF- α 'dan koruduğu görülmüştür. Ancak Torin1'in karaciğerdeki iskemi-reperfüzyon hasarından korumada etkili olmadığı belirtildi. Rapamisin aracılı sitoprotektif etki çeşitli durumlar ile engellenebilir. Klorokin aracılığıyla otofaji inhibisyonu yada Triciribine aracılığıyla Akt inhibisyonu, bu koruyucu etkiyi engeller. Bu çalışmada rapamisinin, otofaji ve mTORC2-Akt aktivasyon mekanizmaları sayesinde karaciğeri IRH'den koruduğu gösterilmiştir [126].

Birçok çalışma; mTOR'un tüm organ sistemlerinde, iskemi-reperfüzyon süreçlerinde, artan etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. mTOR salınımı üzerine yapılabilecek modifikasyonlar, iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak için etkili yeni stratejiler olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma ile, bir mTOR inhibitörü olan Everolimusun üreter anastomozlarında fibrozis azaltıcı etkisi ve aynı taraf (ipsilateral) böbrekte oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Özel deney hayvanları laboratuvarı olan “Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı A.Ş., Türkiye” deneysel hayvan çalışmaları etik kurulundan, 02.08.2019/389 onay tarihi ve onay numarasıyla etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı (Ek 3). Çalışma finansmanı; 29.08.2019 tarih ve 73/02 karar numarasıyla, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilimsel Çalışmaları Destekleme Kurulu Başkanlığınca sağlandı (Ek 4). Çalışmayla alakalı histopatolojik değerlendirmeler, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı tarafından gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizler ise, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı desteğiyle gerçekleştirildi. Çalışma, “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS 123)” ne uygun olarak yapıldı. Çalışma ARRIVE 2.0 kılavuzuna uygun şekilde tasarlandı [129].

Çalışma için toplam 16+2 adet, 2000-2600 gr, erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanların bakımı; aynı laboratuvarında, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ uygun sıcaklık ve neme sahip, 12 saatlik ışık-karanlık siklusu olan odalarda yapıldı. Deneyler süresince yeterli miktarda suya ve yeme sürekli erişimleri sağlandı (ad libitum). Çalışma için tavşanlar rastgele dört gruba ve her grupta 4 tavşan olacak şekilde randomize edildi ($n = 4$). Çalışma yöntemi prospektif olarak planlandı.

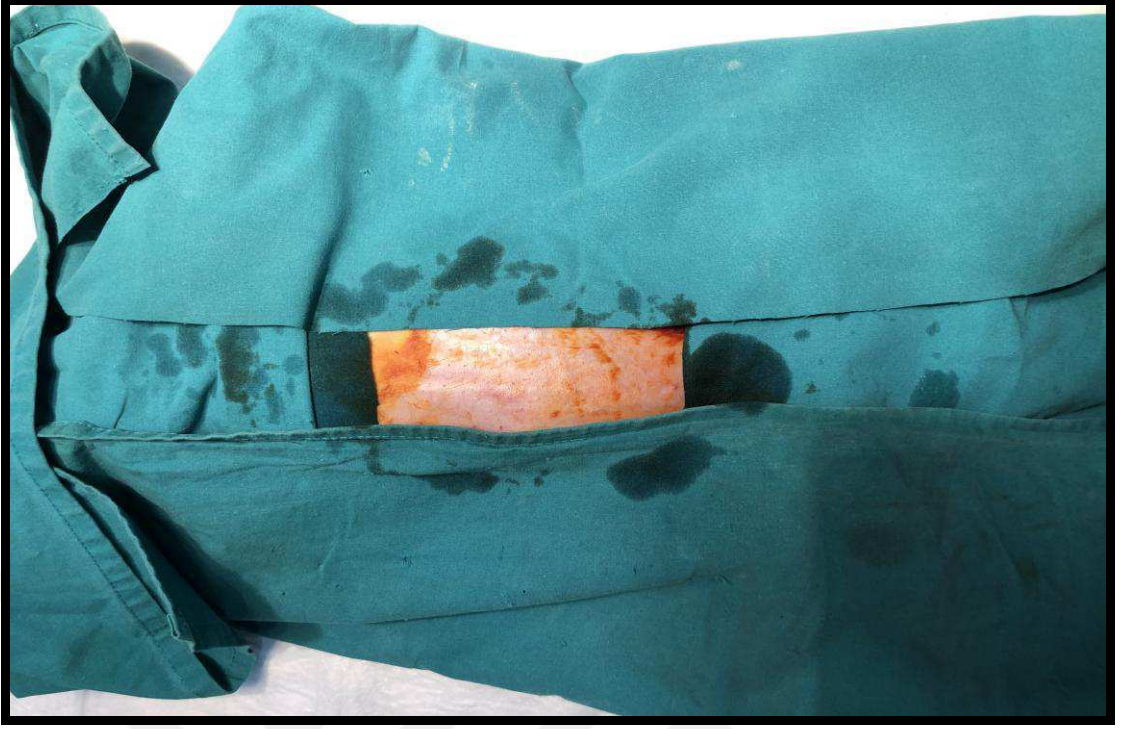
3.1. Deney Modeli

Tavşanlar, cerrahi işlem öncesinde olası stress faktörlerinin azaltılması amacıyla 1 hafta süreyle laboratuvarında barındırıldı. Cerrahi işlem öncesinde, 0,35 ml/kg Ksilazin (Xylazin Bio %2, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) ve 1,25 ml/kg Ketamin (Ketalar 500 mg/10 ml, Pfizer, ABD) ilaçlarıyla subkutan anestezi uygulandı (Şekil

18). Anestezi uygulanmasının hemen ardından, tavşanlar tam uyuma haline kadar karanlık odada bekletildi. Bu şekilde stress faktörleri en aza indirilmeye çalışıldı. Cerrahi bölgenin traşını takiben, aseptik cerrahi için cerrahi alanın %10 Povidon İyot Solüsyonu ile temizliği ve steril cerrahi örtülerin örtülmesi ile operasyon hazırlığı tamamlandı. Orta hat laparotomi insizyonu uygulandı (Şekil 16, 17). Transperitoneal olarak; sağ üreter, sağ psoas kası medialinde identifiye edildi (Şekil 21). Sol üreter ve sol böbrekte benzer şekilde visualize edildi.



Şekil 16: Traş sonrası operasyon hazırlığı, Povidon İyot Solüsyonu öncesi görsel



Şekil 17: Povidon İyot Solüsyonu ve Cerrahi örtüler ile Cerrahi alan hazırlığı



Şekil 18: Beyaz Yeni Zelanda Tavşanı, anestezi sonrası görüntü

Öncelikle sağ renal pedikül nazik diseksiyon ile identifiye edildi. Sağ renal pedikül, ezmez klempe ile 30 dakika klempe edildi (Şekil 19). Sağ böbrekte iskemi oluşturuldu. 30 dakika sonunda klempe açıldı. Reperfüzyon oluşturuldu. Sağ üreter

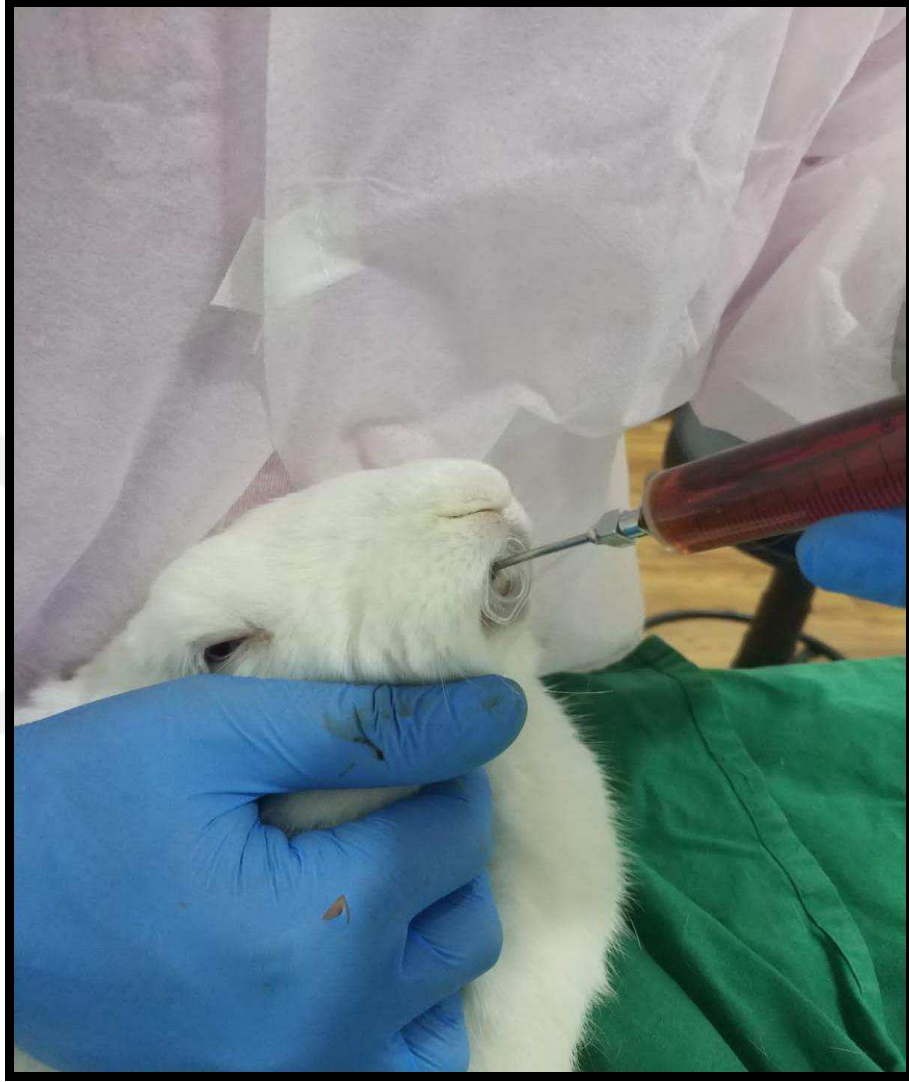
orta hattan diseke edildi. Gruplar arasındaki farklara göre stentli yada stentsiz olarak 6/0 steril cerrahi iğneli monofilaman poliprolen mavi sütür (Filaprop, Meril Endo Surgery Private Limited, İndia, Lot no: IB17003) kullanılarak 10x büyütme sağlayan loop gözlük yardımıyla üreter uç uca anastomoze edilerek yeniden yapılandırıldı. Analjezi için 0.05 mg/ kg % 0,5 bupivakain (Marcaine %0,5'lik 20 mL, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) subkutan olarak günde 2 kez verildi. Perioperatif ve postoperatif antibiyoterapi uygulanmadı.



Şekil 19: Renal pedikül klemplenmesi için hazırlanan ezmez pedikül klempleri

Double J stent ve ilaç kullanılmayan grupta anastomoz hattına Salin (%0,9'luk İzotonik NaCl) uygulandı. İlaç grubunda Everolimus, oral olarak 1mg/kg dozunda 3 gün, operasyonu takiben oral olarak uygulandı (Şekil 20). Oral uygulama “Certican”, 0,75 mg tablet, (Novartis Pharma Stein AG, İsviçre) kullanılarak, suda çözünme ile hazırlandı. Üreteral stent olarak, Actomed 3 Fr-12 cm Poliüretan Double J stent, kılavuz tel (G.W) 0.018” (Biorad Medisys, İndia, Lot no: BA01017017) kullanıldı. Üreter anastomozu sonrasında cilt altı 3.0 yuvarlak vicryl ile, cilt 3.0

keskin prolen ile sütüre edildi. Cilt s t r zasyonunu takiben, povidone iyot solüsyonu ve antiseptik mavi solüsyon uygulandı.

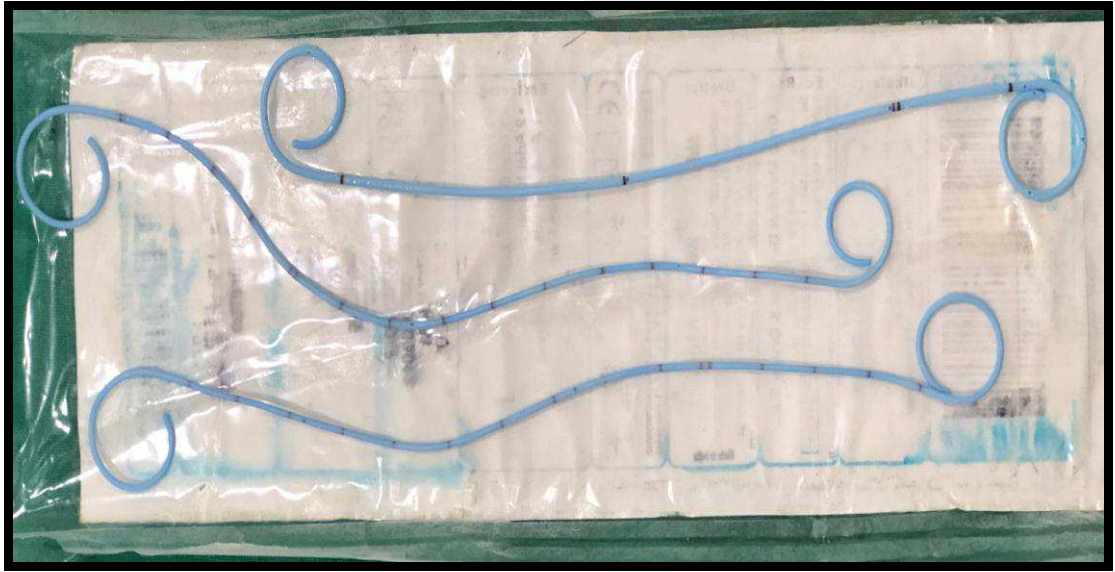


Şekil 20: Oral Everolimus c zeltisinin uygulanması.

3.1.1. Stentin Everolimus ile Kaplanması

Üreteral Double J stent olarak, Actomed 3 Fr-12 cm Poliüretan Double J stent (kılavuz tel (G.W) 0.018" Biorad Medisys,  ndia, Lot no: BA01017017) kullanıldı. İlaç kaplama işlemi bu stente uygulanmıştır. Steril  artlar sağlandıktan sonra, W. Kram ve ark. 'nın üreteral stente paklitaksel kaplamak için kullandıkları metod, everolimus kaplamak için referans alındı [17]. Benzer şekilde %1,5'luk

konsantrasyon elde edildi. 10 mg polilaktik asid (PLA, M = 800.000 g / mol, RESOMER® LR 708, Evonik Industries AG, Essen, Almanya) ve 30 mg polietilen glikol (PEG, M = 8000 g / mol, Sigma-Aldrich GmbH, Steinheim, Almanya), 1.775 ml kloroform (CHCl₃) içinde çözüldü. Bu solüsyon, kaplama solüsyonu olarak değerlendirildi. Sonrasında everolimus (6 mg, SML2282-10MG, Sigma-Aldrich GmbH, Steinheim, Almanya), etanol (6mg/ml) içinde çözüldü. 0,6 ml kaplama solüsyonu ile 0,5 ml everolimus solüsyonu karıştırılarak kaplama işlemi için kullanıldı. Stentler, 2 saniye süreyle bu karışım solüsyonuna batırıldı. Sonrasında 5 dakika kuruması için bekletildi. Bu batırma işlemi 5 kez tekrarlandı. Her batırma sonrası 5 dakikalık kuruma süresi beklendi. Tüm intervallerde batırma süresi 2 saniye ile sınırlandırıldı (Şekil 20). Bu süreler kronometre ile titizlikle takip edildi. Kaplama işlemi sonrasında everolimus kaplı stentler, otoklavda 121°C için 1 atmosfer ve 15 dakika süre sterilize edildi.

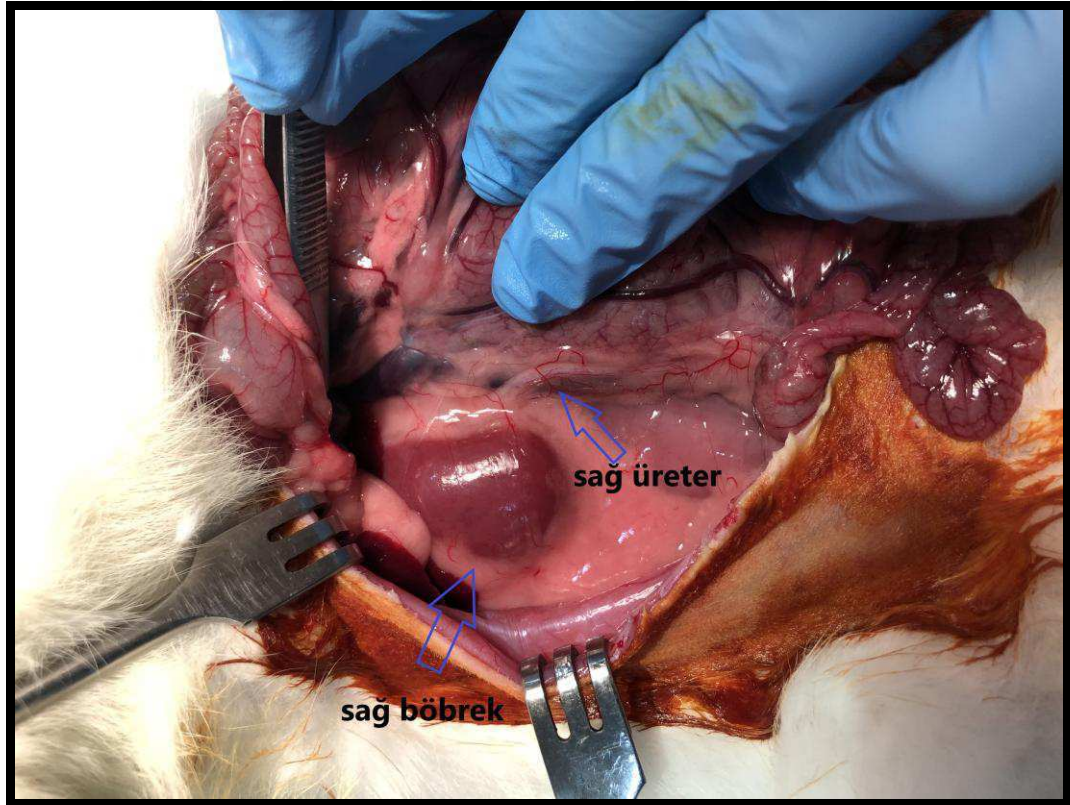


Şekil 21: Üreter stentlerinin Everolimus ile kaplanmış hali

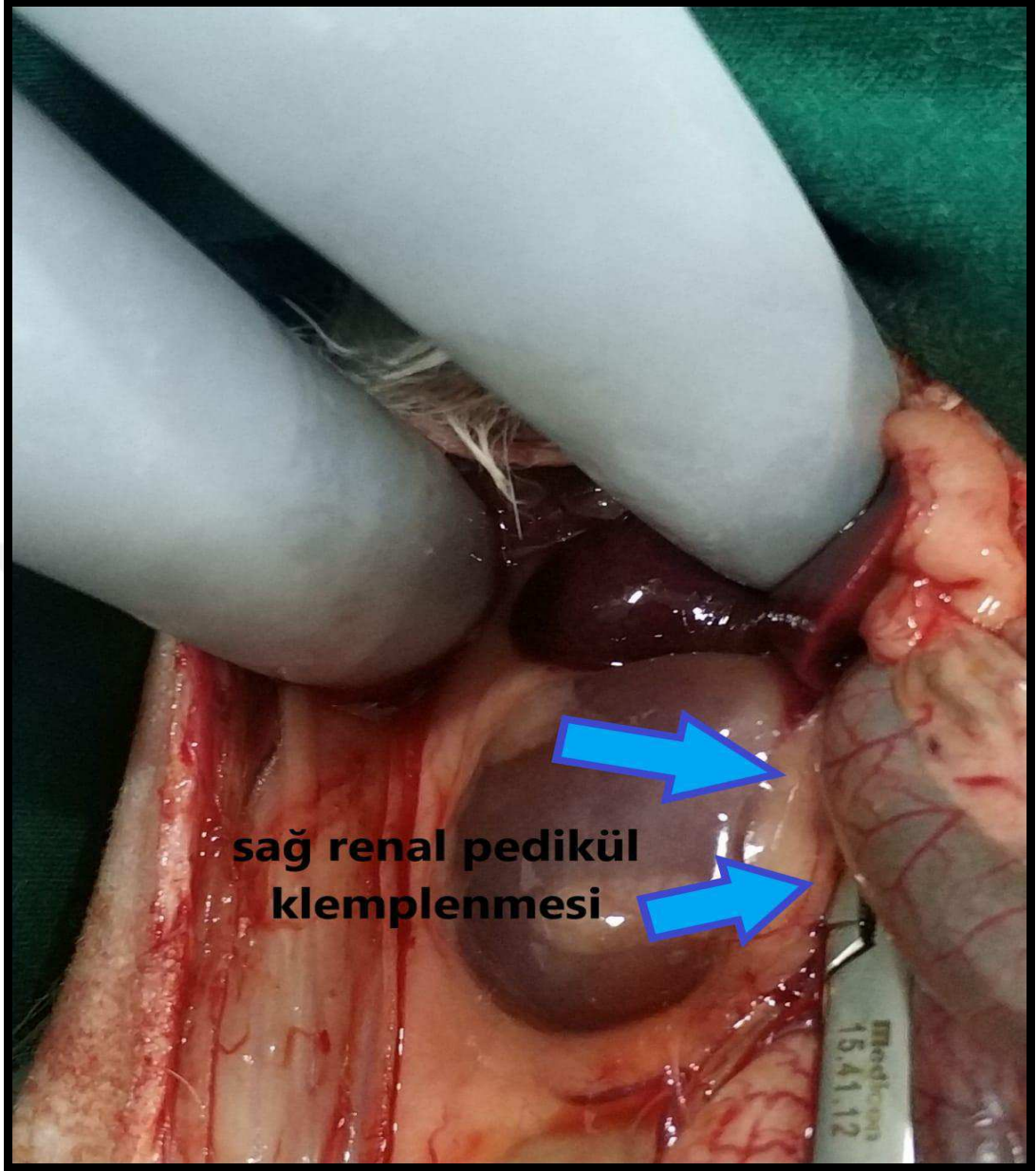
3.2. Deney Grupları

3.2.1. Grup 1

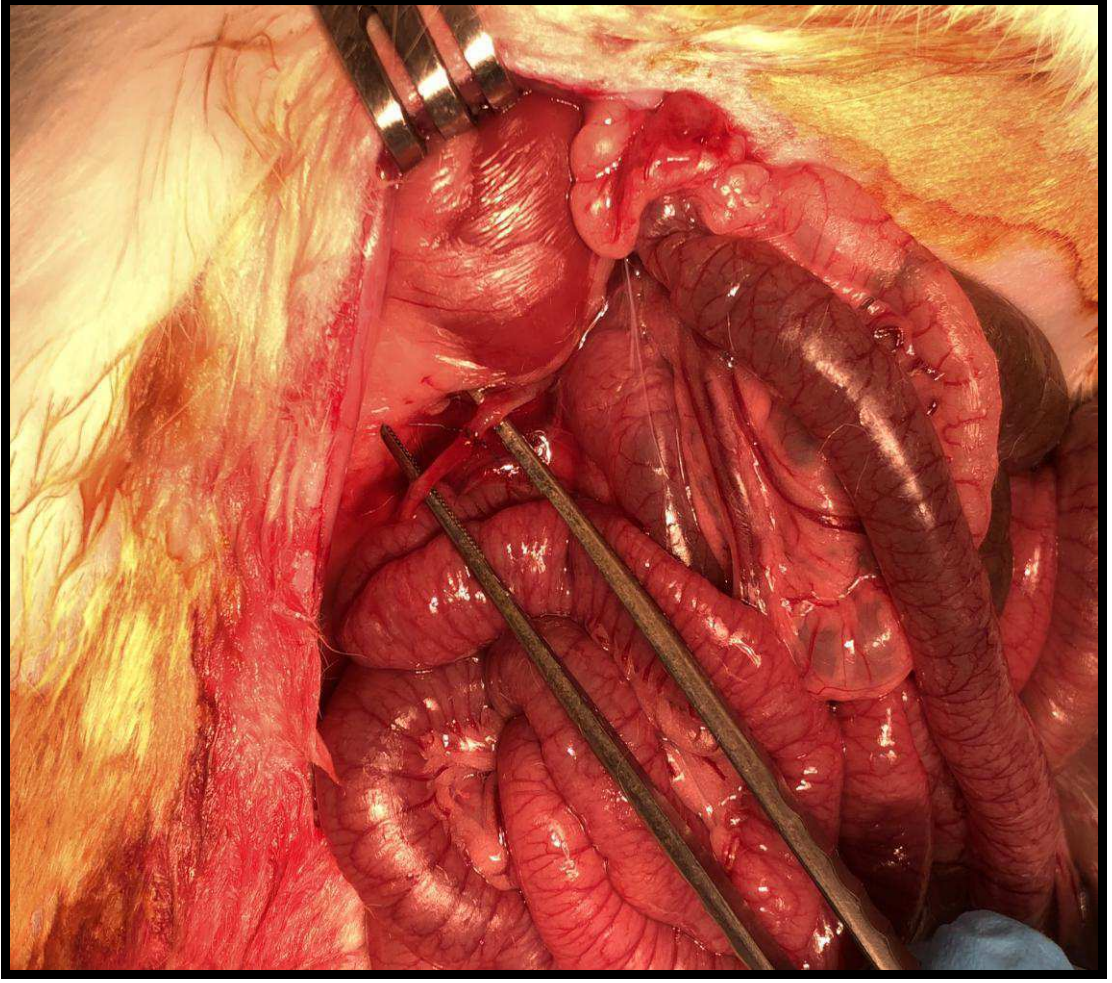
Kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm gruplarda aynı taraflı böbrekler kullanıldı. Çalışmamızda sağ taraflı böbreğe işlem uygulanmıştır. Diseksiyonu takiben öncelikle renal pedikül ezmez klemp ile 30 dakika kleplendi (Şekil 22). Sağ böbrekte iskemi-reperfüzyon hasarı tablosu oluşturuldu. Bu süre içerisinde sağ üreter çevre yapılardan diseke edilerek görünür hale getirildi. 30 dakika sonunda klemp açıldı. Takibinde üreter orta hattan transekte edildi. 6/0 steril cerrahi iğneli monofilaman poliprolen mavi sütür (Filaprop, Meril Endo Surgery Private Limited, India, Lot no: IB17003) sütür kullanılarak 10x büyütme sağlayan loop gözlük yardımıyla üreter uç uca anastomoze edilerek yeniden yapılandırıldı (Şekil 23, 24). Bu yapılandırma sırasında üreteral stent kullanılmadı. Anastomoz sağlandıktan sonra anastomoz hattına Salin (%0,9'luk İzotonik NaCl) uygulandı.



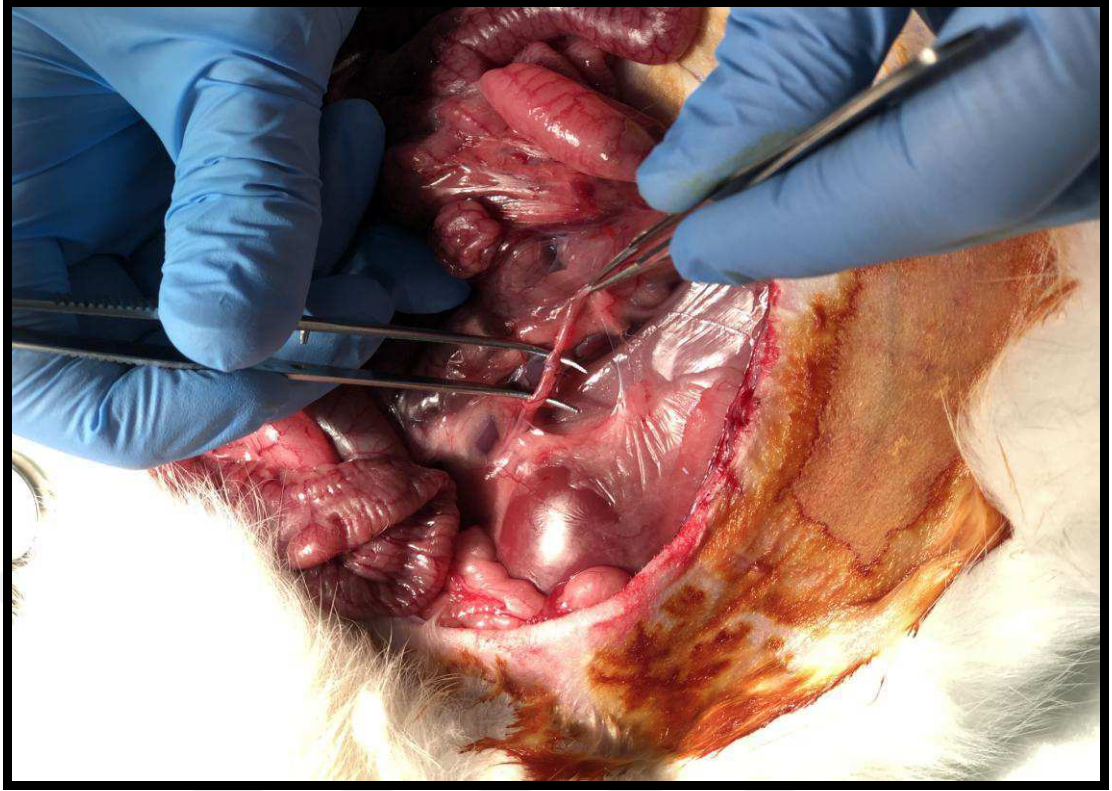
Şekil 22: Sağ böbrek ve sağ üreter



Şekil 23: Sağ renal pedikül klemplenmesi, hazırlanan ezmez klemp ile oluşturuldu.



Şekil 24: Uç-uca üreter anastomozu.



Şekil 25: Üreter uç uca anastomozu, farklı açıdan.

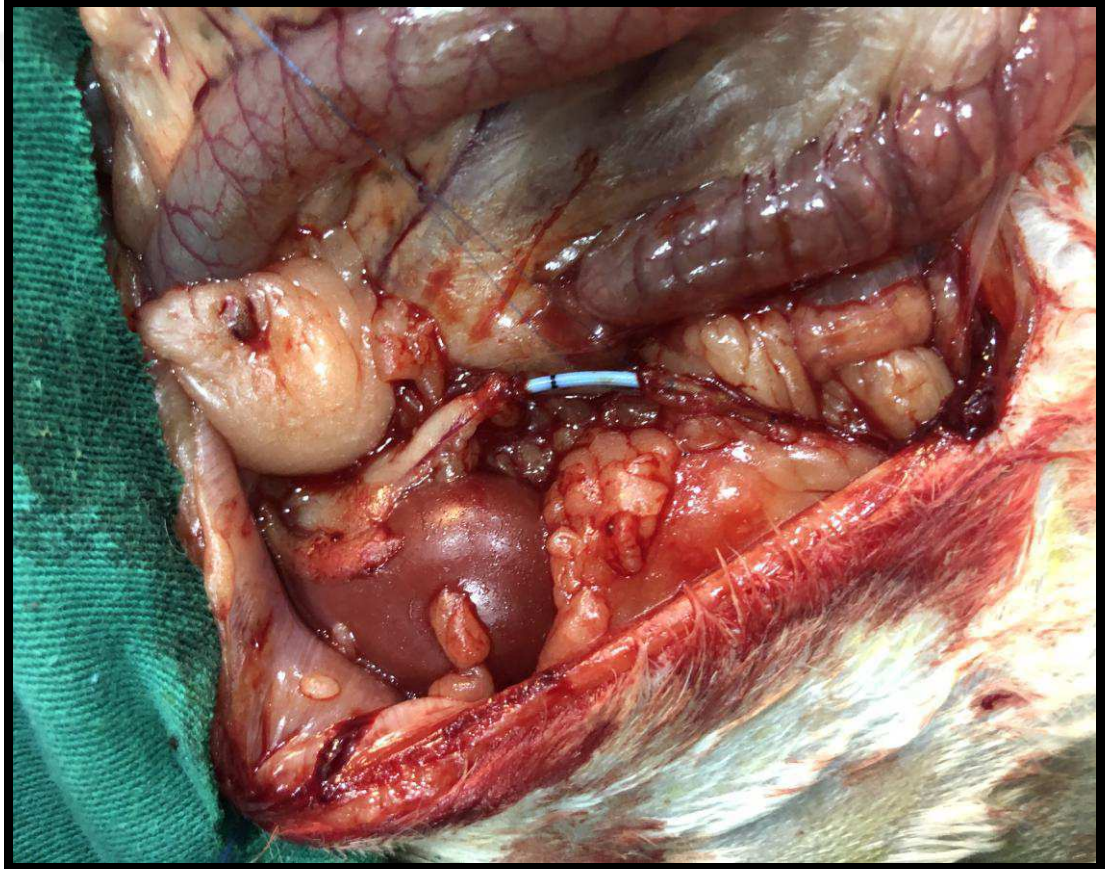
3.2.2. Grup 2

Grup 1 ile benzer prosedürler uygulandı. Sağ böbrek pedikülü, ezmez klemp ile 30 dakika klemlendi. Sağ böbrekte iskemi-reperfüzyon tablosu yaratıldı. Sağ üreter diseksiyon için hazırlandı. Klemp açılmasını takiben, üreter orta hattan transekte edildi. 6/0 steril cerrahi iğneli monofilaman poliprolen mavi sütür (Filaprop, Meril Endo Surgery Private Limited, İndia, Lot no: IB17003) kullanılarak, 10x büyütme sağlayan loop gözlük yardımıyla üreter uç uca anastomozu edilerek yeniden yapılandırıldı. Oral olarak 1mg/kg dozda everolimus (Certican, 0,75mg tablet, Novartis) tablet, suda çözünmeyi takiben uygulandı. İlaç, cerrahi işlemi takiben 3 gün, günde 1 kez uygulandı.

3.2.3. Grup 3

Grup 1 ile benzer şekilde, sağ böbrek pedikülü ezmez klemp ile 30 dakika klemlendi. Sağ böbrekte iskemi-reperfüzyon tablosu yaratıldı. Sağ üreter diseksiyon

için hazırlandı. Klemp açılmasını takiben üreter orta hattan transekte edildi. 3 Fr poliüretan üreteral double J stent (Actomed 3 Fr-12 cm Poliüretan Double J stent, kılavuz tel (G.W) 0.018" Biorad Medisys, İndia, Lot no: BA01017017) retere yerleştirildi. Stent yalın halde, ilaç içermemekteydi. Sonrasında 6/0 steril cerrahi iğneli monofilaman poliprolen mavi sütür (Filaprop, Meril Endo Surgery Private Limited, İndia, Lot no: IB17003) ile 10x büyütme sağlayan loop gözlük yardımıyla stent üreter içerisindeyken, üreter uç uca anastomoze edilerek yeniden yapılandırıldı (şekil 25).

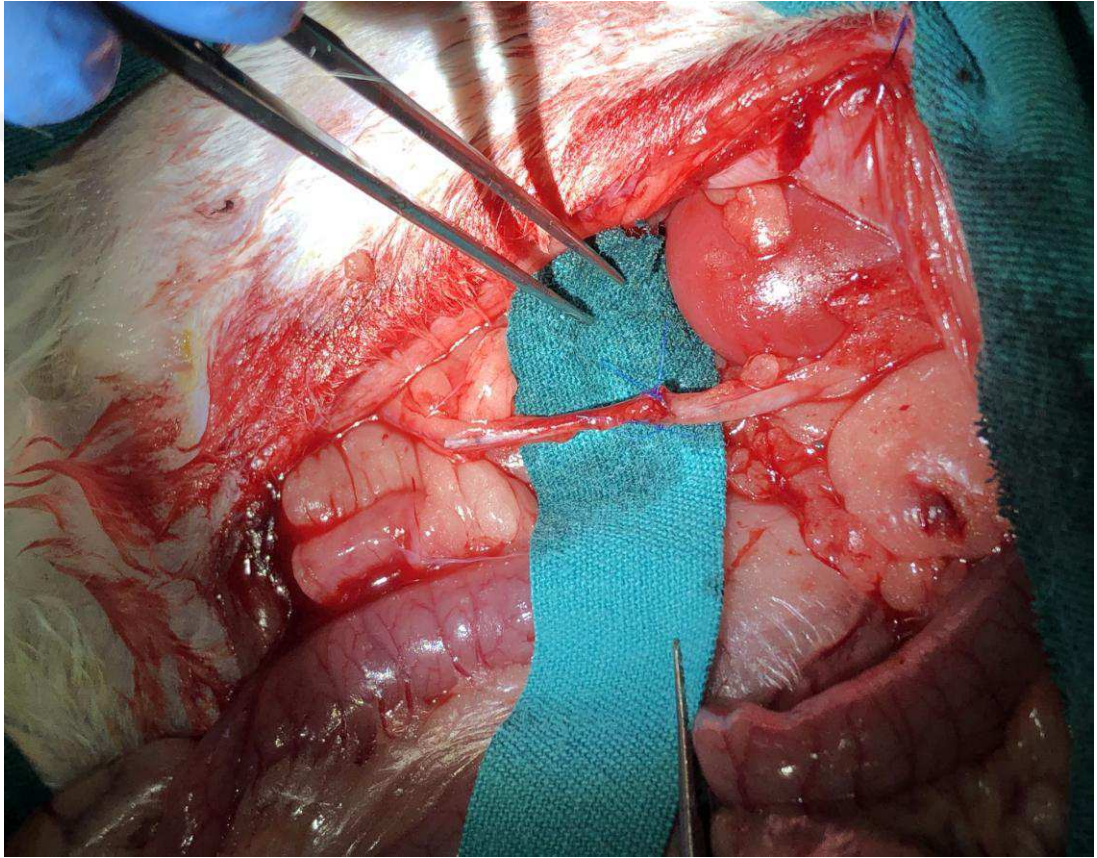


şekil 26: Üreteral stent ile üreter uç uca anastomozu.

3.2.4. Grup 4

Grup 1 ile benzer prosedürler uygulandı. Sağ böbrek pedikülü ezmez klemp ile 30 dakika klemplendi. Sağ böbrekte iskemi-reperfüzyon tablosu yaratıldı. Sağ

üreter diseksiyon için hazırlandı. Klemp açılmasını takiben üreter orta hattan transekte edildi. 3 Fr poliüretan üreteral double J stent (Actomed 3 Fr-12 cm Poliüretan Double J stent, kılavuz tel (G.W) 0.018” Biorad Medisys, İndia, Lot no: BA01017017) üretere yerleştirildi. Bu grupta kullanılan double J stentlere, işlem öncesinde everolimus kaplandı. Uç-uca anastomoz, 6/0 steril cerrahi iğneli monofilaman poliprolen mavi sütür (Filaprop, Meril Endo Surgery Private Limited, İndia, Lot no: IB17003) kullanılarak, 10x büyütme sağlayan loop gözlük yardımıyla yeniden yapılandırıldı (Şekil 26).



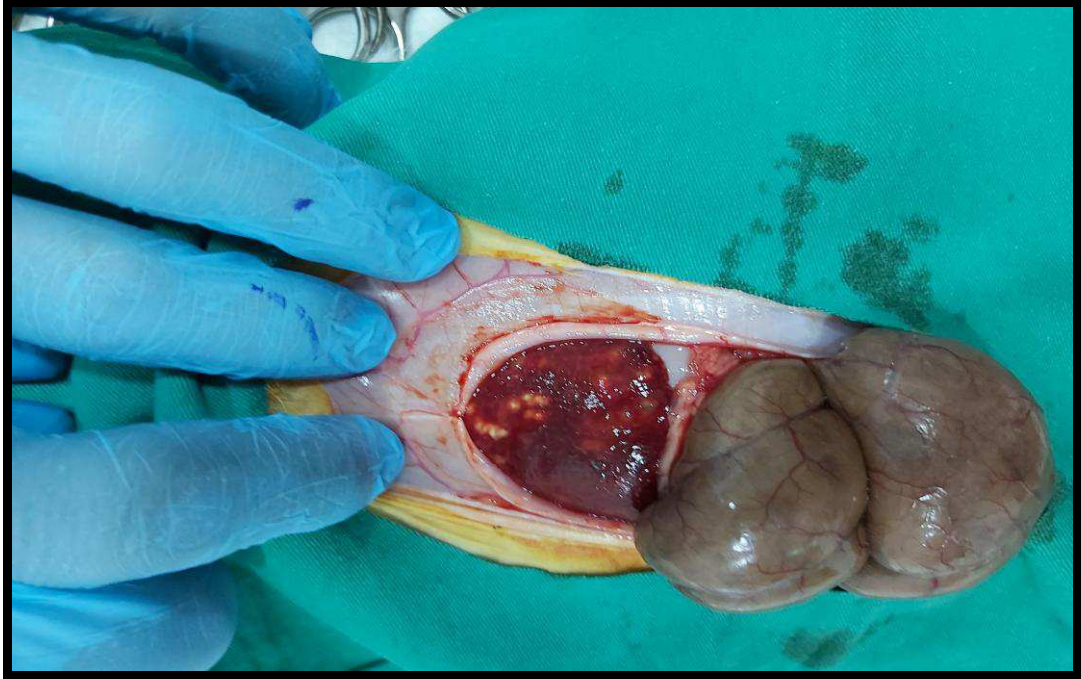
Şekil 27: Everolimus kaplı üreter stenti ile uç uca üreter anastomozu.

3.3. Deney parametreleri, dahil edilme ve dışlanma kriterleri

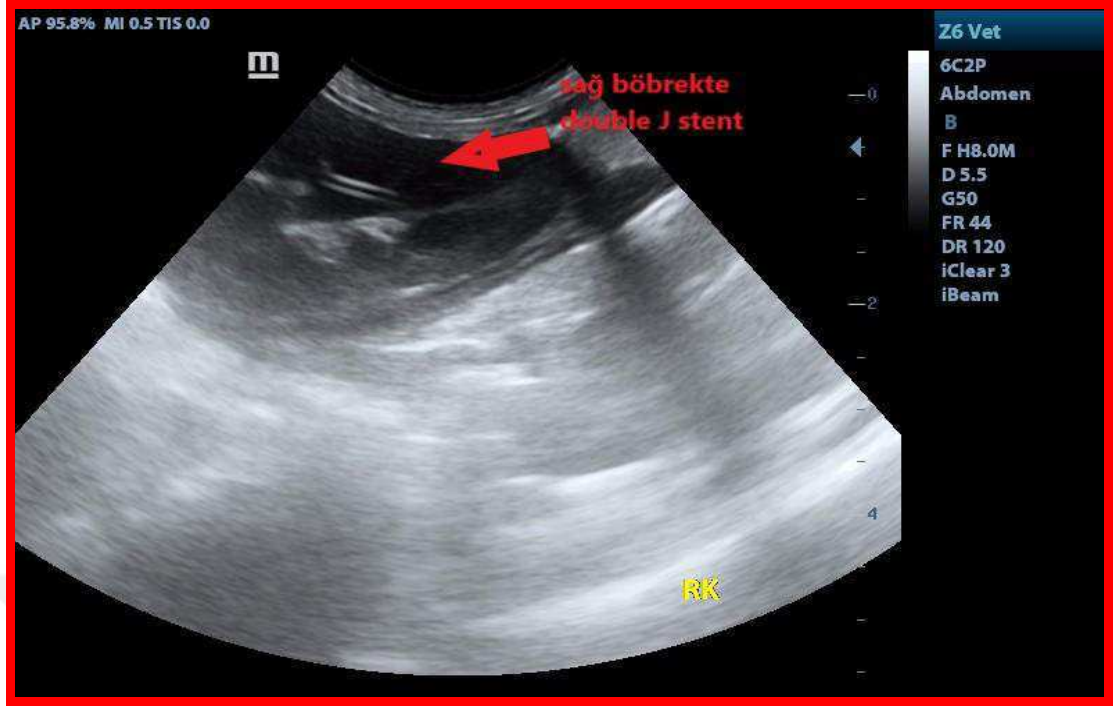
Çalışma 16 adet erkek, Yeni Zelanda tavşanı ile planlandı. 2000-2600 gr. Ağırlık aralığındaki sağlıklı tavşanlar çalışmaya alındı. 16 tavşan ile başlatılan çalışma sırasında bir deneğin, operasyon sırasında karaciğer probleminin olduğu görüldü (Şekil 27). Bu tavşan çalışma dışında bırakıldı. Benzer özelliklerde başka bir

tavşan, bu tavşanın yerine çalışmaya dahil edildi. Bir tavşan ise verilen standart anestezi dozuna rağmen, anestezi sonrası hızlıca arrest oldu ve ex oldu. Bu tavşan yerine de farklı bir tavşan ile çalışmaya devam edildi. Toplam 18 erkek, Yeni Zelanda tavşanı çalışma için kullanılmıştır.

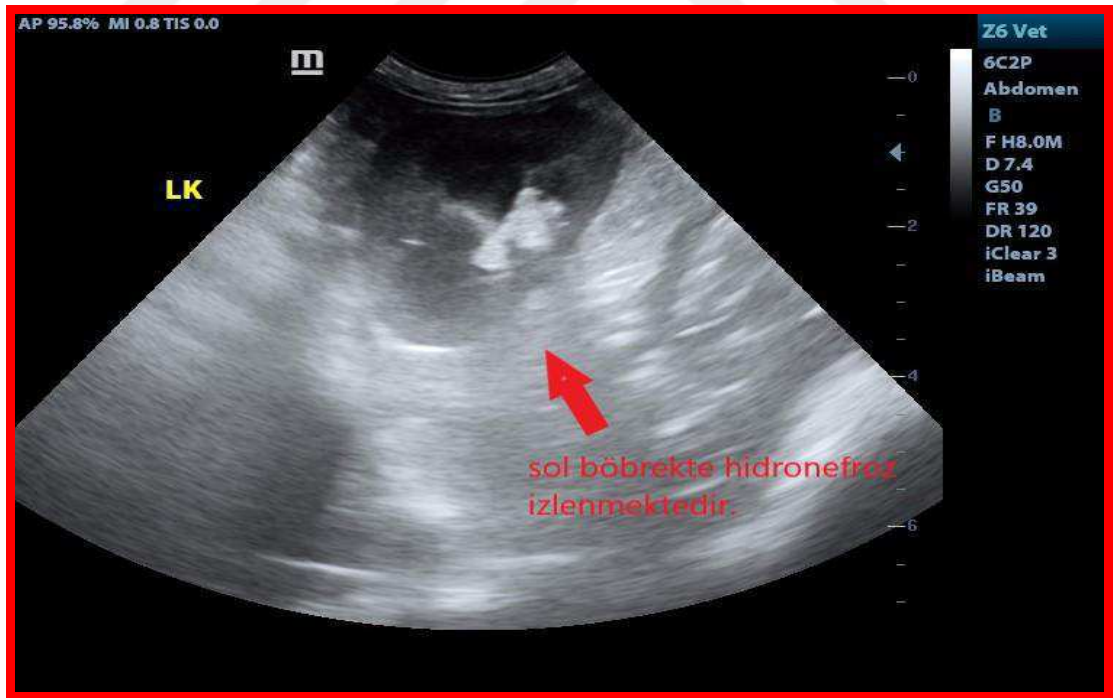
Tüm deneklerin ağırlıkları pre-operatif olarak kaydedildi. Postoperatif 21. Güne kadar takipleri tamamlanan hayvanların, sakrifikasyonları öncesinde de ağırlıkları ölçüldü. Postoperatif 1. günde tüm deneklerin serum kreatinin ve üre düzeyleri ölçüldü. Aynı şekilde post-operatif 21. günde de serum kreatinin ve üre düzeyleri ölçülerek kaydedildi. Ağırlık ve üre-kreatinin düzeyleri arasında fark olup olmadığı gruplar arasında değerlendirildi. Post-operatif 7. günde, hidronefrozu değerlendirmek için bazı deneklere renal ultrasonografi uygulandı (Şekil 28, 29). 3 Fr double J üreter stenti takılan gruplarda, direkt grafi ile double J üreter stentinin yerinde olup olmadığı postoperatif 7. günde değerlendirildi (Şekil 30).



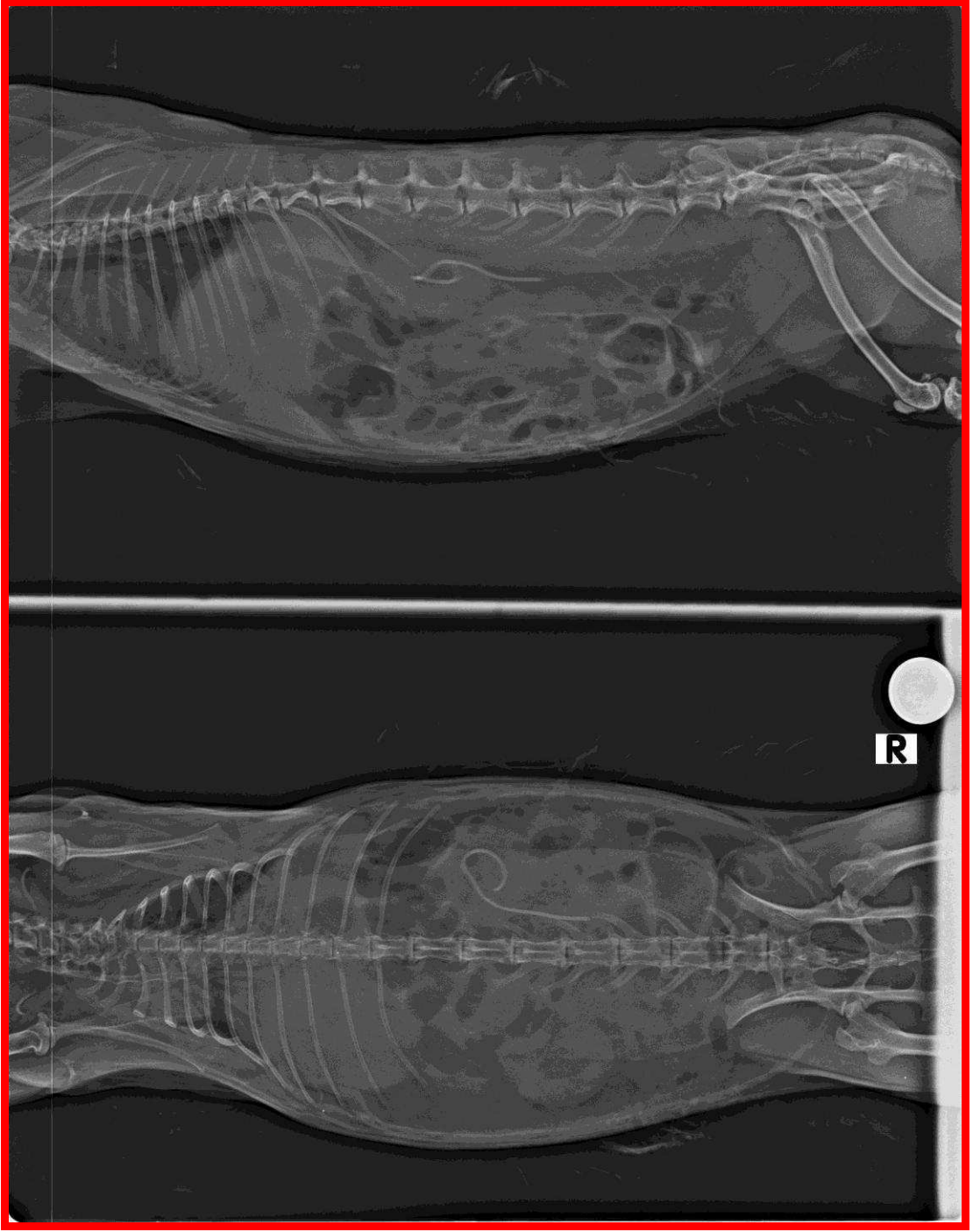
Şekil 28:Karaciğeri enfekte görünümde olan denek çalışma dışında bırakılmıştır.



Şekil 29: Üreterine double J stent takılmış tavşanın, sağ böbreğinde double J stent izlenmektedir.



Şekil 30: Sol böbrekte hidronefroz izlenen USG görüntüsü



Şekil 31: Direkt grafi ile üreter stenti, PO7. gün.

Tüm denekler için postoperatif 21. günde sakrifikasyon planlandı. Aseptik cerrahi için hazırlık yapıldıktan sonra, orta hat laparotomi insizyonu uygulandı. Sağ böbrek ve üreter diseke edilerek çıkarıldı. Karşılaştırma amaçlı sol böbrek ve sol üreterde diseke edilerek çıkarıldı. İskemi-reperfüzyon hasarına uğramış sağ böbrek ve makroskopik olarak normal görünen sol böbreğin histolojik görüntü farklılıklarının karşılaştırılması amaçlandı.

Fibrozis açısından histopatolojik değerlendirme, masson trikrom boyasıyla anastomoz hattından ve böbrek spesmenlerinden sağlandı. Anastomoz hatlarından, anastomoz hattının 2 cm distalini ve proksimalini içerecek şekilde alınan doku örnekleri salin içeren eppendorf tüplerine konarak -80 derecede muhafaza edildi. Bu doku örneklerinden doku hidroksiprolin düzeyleri çalışıldı. Sağ böbreğin iskemi-reperfüzyon hasarı için böbrek doku kesitleri hematoksilen-eozin ve masson trikrom boyalarıyla boyanarak değerlendirildi. Renal interstisyel ve tübüler lezyonların değerlendirilmesi için renal hasar indeksi parametreleri subjektif olarak değerlendirildi. Subjektif skorlama, tarafsız iki patolog tarafından değerlendirilerek yapılmıştır. Renal hasar indeksi parametreleri; renal hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, hücre vakuolar dejenerasyon, tübüler atrofi ve tübüler dilatasyon durumlarının değerlendirilmesini içermektedir.

3.4. Biyokimyasal Analiz

Çalışma sonrasında tavşanlardan alınan üreter doku örnekleri %0,9'luk salin solüsyonuyla tüpler içerisine konulup, hidroksiprolin ölçülmesine kadar geçen sürede -80°C'de bekletildi.

Her tavşanın üreter dokusu fosfat tamponlu tuz (PBS) ile yıkandı. Üreter dokusu sıvı azot ile öğütüldükten sonra toz haline getirildi. Toz haline gelmiş üreter dokusundan 100 mg eppendorf tüpe alındı ve üzerine 1 ml PBS ilave edildi. Daha sonra eppendorftaki karışım Tissue Lyser II (QIAGEN, Almanya) ile 30 Hz ile 3 dakika boyunca homojenize edildi.

Mobil faz A için 0,05 M amonyum format sulu çözeltisi hazırlandı. %3 oranında formik asit eklendi. Mobil faz B için Acetonitril kullanıldı. Örnek hazırlama öncesinde çöktürme reaktifi 50ml asetoneitril ve 10 ml mobil faz A çözeltisi

kullanılarak hazırlandı. Örnek 50 µl kalibratör, kontrol ve örnek çözeltisi, 20 µl internal standart çözeltisi ve 400 µl çöktürme reaktifi kullanılarak hazırlandı. Thermo Scientific Access Max LC-MS/MS marka Spektrofotometri cihazı pozitif polarite ile kullanıldı. Değerlendirme 560 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Test hassasiyetini artırmak için kaynak olarak HESI (Isıtmalı Elektrosprey İyonizasyon) probu kullanıldı. Mobil Faz A ve Faz B çözeltileri 0,5 ml/dk akış hızında kullanılmıştır. Uygulanan gradienti: B: 0-5 dk. %85, 5-10 dk. %50, 10-13 dk. %98, 13-16 dk. %85 olarak uygulandı. Zorbax Hılc Plus 3,0*150 mm size:3,5 marka ve ölçülerde kolon kullanıldı. Kapiller sıcaklık: 250°C, vaporizer sıcaklığı: 300°C, kılıf gaz basıncı:35, aux gaz basıncı:15, iyon gaz basıncı:0, sprej voltajı:5000 olarak uygulanmıştır. Kolizyon enerjisi 20eV olarak ayarlandı. 16 dakika analiz sonrası hidrokdiprolin düzeyleri µmol/mg protein olarak ölçülmüştür.

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Olgulara ait materyaller %10 nötral tamponlu formaldehit ile fikse edildi. Rutin doku takibi sonrası dokular parafin içine gömüldü. 3.5 µ kalınlığında kesilen dokular Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında (Olympus BX53) incelendi. Üretere ait örnekler inflamasyon açısından değerlendirildi. Fibrozisin varlığı ve şiddetini belirlemek amacı ile histokimyasal boyama olan Masson Trikrom boyası da çalışıldı.

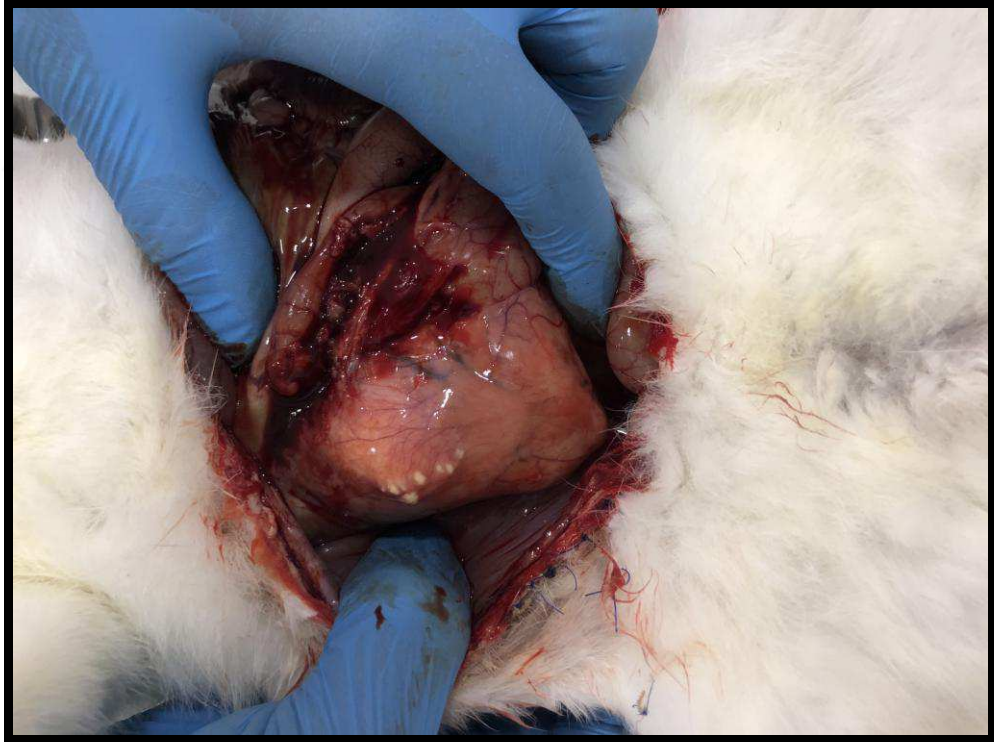
Böbreğe ait örnekler inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intertisyel ödem, vakuoler dejenerasyon, tübüler atrofi ve tübüler dilatasyon açısından değerlendirildi. Tüm parametreler için semikantitatif skorlama yapıldı. Skor 0 belirtilen parametrelerin yokluğu için, Skor 1 hafif, skor 2 orta derecede, skor 3 ise şiddetli olan durumları belirtmek için kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

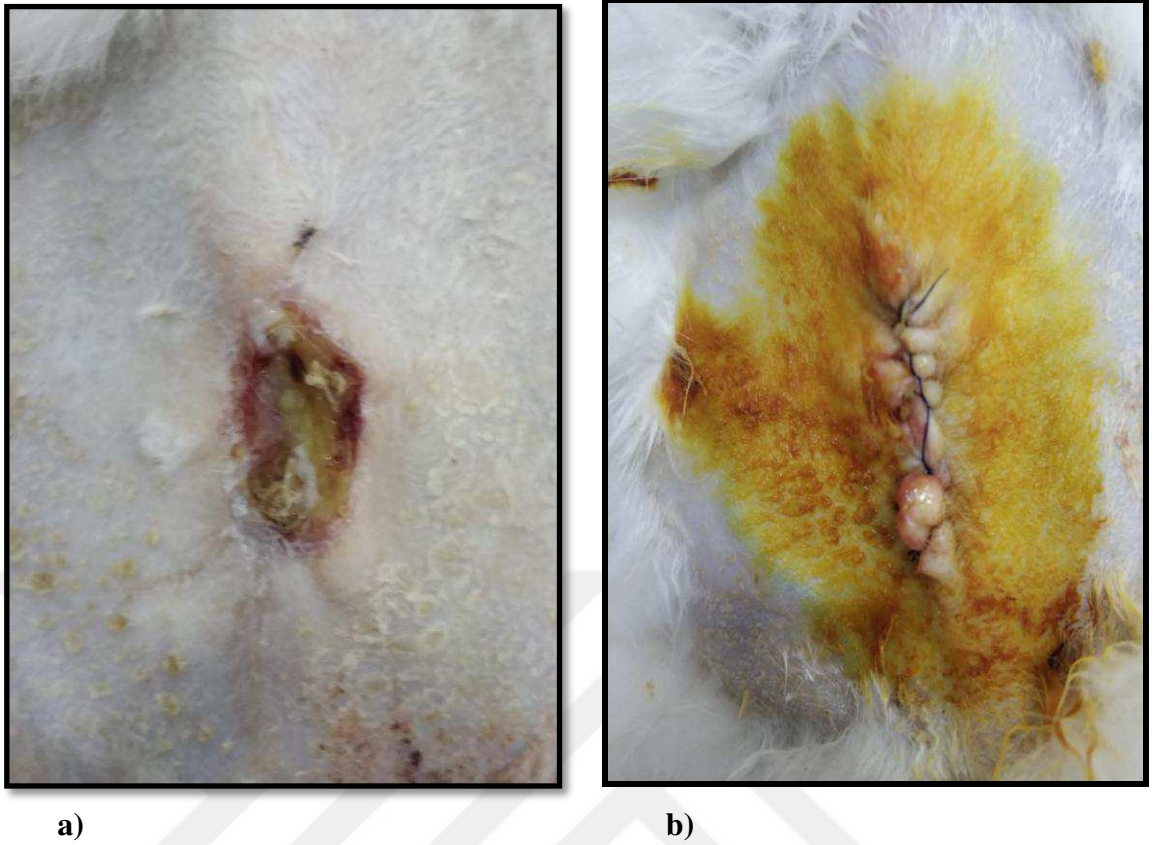
Tanımlayıcı analizler yüzde olarak ve sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) ve medyan (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Hayvan deneylerinde grup başına 6'ya kadar parametrik testler kullanılabildiğinden parametrik testler kullanıldı. Normal dağılıma uyan verilerde, ikili grupların karşılaştırılması paired student T testi kullanılarak analiz edildi. Bağımlı değişkenlerin üç ve daha fazla tekrarlı ölçümlerini değerlendirmede tekrarlayan Anova testi yapıldı. Bağımlı olmayan ikili değişkenlerin karşılaştırılması independent student T testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin ilişkilerini değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon katsayıları (r) 0,0-0,19 “çok zayıf”, 0,20-0,39 “zayıf”, 0,40-0,59 “orta”, 0,60-0,79 “güçlü”, 0,80-1,00 “çok güçlü” olarak değerlendirildi. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızı 18 erkek, Yeni Zelanda tavşanı ile tamamladık. Çalışma sürecinde 6 tavşan ex oldu. 2 tavşan çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubundan 1 tavşan (K3) post-operatif (PO) 1. günde, muhtemelen cerrahi stresse bağlı olarak ex oldu. İlaç grubundan 4. Tavşan benzer şekilde post-operatif 1. günde ex oldu. Yalın stent takılan 4 tavşandan 3 ü, post operatif 8-10. günlerde ex oldular. Yapılan otopside stent takılan sağ böbreklerde ciddi pürülan inflamasyon ve püy olduğu görüldü. Gerçekleşen exitus durumları, enfeksiyon kaynaklı olarak değerlendirildi. İlaç kaplı stent grubunda, sadece 1 tavşan ex oldu. Aynı grupta bir tavşanın PO 17. günde yara yerinde açılma olduğu görüldü. Bu yara yeri defekti hızlıca onarıldı. İlaç kaplı stent grubunun diğer 3 erkek, Yeni Zelanda tavşanı problemsiz olarak PO 21. güne ulaştı.



Şekil 32: Pürülan, hidronefrotik böbrek, yalın stent grubunda enfeksiyon nedeniyle gerçekleşen exitusların muhtemel nedeni.



Şekil 33: a) PO 17. günde ilaç kaplı stent grubunun bir üyesinde cilt defekti. b) Defektin onarımı sonrasındaki görüntüsü.

4.1. Laboratuvar Bulguları

Tavşanların pre-operatif olarak ağırlıklarının ortalaması, $2253 \pm 222,42$ gram (gr.) idi. Median değeri 2212,50 gr. (min-max: 2000-2600) olarak hesaplandı. PO 21. günde yapılan ağırlık kontrolü sonrası; ağırlıklarının ortalaması, $2346 \pm 193,58$ gr idi. Median değer, 2277,50 gr. (min-max: 2020-2650) olarak hesaplandı. Tavşanların preop ağırlıkları ile PO 21. gündeki ağırlıkları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı hesaplanmıştır ($p:0,069$). Kontrol ve everolimus kaplı stent gruplarının ağırlıkları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p:0,101$). Benzer şekilde, kontrol grubu ile oral everolimus grubu arasında da preop ve PO 21. gündeki ağırlıkları arasında fark olmadığı görüldü ($p:0,619$).

Deneklerin pre-operatif kreatinin değerlerinin ortalaması $1,64 \pm 0,4$ idi. PO 21. gündeki kreatinin değerlerinin ortalaması $1,82 \pm 0,34$ olarak belirlendi. Kontrol

grubunun pre-operatif kreatinin ortalaması $1,69 \pm 0,18$ iken PO 21. gündeki kreatinin ortalaması $1,77 \pm 0,15$ idi. Kreatinin değerleri pre-operatif dönemde everolimus kaplı stent grubunda $1,31 \pm 0,59$ iken PO 21. gündeki kreatinin ortalaması $1,68 \pm 0,61$ olarak kaydedildi. Kontrol grubunun pre-operatif kreatinin değerleriyle PO 21. gündeki kreatinin değerleri arasında pozitif korelasyon vardı. Korelasyon katsayısı 0,938 olarak hesaplandı. Pre-operatif döneme göre PO 21. gündeki kreatinin değerleri artmıştı. Everolimus kaplı stent grubunun pre-operatif kreatinin değerleri ile PO 21. gündeki kreatinin değerleri arasında benzer şekilde pozitif korelasyon olduğu hesaplandı. Everolimus kaplı stent grubundaki kreatinin değerleri PO 21. günde arttı. Korelasyon katsayısı 0,904 olarak belirlendi. Korelasyon katsayılarından kontrol grubundaki kreatinin artışının everolimus kaplı stent grubuna göre minimalde olsa daha fazla olduğu sonucuna ulaşıldı. Ancak hem kontrol gruplarının, hemde everolimus kaplı stent gruplarının pre-operatif ve PO 21. gündeki kreatinin değerleri arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p:0,225$; $p:0,281$). Tavşanların preoperatif ve PO 21. gündeki kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p:0,014$). PO 21. günde kreatinin değerlerinin arttığı görüldü. Kontrol ve oral everolimus gruplarında bulunan tavşanların PO 21. günde ölçülen kreatinin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ($p:0,171$). Benzer şekilde, everolimus kaplı stent ve kontrol grupları arasında da PO 21. gündeki kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p:0,804$).

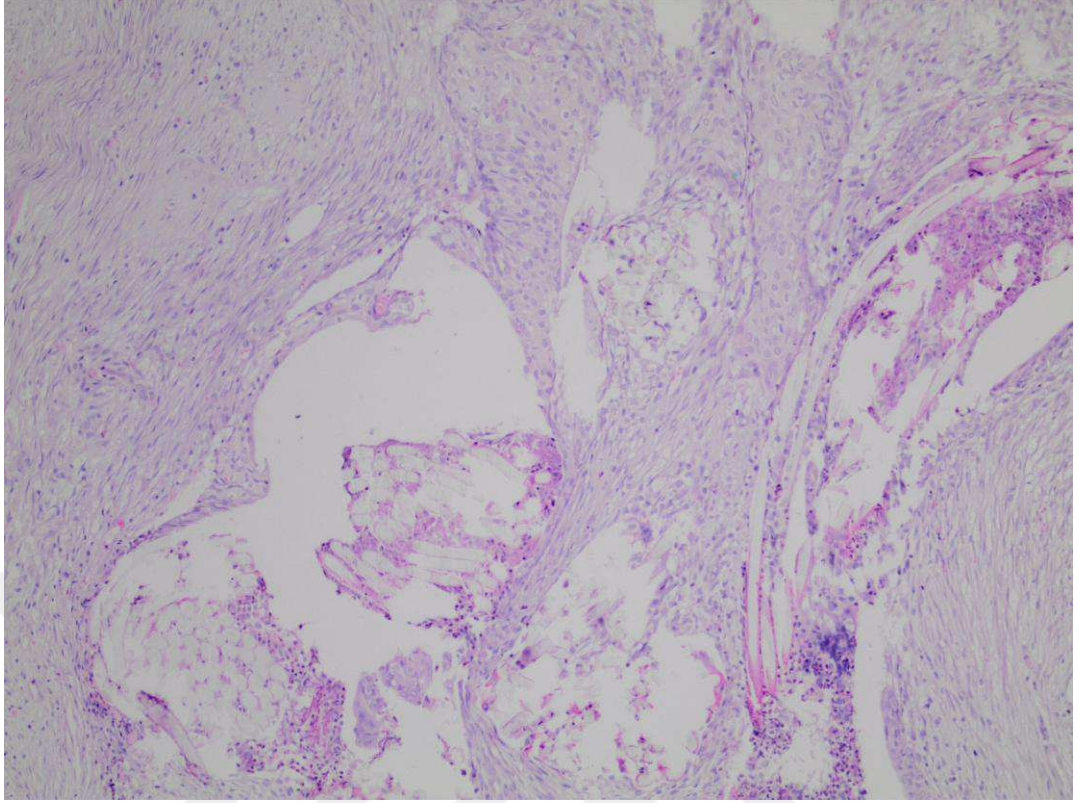
Preoperatif BUN ortalaması $79 \pm 34,78$ iken PO 21. günde elde edilen BUN ortalaması $87,1 \pm 30,52$ olarak tespit edildi. Preoperatif BUN ve PO 21. gündeki BUN değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu sonucuna ulaşıldı. PO 21. günde, BUN değerlerinde preoperatif döneme göre artış kaydedildi ($p:0,015$). Kontrol ve oral everolimus gruplarında bulunan tavşanların PO 21. günde ölçülen BUN değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ($p:0,075$). Benzer şekilde, everolimus kaplı stent ve kontrol grupları arasında da PO 21. gündeki BUN değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p:0,366$). Kontrol grubunun pre-operatif BUN ortalaması $81,66 \pm 32,14$; PO 21. gün BUN ortalaması $86,33 \pm 21,07$ idi. Everolimus kaplı stent grubunda pre-operatif BUN ortalaması $48,66 \pm 34,42$ iken PO 21. günde BUN ortalaması $61,33 \pm 36,89$ olarak

hesaplandı. Kontrol grubunun pre-operatif BUN değeri ile PO 21. gündeki BUN değeri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Korelasyon katsayısı 0,991 idi. Everolimus kaplı stent grubunun pre-operatif BUN değeriyle PO 21. gündeki BUN değeri arasında da benzer şekilde pozitif korelasyon tespit edildi. Korelasyon katsayısı 0,988 olarak hesaplandı. Kontrol grubundaki BUN artışları, everolimus kaplı stent grubundaki BUN artışlarıyla benzer olarak bulundu. Hem kontrol gruplarının, hemde ilaç kaplı stent gruplarının pre-operatif ve PO 21. gündeki BUN değeri arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p:0,084; p:0,100).

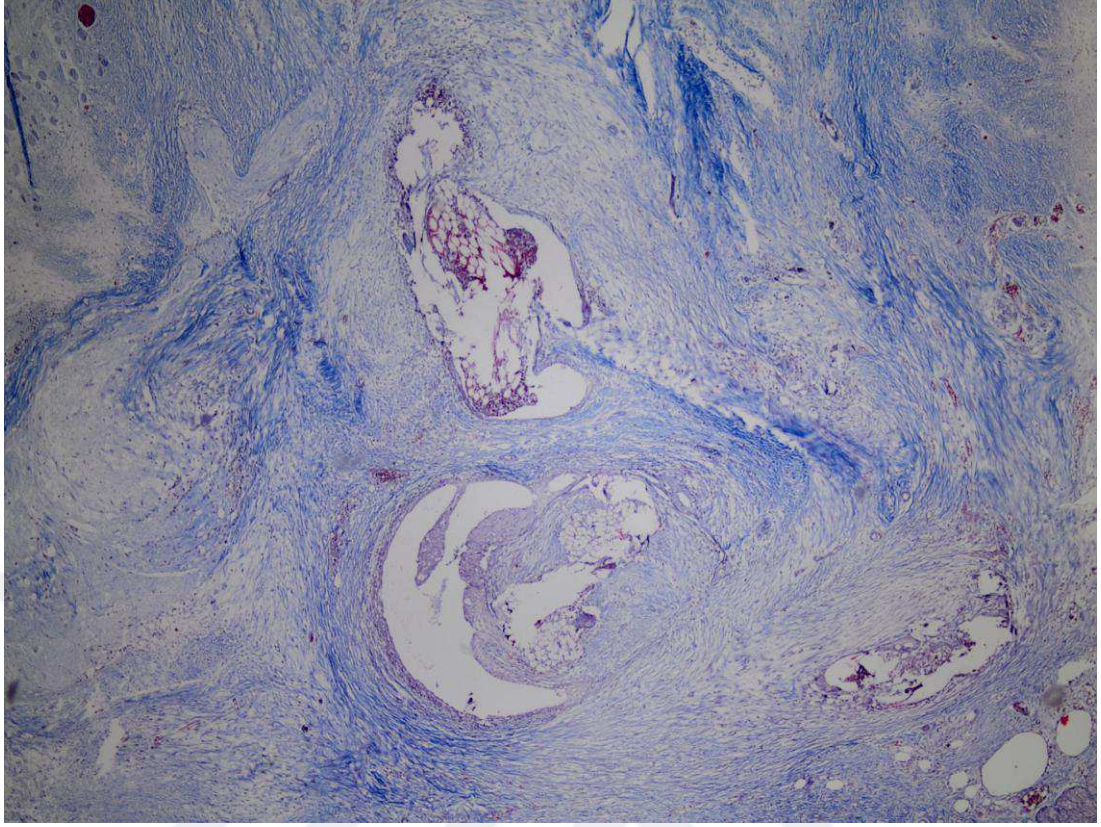
Pre-operatif kan beyaz küre değeri (WBC) ortalaması $9,18 \pm 0,71$ iken, PO 21. günde WBC ortalaması $11,55 \pm 3,55$ olarak tespit edildi. Deneklerin WBC değeri açısından pre-operatif ve PO 21. gündeki sonuçları arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı (p:0,082). Grupların birbiriyle karşılaştırılmaları sonrasında, kontrol grubuyla oral everolimus grubu arasında ve kontrol grubu ile everolimus kaplı stent grubu arasında WBC açısından farkın olmadığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir (sırasıyla; p:0,079, p:0,419).

4.2. Histopatolojik Bulgular

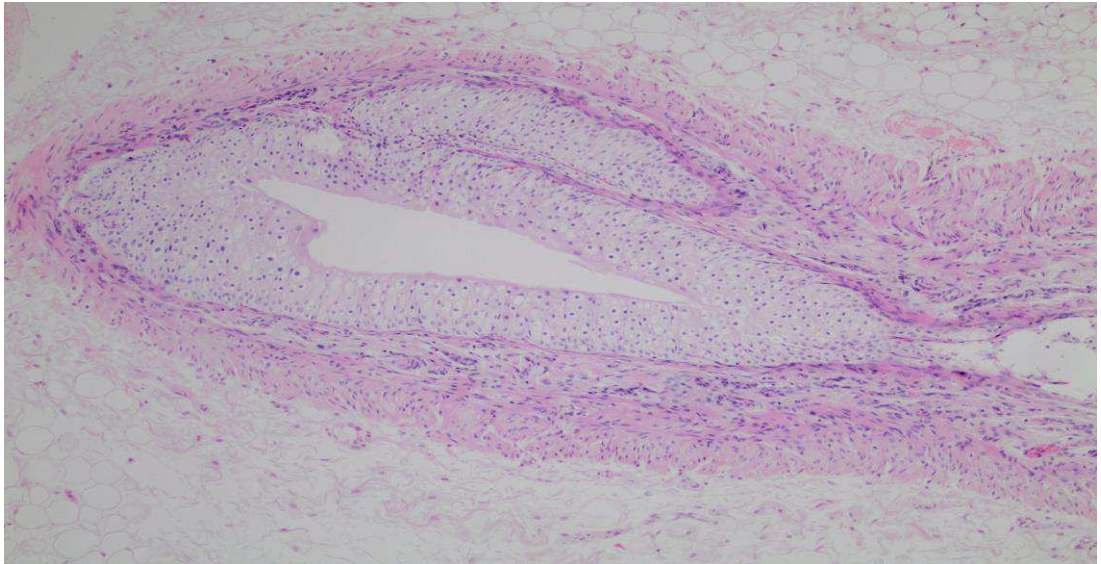
Kontrol grubunda, sağ üreter anastomoz hattı Hematoksilen-Eozin (HE) boyası ile boyandı. 100x büyütmede nötrofil lökositlerden oluşan yoğun inflamasyon izlendi. Masson trikrom boyası ile üreter çevresindeki şiddetli fibrozis görüldü (Şekil 32,33). Aynı deneğin sol üreterinde, üreterin olağan yapısı HE boyası ile 100x büyütmede gözlemlendi (Şekil 34).



Şekil 34: Kontrol üreter-Sağ: Üreter döşeyici epitelini atake eden yoğun nötrofil lökositlerden oluşan inflamasyon, sutur materyali, çevrede yoğun fibrozis varlığı (HEx100)



Şekil 35: Kontrol üreter-Sağ: Masson trikrom boyası ile üreter çevresinde şiddetli fibrozis (x40)



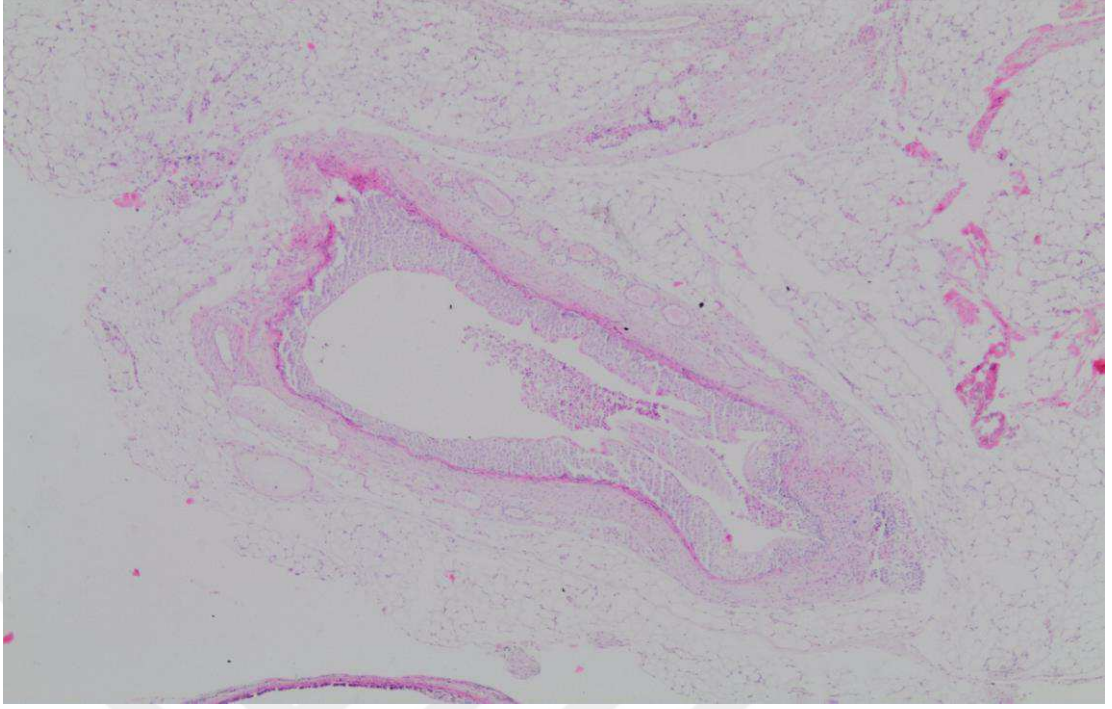
Şekil 36: Kontrol üreter-Sol: Olağan yapısını koruyan üreter dokusu (HEX100).

Kontrol grubunda sol üreter masson trikrom ile boyandı. Normal olan üreter dokusunda masson trikrom ile boyanma durumu, artmış fibrozis durumunu ayırt etmek için referans görüntü olarak kullanıldı (Şekil 35).

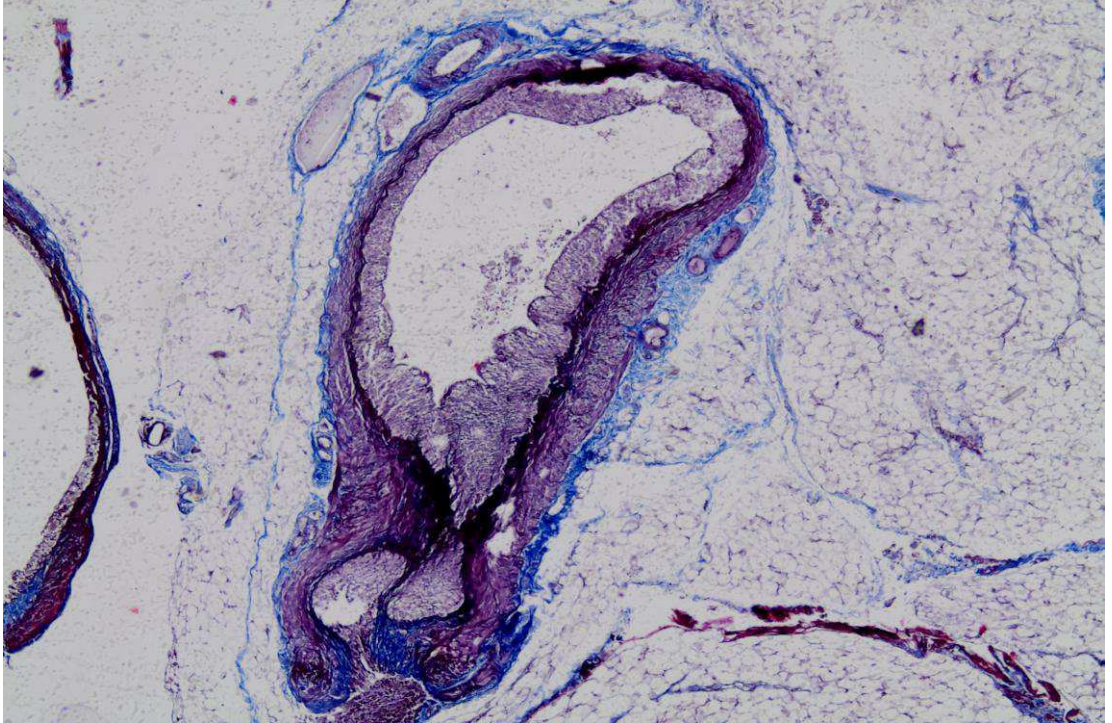


Şekil 37: Kontrol üreter-Sol: Masson trikrom boyası ile görünüm (x100).

Everolimus kaplı stent takılan grupta, everolimusun anti-proliferatif etkisine bağlı olarak, sağ üreter anastomoz hattında minimal inflamasyon ve üreter çevresinde minimal fibrozis izlendi (Şekil 36, 37).

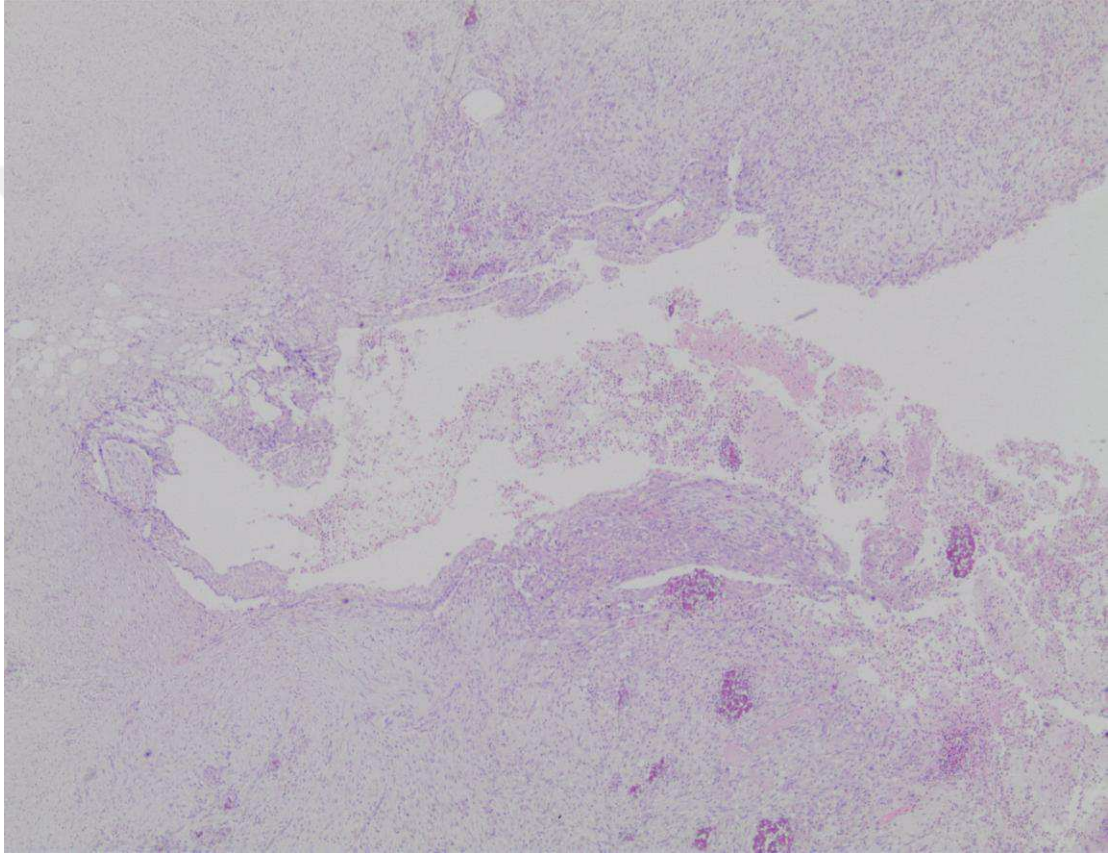


Şekil 38: İlaç kaplı Stent-Sağ: Yapısı korunan ve çevresinde minimal inflamasyon bulunan üreter dokusu (HEx40).

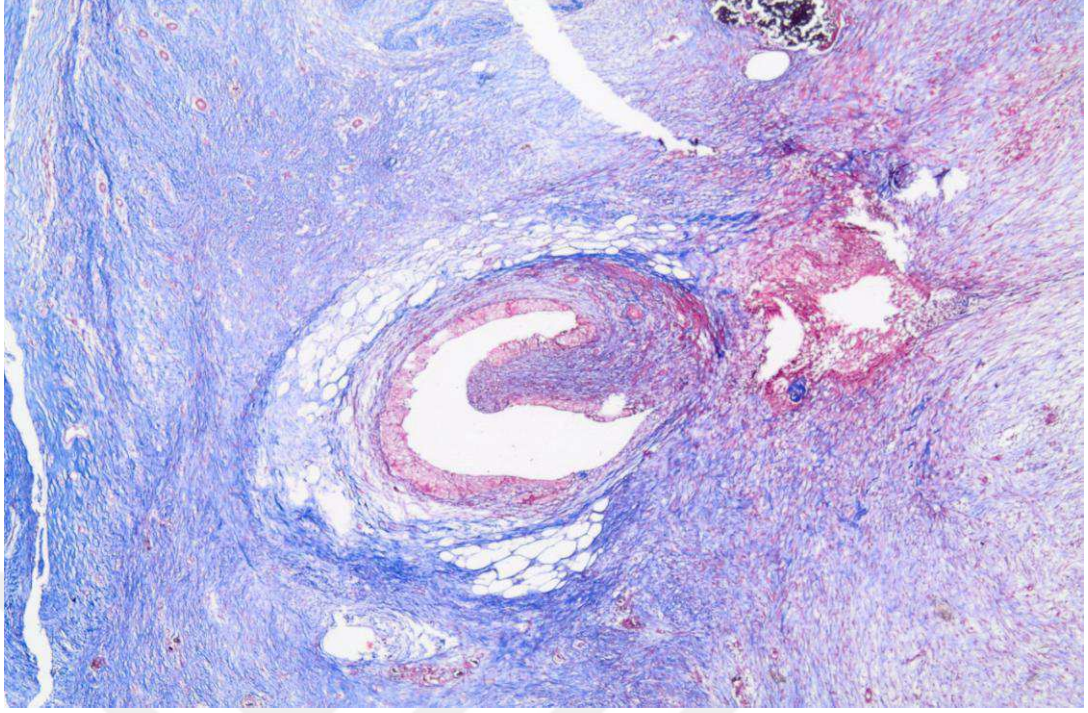


Şekil 39: İlaç kaplı Stent-Sağ: Masson trikrom boyası ile üreter çevresinde minimal fibrozis varlığı (x40)

Everolimus kaplı stent grubunda; kontrol grubuna ve yalın stent grubuna kıyasla fibrozis ve inflamasyonun azaldığı görüldü. Kontrol ve yalın stent grubunda everolimusun olmayışı anti-proliferatif etkinin görülmemesine neden oldu. Oral olarak verilen everolimus sonrasında sistemik anti-proliferatif etkinin tersine histopatolojik olarak fibrozisin ve inflamasyonun azalmadığı görüldü. Bu grupta yoğun inflamasyon ve fibrozis izlendi (Şekil 38, 39).

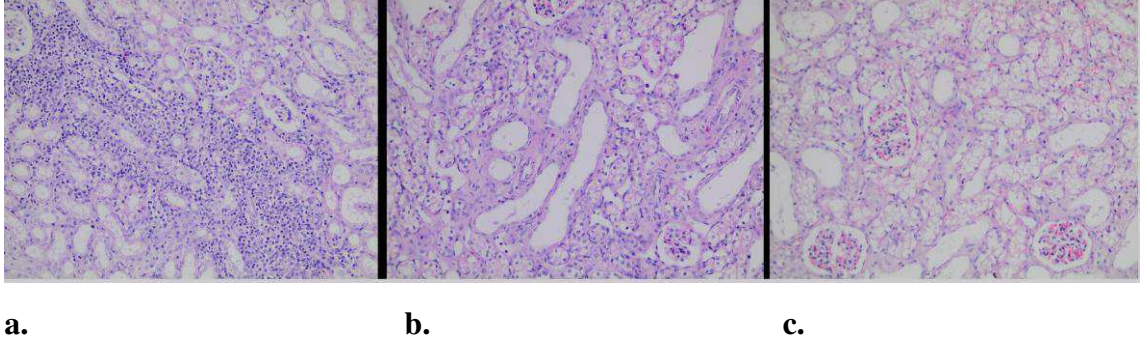


Şekil 40: İlaç grubu-Sağ: Üreterin epitelini çoğu alanda ortadan kaldıran yoğun inflamasyon (HEX40).

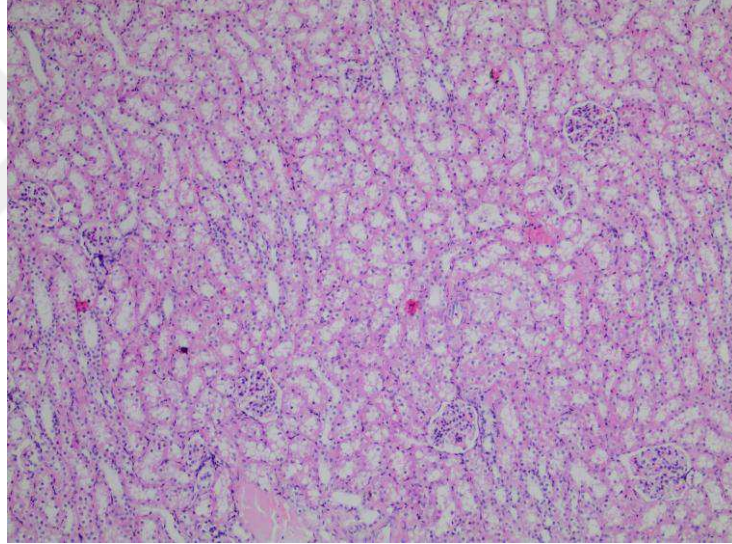


Şekil 41: İlaç grubu-Sağ: Masson trikrom boyası ile üreter çevresinde şiddetli fibrozis varlığı (x40).

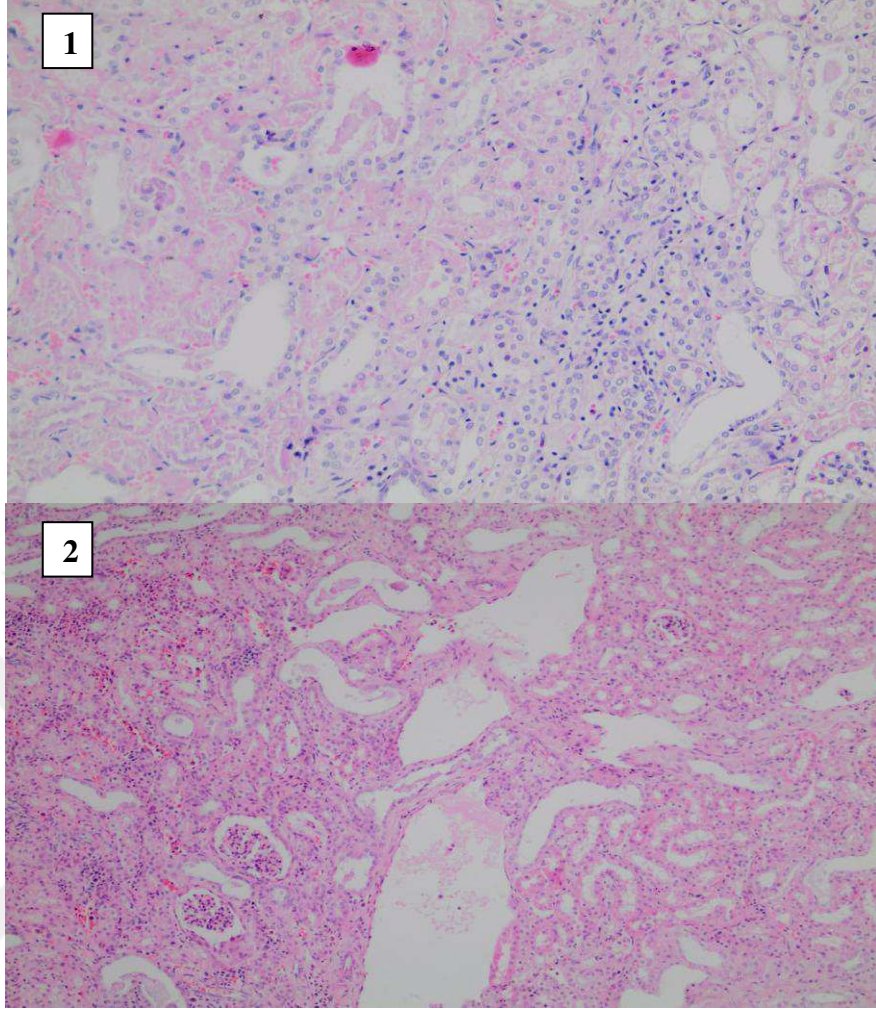
Böbrek spesmenlerinin histopatolojik incelemesi HE boyama ile yapıldı. Kontrol grubunun sağ böbrek değerlendirilmesi sonucu, tübüler dilatasyon ve tübüler vakuoler dejenerasyon alanları izlendi (Şekil 42). Sol böbreğe ait normal tübüler ve glomerüler yapılar izlendi (Şekil 43). Everolimus kaplı stent grubunda sağ böbrek histopatolojik görüntülerde, everolimusun anti-proliferatif etkisi görülmektedir. Kontrol grubunda sağ böbrekte izlenen tübüler dilatasyon ve tübüler vakuoler dejenerasyon alanları, everolimus kaplı stent grubunda azalmış olarak izlendi. Tübüler dilatasyonlar sadece fokal alanlarda gözlendi (Şekil 44).



Şekil 42: Kontrol böbrek: Sağ böbreğe ait örneklerde **a)** kronik inflamasyon (HEx200), **b)** tübüllerde dilatasyon (HEx200) ve **c)** tübüllerde vaküler dejenerasyon alanları (HEx200)



Şekil 43: Kontrol böbrek SOL: Sol böbreğe ait örnekte tübüller ve glomerüllerde normal yapının korunduğu izlenmektedir (HEx100).



Şekil 44: 1) Sağ böbrek dokusunda fokal alanda tübüllerin çevresinde ve yer yer içinde kronik inflamasyon varlığı(HEx200) 2) Sağ böbreğe ait örnekte tübüllerde bazı alanlarda dilatasyon (HEx100)

4.3. Böbrekler ve üreterlerin histopatolojik parametreleri

Böbrek spesmenleri histopatolojik olarak subjektif skorlama ile değerlendirildi. Böbrek spesmenlerinde; renal hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, hücre vakuoler dejenerasyon, tübül atrofisi derecesi, tübül dilatasyon durumu değerlendirildi. Üreter anastomoz hattındaki üreter fibrozis derecesi de benzer şekilde subjektif olarak skorlandı. Skor 0 belirtilen parametrelerin yokluğu için, Skor 1 hafif, skor 2 orta derecede, skor 3 ise şiddetli derecede durum için kullanıldı. Kontrol grubu ve diğer gruplar için; renal hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem,

hücre vakuoler dejenerasyon, tübüler atrofi, tübüler dilatasyon ve üreter fibrozis derecesi skorlarının ortalamaları tablo 3’de belirtildi (Tablo 3). Bu değerler sağ böbrek ve üreterlerindeki parametrelerin ortalama skorlarıdır.

Tablo 3: Sağ böbrek ve üreterin histopatolojik parametreler açısından değerlendirilmesi, kontrol grubunda ve diğer gruplardaki ortalama skor tablosu.

	Kontrol (n=3)	Diğer gruplar (n=7)	P
Renal hücre infiltrasyonu	2±1	1.14±0.37	0.071
İnterstisyel ödem	0.66±0.57	0	0.184
Hücre vakuoler dejenerasyon	1.33±1.15	0.28±0.48	0.253
Tübüler atrofi derecesi	0.33±0.57	0	0.423
Tübüler dilatasyon	0.66±1.15	1.14±0.37	0.517
Üreter fibrozis derecesi	2.33±0.57	0.28±0.48	0.010

Kontrol grubu ve diğer grupların sağ böbrek ve üreterlerindeki histopatolojik ortalama skorları karşılaştırıldığında, sadece üreter fibrozis derecesi açısından istatistiksel fark olduğu görüldü (p:0,010). Kontrol grubunda, sağ üreterdeki fibrozis derecesinin diğer gruplara kıyasla daha fazla olduğu görüldü. Diğer gruplardaki üreter fibrozis derecesinin skor ortalaması azaldı. Sağ böbrek renal hücre infiltrasyonu açısından kontrol grubunda skor ortalaması 2±1 idi. Bu durum; oral everolimus grubu, yalın stent grubu ve everolimus kaplı stent grubunu da içeren diğer grupların skor ortalamasından yüksekti. Ancak istatistiksel olarak kontrol grubu ile diğer grupların sağ böbrek renal hücre infiltrasyon skor ortalaması arasında fark bulunmadı (p:0,071). Sağ böbrekte interstisyel ödem açısından kontrol grubundaki skor ortalaması 0,66±0,57 idi. İnterstisyel ödem skor ortalaması diğer gruplarda 0 olarak sonuçlandı. İntertisyel ödem diğer gruplarda azaldı ancak kontrol grubuyla diğer gruplar arasında, interstisyel ödem açısından istatistiksel olarak fark yoktu (p:0,184). Sağ böbrek hücre vakuoler dejenerasyon skor ortalaması kontrol grubunda 1,33±1,15 idi. Bu skor ortalaması, diğer gruplarda hücre vakuoler dejenerasyon için 0,28±0,48 idi. Diğer grupların hücre vakuoler dejenerasyon skor ortalaması kontrol grubuna göre azalsada istatistiksel açıdan fark olmadığı bulundu (p:0,253). Tübüler atrofi derecesi ve tübüler dilatasyon açısından da kontrol grubuyla

diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı görüldü (sırasıyla; p:0,423, p:0,517) (Tablo 3).

Tablo 4: Sağ böbrek ve sağ üreter için kontrol grubuyla diğer grupların ortalama skor karşılaştırması. P1: Kontrol grubuyla ilaç grubunun karşılaştırması, P2: Kontrol grubuyla ilaç kaplı stent grubunun karşılaştırması, P3: İlaç grubuyla ilaç kaplı stent grubunun karşılaştırması

	Kontrol (n=3)	İlaç (n=3)	İlaçlı stent (n=3)	P1	P2	P3
Renal hücre infiltrasyonu	2±1	1.66±0.57	1.33±0.57	0.643	0.374	0.519
İnterstisyel ödem	0.66±0.57	0	0	0.184	0.184	0.423
Hücre vakuoler dejenerasyon	1.33±1.15	0.66±0.57	1	0.422	0.667	0.423
Tübüler atrofi derecesi	0.33±0.57	0	0.33±0.57	0.374	1	0.423
Tübüler dilatasyon	0.66±1.15	0.33±0.57	0.66±0.57	0.678	1	0.519
Üreter fibrozis derecesi	2.33±0.57	2.33±0.57	1.66±0.57	1	0.233	0.230

Sağ böbrek ve üreter için grupların histopatolojik subjektif skorlarının ortalaması birbirleriyle karşılaştırıldı. Kontrol grubuyla ilaç grubunun renal hücre infiltrasyon skorları, interstisyel ödem skorları, hücre vakuoler dejenerasyon skorları, tübüler atrofi dereceleri ve tübüler dilatasyon skorları ve ayrıca üreter fibrozis derecesine ait skorlar karşılaştırıldı. İki grup açısından karşılaştırma sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla P1: 0,643; 0,184; 0,422; 0,374; 0,678; 1). Benzer şekilde kontrol grubuyla everolimus kaplı stent grubu ve everolimus grubuyla everolimus kaplı stent grubu karşılaştırıldı (P2, P3). Her iki karşılaştırmada, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 5: Tüm gruplar açısından sağ böbrek-üreter ve sol böbrek-üreter parametrelerinin skor ortalamalarının karşılaştırılması.

	Sağ (n=10)	Sol (n=10)	p
Renal hücre infiltrasyonu	1.60±0.69	0.9±0.56	0.024
İnterstisyel ödem	0.2±0.42	0	0.168
Hücre vakuoler dejenerasyon	1±0.66	0.2±0.42	0.005
Tübüler atrofi derecesi	0.2±0.42	0	0.168
Tübüler dilatasyon	0.6±0.69	0.1±0.31	0.061
Üreter fibrozis derecesi	2.2±0.63	0.5±0.52	0.000

Sağ böbrek renal hücre infiltrasyonu skor ortalaması tüm gruplar için 1,60±0,69 idi. Bu skor ortalaması tüm grupların sol böbreği için 0,9±0,56 idi. Renal hücre infiltrasyonu skor ortalaması tüm gruplar için sağ böbrekte sol böbreğe göre daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak ta anlamlıydı (p:0,024). İnterstisyel ödem, tübüler atrofi derecesi ve tübüler dilatasyon ortalama skorları açısından tüm grupların sağ ve sol böbrekleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (sırasıyla p: 0,168; p: 0,168; p: 0,061). Hücre vakuoler dejenerasyon skor ortalaması tüm grupları sağ böbreği için 1±0,66 idi. Bu ortalama skor sol böbrek için 0,2±0,42 idi. Hücre vakuoler dejenerasyon ortalama skoru sağ böbrek için daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu (p:0,005). Üreter fibrozis derecesi de grupların sağ üreter için sol üretere göre daha yüksek olarak kaydedildi. Sağ üreter fibrozis derecesinin sola göre farklı oluşu, istatistiksel açıdan da anlamlıydı (p:0,000) (Tablo 5).

Tablo 6: Kontrol grubunun sağ böbrek-üreter ve sol böbrek-üreter parametrelerinin skor ortalamalarının karşılaştırılması.

	Kontrol sağ (3)	Kontrol sol (3)	p
Renal hücre infiltrasyonu	2±1	0.33±0.57	0.067
İnterstisyel ödem	0.66±0.57	0	0.184
Hücre vakuoler dejenerasyon	1.33±1.15	0	0.184
Tübüler atrofi derecesi	0.33±0.57	0	0.423
Tübüler dilatasyon	0.66±1.15	0	0.423
Üreter fibrozis derecesi	2.33±0.57	1	0.057

Kontrol grubunun sağ böbrek ve üreter parametreleri ile aynı grubun sol böbrek-üreter parametreleri karşılaştırıldı. Tüm parametreler açısından sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak fark görülmedi (Tablo 6).

Tablo 7: Oral everolimus grubunun sağ böbrek-üreter ve sol böbrek-üreter parametrelerinin skor ortalamalarının karşılaştırılması.

	İlaç sağ (3)	İlaç sol (3)	p
Renal hücre infiltrasyonu	1.66 ±0.57	1	0.184
İnterstisyel ödem	0	0	-
Hücre vakuoler dejenerasyon	0.66±0.57	0	0.184
Tübüler atrofi derecesi	0	0	-
Tübüler dilatasyon	0.33±0.57	0	0.423
Üreter fibrozis derecesi	3.33±0.57	0.66±0.57	0.024

Oral everolimus grubunun sağ böbrek-üreter parametreleriyle aynı grubun sol böbrek-üreter parametreleri karşılaştırıldı. Oral everolimus grubunda sağ üreter fibrozis derecesinin skor ortalaması 3,33±0,57 idi. Bu ortalama skor, oral everolimus grubunun sol üreterleri için 0,66±0,57 idi. Oral everolimus grubunun sağ üreter fibrozis skor ortalaması sol taraftan daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,024). Oral everolimus grubunun sağ böbrek parametreleriyle sol böbrek parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 8: İlaç kaplı stent grubunun sağ böbrek-üreter ve sol böbrek-üreter parametrelerinin skor ortalamalarının karşılaştırılması.

	İlaç kaplı stent grubu (Sağ)	İlaç kaplı stent grubu (Sol)	P
Renal hücre infiltrasyonu	1.33±0.57	1.33±0.57	0.789
İnterstisyel ödem	0	0	-
Hücre vakuoler dejenerasyon	1	1	-
Tübüler atrofi derecesi	0.33±0.57	0	0.495
Tübüler dilatasyon	0.66±0.57	0.50±0.70	0.789
Üreter fibrozis derecesi	1.66±0.57	0	0.030

Everolimus kaplı stent grubunun sağ böbrek-üreter parametreleriyle aynı grubun sol böbrek-üreter parametreleri karşılaştırıldı. Everolimus kaplı stent grubunda sağ üreter fibrozis derecesinin skor ortalaması 1,66±0,57 idi. Bu ortalama skor everolimus kaplı stent grubunun sol üreterleri için 0 idi. Everolimus kaplı stent grubunun sağ üreter fibrozis skor ortalaması, sol taraftan daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak ta anlamlıydı (p:0,030). Everolimus kaplı stent grubunun sağ böbrek parametreleriyle sol böbrek parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 9: Kontrol, İlaç ve İlaç kaplı stent gruplarının hidroksprolin değer ortalamalarının karşılaştırılması.

	Kontrol grubu (n=3)	İlaç grubu (n=3)	İlaç kaplı stent grubu (n=3)	P1	P2	P3
Hidroksprolin	0.05±0.01	0.37±0.55	0.17±0.25	0.423	0.480	0.612

Kontrol grubunun hidroksprolin değerlerinin ortalaması 0,05±0,01 olarak hesaplandı. Oral olarak everolimus verilen ilaç grubunun hidroksprolin değerlerinin ortalaması 0,37±0,55 olarak hesaplandı. Everolimus kaplı stentlerin kullanıldığı ilaç

kaplı stent grubunun hidroksiprolin değerlerinin ortalaması $0,17 \pm 0,25$ idi. İlaç grubunda ve ilaç kaplı stent grubunda hidroksiprolin değerleri kontrol grubuna kıyasla artmıştır. Kontrol grubuyla oral everolimus grubunun hidroksiprolin değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($P1:0,423$) ($p < 0,05$). Kontrol grubuyla everolimus kaplı stent grubunun ortalama hidroksiprolin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P2:0,480$) ($p < 0,05$). Oral everolimus grubuyla everolimus kaplı stent grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak diğer 2 karşılaştırmaya benzer şekilde anlamlı bulunmadı ($P3:0,612$) ($p < 0,05$).



5. TARTIŞMA

Üreter darlıkları; birçok nedene bağlı olarak oluşmaktadır. Üreter darlıklarının oluşumunda TGF- β 1'in etkili olduğu bilinmektedir. TGF- β 1'in artışıyla başlayan inflamasyon reaksiyonu, zincirleme olarak ilerler. İnflamasyona bağlı fibrozis oluşmaktadır. Fibrozis ile oluşan üreter darlıkları sonrasında böbreklerde nefron kaybı, dilatasyon, staz ve enfeksiyon oluşur. İlerleyen süreçte böbrekte atrofi ve fonksiyon kaybı oluşur. Sirolimus (rapamisin) ve everolimus gibi m-TOR inhibitörü olan ilaçların; anti-proliferatif, anti-fibrotik ve immünsüpresif etkileri bilinmektedir. Tie Chong ve ark.'nın yapmış olduğu; üretral darlıkların engellenebileceğiyle alakalı bir hayvan deneyi modelinde, m-TOR inhibitörlerinin anti-fibrotik ve anti-proliferatif etkilerinden faydalanılmıştır. m-TOR inhibitörü olan rapamisin ile tavşanlarda üretral fibroblast oluşumunun inhibisyonu ve kollajen birikiminin azaltılması ile üretral darlıkların engellenebileceği gösterildi [7]. Histopatolojik olarak rapamisin ile tedavi edilmiş üretra darlığı olan tavşanlarda, H&E boyama ve Sirius kırmızı ile boyama sonucunda daha az fibrozis, daha az kollajen içerik ve daha az fibroblast olduğu raporlandı [7]. Ancak bu çalışmada, sonradan oluşturulan tavşan üretra darlığı modelinde, 5 tavşanın üretrasının rapamisin tedavisi sonrasında halen iyileşmediği gözlemlendi. Üretra epitelinin travma sonrası iyileşme süreci, rapamisinin fibroblast proliferasyonu üzerine güçlü inhibitör etkisi nedeniyle zıt yönde etkilenmiştir [7]. M-J Wu ve ark.'na ait bir çalışmada, sıçanlarda kullanılan rapamisinin TGF- β 1 ekspresyonunu azaltarak renal fibrozisi hafiflettiği ayrıca karaciğer fibrozisini de azalttığı gösterildi [8, 9]. Üreteroüreterostomi sonrası, üreteral dokuda gelişen hiperplastik reaksiyon ve anastomotik darlıklar üzerine paklitaksel kaplı stentlerin etkilerini araştıran bir çalışma, W. Kram ve ark. tarafından 2018 yılında yayınlandı. Çalışma 32 üreteroüreterostomi rat modeli ve 16 kontrol rat modeli kullanılarak yapıldı. Takip süresi 28 gün olarak belirlendi. Üreteral anastomozun iyileşmesi ve üreteral hücrelerin proliferasyonu histolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi. Stentlerin kaplama işlemi öncesinde, toksik olmayan doz seviyesi ve anti-proliferatif etkinin olduğu uygun doz in-vitro olarak ürotelyal hücre kültüründe test edildi. Histolojik olarak anastomoz sınırlarında tipik yara iyileşme süreci görüldü.

Paklitaksel ile kaplı stentlerin kullanıldığı grup ile sadece yalın stent kullanılan grup karşılaştırıldığında, üreter anastomozlarında ürotelyal hücre proliferasyonunun belirgin derece düşük olduğu görüldü. İlaç kaplı stent grubunda üreter anastomozundaki fibrosis derecesi belirgin derece düşük olarak raporlandı. Yalın stent kullanılan 6 hayvanda ve ilaç kaplı stent kullanılan 1 hayvanda ayırık fibrosiz özelliği izlendi. İlaçtan bağımsız olarak her iki stent grubunda da, ürotelyumda ve lamina propriada rejenerasyonun bulgusu olarak inflamatuvar hücrelerin baskın olduğu görüldü. Paklitaksel kaplı stentlerin kullanıldığı üreteral anastomozlarda üreteral dokuların hiperplastik proliferasyonu azalabilir sonucuna ulaşıldı. Ayrıca, çalışmada; ilaçsız stentlerin kullanıldığı grupta, doku yeniden şekillenmesinin 28 gün sonrasında bile halen görülmediği vurgulandı. Bu grupta distal bölgeden anastomoz hattına uzanan alanda üreteral stente yabancı cisim reaksiyonunun ürotelyal hiperplazi ve reaktif lenfositosis olarak izlendiği görüldü. Bu ayrıntı ile, stentlere karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonu veya inflamatuvar cevap sonrasında da oluşabilecek hiperplastik ürotelyal reaksiyonların paklitaksel kaplı stentler ile önlenebileceği belirtildi [17]. Çalışmamızda, everolimus kaplı stentlerin kullanıldığı tavşanlarda histopatolojik olarak inflamasyonun azaldığı HE boyalı kesitlerde izlendi. Everolimus kaplı stent grubunda üreter kesitlerinin Masson Trikrom boyalı görüntülerinde, fibrozis oranının kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu izlendi. Histopatolojik olarak üreter fibrozis derecesi ortalama skoru everolimus kaplı stent grubunda diğer gruplara göre daha düşük olarak belirlendi. Bu durum everolimusun üreter fibrozisi üzerine azaltıcı etkisi olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda kıyasla diğer gruplarda görülen üreter fibrozis azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak bu fark grupların birbirleriyle yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Üreter ince difüzyon bariyerine sahiptir. Bu bariyer, ürotelyum ve kapillerlere doğru perfüzyonun olduğu doku tabakasından oluşur. İlaçların üreter duvarına penetrasyonu iki fazda gerçekleşir. Birinci faz, ürotelyuma penetrasyondur, pasif bir işlemdir ve 200 µm'ye kadar pasif şekilde gerçekleşir. İkinci faz, üreter duvarına dağılımdır. Ürotelyum; iyon, solid ürünler ve idrar için bariyerdir. Bariyer; mekanik uyarı varlığında, konsantrasyon gradientindeki ve pH'daki değişiklikler ile düzenlenmektedir. Ürotelyal disfonksiyon varlığında, idrar ve idrar bileşenleri bağ

doku ve düz kas tabakasının derinliklerine ilerler. Ürotelyal bariyer fonksiyonu hasarlanır [130]. Hiperplaziye bağlı ürotelyal disfonksiyon, çözünenlerin permabilitesini artırır. Hiperplazinin azaltılması, permabiliteyi azaltarak ürotelyal bariyerin fonksiyonunu korumasına yardımcı olabilir. Bu durumda, anti-proliferatif ilaçların kullanılması etkili olabilir. W. Kram ve ark., bu hipotez ile paklitakselin, hiperplaziyi azaltarak ürotelyal disfonksiyonu azaltabileceğini düşündüler ve paklitakselin ürotelyum üzerine etkilerini araştırdılar [17]. Çalışmamızda, benzer şekilde everolimusun anti-proliferatif etkiyle ürotelyal hiperplaziyi azaltması amaçlandı. Paklitaksel ve everolimus benzer şekilde yüksek moleküler ağırlıklı ve lipofilik maddelerdir. Ürotelyal bariyeri lipofilik yapılarıyla penetre edebilirler. Everolimusun ürotelyal hücreleri penetrasyonu sonucu ürotelyal hücreler üzerine daha rahat etki eder. Histopatolojik kesitlerde ürotelyal hiperplazinin everolimus grubunda kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu gözlemlendi. Bu durum everolimusun hiperplaziyi azaltıcı etkisi olduğunu subjektif olarak gösterdi.

Kallidonis ve ark., üreter obstrüksiyonlarının tedavisinde zotarolimus kaplı üreterik metal stentlerin etkinliğini hayvan modelinde araştırdılar. 10 dişi domuz ve 6 dişi tavşan hayvan modeli olarak kullanıldı. Zotarolimus, rapamisinin semisentetik derivativesidir. Bu çalışmada, 16 zotarolimus kaplı stent ve 16 adet yalın stent kullanıldı. İlaç yüklü stentler bir üretere yerleştirilirken, diğer stentler kontralateral üretere yerleştirildiler. Stentler floroskopi yardımıyla sistoskopi eşliğinde retrograde olarak bilateral üreterlere yerleştirildiler. Tavşanlar için 8 hafta, domuzlar için 4 hafta takip uygulandı. Sonrasında bilgisayarlı tomografi (BT) ile her iki stent tipinde de hiperplastik doku gözlemlendi. Yalın stent uygulanmış 7 domuz modelinde, üreterler tamamen obstrükte oldu. Zotarolimus salınımlı stent (ZSS) grubunda hiperplastik doku olmasına rağmen obstrüksiyon izlenmedi. 2 tavşan modelinde, yalın stentler oklüde oldu. Ancak ZSS tavşan modelinde üreteral obstrüksiyon görülmedi. Yalın stent uygulanan hayvan modellerinde ZSS modellerine kıyasla hiperplastik reaksiyonlar artmış olarak izlendi. Tüm hayvan modellerine bakıldığında, hepsinde hiperplastik reaksiyonların olduğu görüldü. Ancak yalın stentlerde bu reaksiyon belirgin derece fazlaydı. Hafif dereceden orta dereceye değişen oranlarda inflamasyon tüm üreter modellerinde izlendi. Bu fark stent tipleri arasında belirgin olarak anlamlı bulunmadı [131].

Farklı iskemi süreleri ve farklı tip renal vasküler klempleme, böbreklerde farklı yapısal değişikliklere neden olur [132]. Renal iskemi oluşturma sürecinde, henüz açıklığa kavuşmamış bazı sorular bulunmaktadır. Böbrek fonksiyonlarına zarar vermeden iskemi sağlamak için ihtiyaç duyulan optimum iskemi süresi ve iskemi oluşturmak için tercih edilecek vasküler klempleme tipi merak edilen noktalardır. Yapılan çalışmalarda, bazı yazarlar 25 dakikalık iskemi süresini önerirken, 30 ve 60 dakikalık iskemi süresi uygulanan çalışmalarda bulunmaktadır [132]. İskemi oluşturulması amacıyla vasküler klempleme tercihlerinde, sadece arteriyel veya renal pedükülün klemplenmesini uygulayan çalışmalar bulunmaktadır. Sadece arterial klemplemenin, venöz akım nedeniyle daha az renal hasar oluşturacağı bildirildi. Ancak farklı çalışmalarda renal pedikülün klemplenmesinin daha az renal hasar yaratacağıda belirtilmektedir [132]. İskemi süresi ile TNF- α salınımı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara bakıldığında, 30 dakikalık iskemi süresinin, TNF- α mRNA üretimi için yeterli olacağı ve ayrıca TNF- α protein ekspresyonu ve biyoaktivitesinin, 1 saatlik iskemi ve takibindeki 2 saatlik reperfüzyon ile pik seviyeye ulaşacağı belirtilmektedir [122]. Primatlarda yapılan çalışmalarda TNF- α 'nın TNF bağlayıcı protein ile inhibisyonunun renal allogreft sağ kalımını uzattığı görüldü [133]. Suyani ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada; İR/everolimus grubundaki TNF- α seviyelerinin 2 saatlik reperfüzyon sonrasında sadece İR uygulanan gruba kıyasla daha fazla azaldığı, literatürle uyumlu olarak raporlandı [122]. İskemik hasarın minimum seviyede kalması, uygulanan iskemi süresiyle birlikte; cerrahi teknik, hastanın yaşı, diyabet ve hipertansiyon gibi komorbiditeler, arteriyel vaskülarizasyon ve ameliyat öncesi böbrek fonksiyonu gibi parametrelere de bağlıdır [132]. İRH uygulama tipi ve süresinin oluşturduğu renal histopatolojik değişiklikler, Mazzeo ve ark. tarafından da araştırıldı. Histolojik değişikliklerin varlığı veya yokluğu; klempleme süresi ve klempleme türüne göre, çalışma grupları arasında karşılaştırıldı. Renal doku örneklerinde; vasküler konjesyon ve ödem, interstisyel inflamatuvar infiltrasyon, tübüler epitelyal dejeneratif değişiklikler, pigmentli silindirler ve interstisyel kanama durumu tanımlandı. Böbrek lezyonlarının zamana bağlı analizinde, lezyon sayısı iskemi süresiyle orantılı olarak arttı [132]. Literatürdeki bilgiler; sadece renal arterin klemplenmesinin, venöz dönüşün engellenmediği ve renal hemostaza fayda sağladığı için İRH'nin daha az olduğu

yönünde bilgi vermektedir. Ancak; Mazzeo ve ark., sadece arter klemplenmesi olan grupta doku lezyonun, arter-ven klemplenmesi olan gruba göre daha yaygın ve sık olduğunu görmüştür. Sadece arter klemplenmesinde 10. dakikada, arter ve ven klemplenmesinde ise 20. dakikada lezyonlar belirdi. 60. dakikada, arter-ven grubunda pigmentli silindirler daha yüksek orandaydı. Erken histolojik değişikliklerin renal arter klemplenmesi olan grupta görülmesi, renal protektif bir etki olarak değerlendirildi. Thompson ve ark. gibi, Mazzeo ve ark.' da renal arter klemplemesinin daha düşük renal değişikliğe neden olduğunu gösterdiler [132]. Mir ve ark., sadece arter klemplenmesinin faydalı oluşuna zıt olarak, arter ve ven klemplenmesini daha faydalı görmüşlerdir [134]. Chan ve ark. tarafından; arterial klemplemenin, vazospazm ve renal disfonksiyona neden olabileceği, bu nedenle kaçınılması gereken bir durum olduğunu bildirildiler [135]. Çalışmamızda 30 dakikalık renal pedikül klemplenmesi uyguladık. Yapılan çalışmalarda, 30 dakikalık iskemi süresiyle yeterli miktarda TNF- α mRNA sentezlendiği ve bu oranın 1 saatlik iskemi ve takibindeki 2 saatlik reperfüzyon periyoduyla pik noktaya ulaştığı belirtilmiştir. [122]. Bu nedenle 30 dakikalık sürenin yeterli olacağına karar verildi. Oluşturulmak istenen İRH için tek taraflı renal pedikül klemplenmesi metodu kullanıldı. Herhangi bir kontralateral nefrektomi uygulanmadı. Kontralateral nefrektomisiz uIBH'da daha uzun iskemik süre modellerinin (farelerde 60 dakika ve sıçanlarda 190 dakika) yürütülmesi olasıdır. Bu teknik, çok çeşitli böbrek hasarı aşamalarının değerlendirmesiyle alakalı yapılacak çalışmalara izin verir [99]. uIBH modeli, hastalarda gözlenen değişikliklerle yakından ilişkili böbrek hasarına neden olabilir [99]. Bu nedenle tercih edilmesi avantaj sağlar. 60 dakikadan uzun iskemik süre, akut tübüler nekroz (ATN) ve böbrek yetmezliğine neden olabilirken; 30 dakikadan kısa iskemi süresi, tübüler epitel hücrelerinin hızla çoğalmasına neden olur ve tübüler yaralanma geri dönebilir [99].

Renal pedikül klemplenmesinin tercih edilmesinde çeşitli faktörler bulunmaktaydı. Tavşanlarda renal vasküler yapıların küçük olmasından dolayı, renal arter ve ven ayrımı sırasında yaratılacak cerrahi komplikasyonlardan uzak durulmak istendi. Renal pedikül klemplenmesiyle, deneysel açıdan daha başarılı bir iskemik tablo amaçlandı. Klempleme işlemi için pedikül klempleri kullanıldı. Bu klemplerin

ezici etkisinin azaltılması için, damar setindeki mayi borularından hazırlanan yumuşak plastik aparatlar klemp uçlarına takıldı (Şekil 19).

Birçok deney modelinde böbrek fonksiyonları, BUN ve kreatinin değerleri ile değerlendirilmektedir. Suyani ve ark. 'nın, everolimusun renal iskemi reperfüzyon hasarına etkisini değerlendiren çalışmalarında; günlük oral everolimus uygulamasını takiben, 45 dakikalık renal pedikül klemplenmesiyle İRH'ı oluşturuldu. 2 saatlik reperfüzyon sonrasında alınan örnekler değerlendirildi. BUN düzeyleri, 2 saatlik reperfüzyonda hem İR, hem de İR/everolimus gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla arttı. 24. saatteki reperfüzyonda, BUN seviyeleri İR grubunda düzelmiş hatta kontrol grubundaki değerlerin altında izlendi. Ancak; İR grubunda görülen BUN seviyelerindeki düzelme ve azalma trendi, 24. saatteki reperfüzyonda İR/everolimus grubunda izlenmedi. 24. saatte BUN seviyeleri İR/everolimus grubunda halen yüksek olarak raporlandı. Kreatinin seviyeleri, 2 saatlik reperfüzyon sonrasında hem İR grubunda, hemde İR/everolimus grubunda yükseldi. 24 saatlik reperfüzyon sonrasında İR/everolimus grubunda kreatininde anlamlı olmayan bir azalma oldu. İR grubunda, kreatinin seviyelerindeki azalma daha fazla olmakla birlikte, değerler normal serum kreatinin seviyelerine yakındı. BUN ve kreatinin düzeyleri; 2. ve 24. saatteki reperfüzyon sonrasında, kontrol ve İR grubuna kıyasla İR/everolimus grubunda artmıştır. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı [122]. Sağiroğlu ve ark. 'nın yapmış olduğu çalışmada, everolimusun 1mg/kg dozdaki ön tedavisi ile BUN, kreatinin, GFR, renal sintigrafi ve histolojik değerlendirmeler ile İRH'a karşı koruma sağlandı [136]. Everolimusun renal açıdan bir çok fayda sağladığı Suyani ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada gösterildi. BUN ve kreatinin seviyelerinde artış oluşturmamasına rağmen; TNF- α , İL-6, MDA (malodialdehit) ve miyeloperoksidaz (MPO) seviyelerindeki azalışın renal İRH 'dan koruma açısından faydalı olacağı bilinmektedir [122]. İmmünsüpresif ilaçların doz bağımlı olarak BUN ve kreatinin değerleri üzerinde farklı etkiler yapabileceğini de belirten yayınlar bulunmaktadır. Sıcak iskemi yapılan hayvan modellerinde, düşük doz takrolimus veya siklosporin uygulaması ile böbrek fonksiyonlarında BUN ve kreatinin değerleri temelinde koruyucu etki gözlemlendi. Ancak farklı çalışmalarda töröpatik dozda uygulanan takrolimus, siklosporin veya sirolimus ile serum kreatinin değerlerinde artış oldu [136]. Cacciarelli ve ark. ,

zamanlamadan bağımsız olarak; İRH'dan önce veya sonra takrolimus uygulamasının serum kreatinin seviyelerini arttırdığı bildirdi [137]. Çalışmamızda, 30 dakikalık sağ renal pedikül klemplenmesiyle İRH oluşturuldu. Reperfüzyonu takiben uç uca üreter anastomozu ve gerekli gruplarda stentleme işlemi yapıldı. Tüm deneklerin BUN ve kreatinin değerleri pre-operatif dönemde kaydedildi. Deneysel işlemler ve takip sonrasında, PO 21. günde sakrifikasyonun hemen öncesinde BUN ve kreatinin değerleri tekrardan kaydedildi. Pre-operatif döneme göre PO 21. günde BUN ve kreatinin değerleri tüm gruplardaki deneklerde arttı. Kontrol grubundaki kreatinin değerlerinde hesaplanan artış, 0,938 korelasyon katsayısıyla, pozitif korelasyona sahipti. İlaç kaplı stent grubundaki kreatinin değerlerindeki artış ise, 0,904 korelasyon katsayısıyla benzer pozitif korelasyon gösterdi. Korelasyon katsayıları dikkate alındığında, everolimus ile kreatinin artışı kontrol grubuna göre minimal daha az olarak hesaplandı. Ancak hem kontrol grubu için hemde ilaç kaplı stent grubu için hesaplanan pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elde edilen sonuçlar neticesinde, hem kontrol grubunda hem de everolimus kaplı stent grubunda kreatinin artışları kaydedildi. Everolimus, korelasyon katsayılarında minimal daha az artış sağlasada, kreatinin artışlarını azaltıcı etkisi olmadığı görüldü. Bu durum ilaç grubunda da, yalın stent grubunda da PO 21. günde kreatinin artışları yönünde izlendi. Kontrol grubunun ve ilaç kaplı stent grubunun BUN değerleri için pre-operatif ve PO 21. gün değerleri arasında pozitif korelasyon hesaplandı. Her iki grubunda kreatinin değerleri arasındaki korelasyon katsayıları birbirlerine oldukça yakın değerler olarak hesaplandı (sırasıyla 0,991; 0,988). BUN değerleri için hesaplanan pozitif korelasyon her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Everolimusun BUN açısından fayda sağlamadığı görüldü. Kontrol grubunda, ilaç grubunda, yalın stent grubunda ve everolimus kaplı stent grubunda BUN artışları izlendi. Everolimusun hem kreatinin hemde BUN için azalma sağlamaması, nefroprotektif bir etkisi olmadığı sonucuna ulaştık.

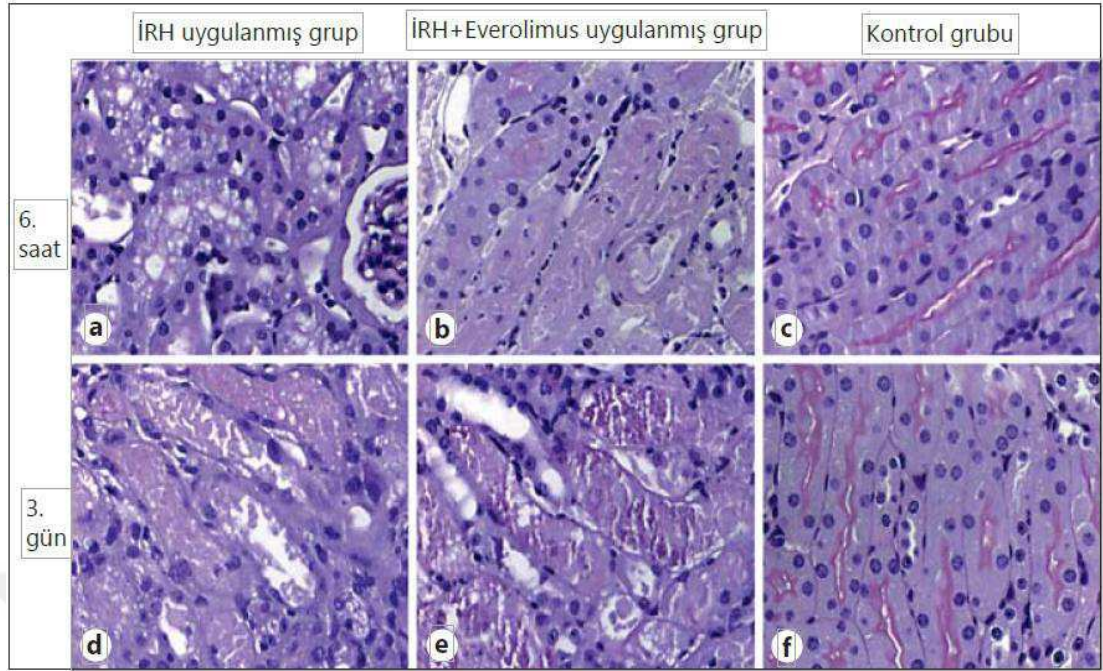
Everolimus ile BUN ve kreatinin seviyelerindeki artışın nefrotoksik bir etkiden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. Suyani ve ark., yaptıkları çalışmada ciddi bir nefrotoksik etki olmamasına rağmen, BUN ve kreatinin artışlarının sebebi, everolimusun tübüler hücreler üzerine olan toksik etkilerine bağladılar [122]. Gonçalves ve ark. 'nın iskemi reperfüzyon sonrasında rapamisin ile

indüklenen renal disfonksiyonda hemoksijenaz-1'in rolünü inceledikleri çalışmada, rapamisinin akut olarak renal fonksiyonları kötüleştirdiği sonucuna ulaştılar. Farede renal İRH modelinde rapamisin tedavisini araştırdılar. Rapamisin ilacı, operasyondan 1 gün önce ve operasyonun hemen öncesinde verildi. Sadece İRH uygulanan farelerde, perfüzyonun 24. saattinde aşırı yüksek kreaatinin değerlerinin gözlemlendiği, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu izlendi. Reperfüzyonun takip eden 48. ve 120. saatlerinde, kreatinin değerlerinde azalma izlendi. Rapamisin verilen ve İRH uygulanan farelerde, sadece İRH uygulanan farelere kıyasla daha fazla kreatinin artışı görüldü. Bu kreatinin artışları tüm zaman dilimlerinde, sadece İRH uygulanan farelerde kaydedilen kreatinin değerlerinden önemli ölçüde daha yüksek olarak raporlandı [138]. Transplantasyon sonrası hastalara sürekli immünsüpresif ilaç verilmektedir. Sürekli kullanılan immünsüpresif ilaçlar böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Gonçalves ve ark.'nın çalışmasında, sürekli rapamisin verilen farelerde, kontrol grubuna göre daha kötü böbrek fonksiyon değerleri raporlandı. Rapamisin verilmiş ve İRH'a maruz kalmış fareler, özellikle reperfüzyonun 24. saattinde daha yüksek oranda akut tübüler nekroz ile ilişkili bulundu. Ayrıca 120. saatte, sadece İRH uygulanan farelerde, renal tübüllerde rejenerasyonlar izlendi. Bu rejenerasyon durumu rapamisin+İRH uygulanan farelerde daha düşük orandaydı [138]. Daniel C. ve ark. everolimusun yüksek dozlarının glomerüloskleroza neden olabileceğini bildirdi. Ancak, bu çalışmada yapılan histopatolojik incelemelerde glomerüloskleroz görülmedi [139]. Renal oklüzyon oluşturulmuş hayvan modellerinde, sirolimus uygulaması sonrasında renal fonksiyonların düzelmesinin geciktiği belirtildi [122]. Fuller ve ark. sirolimusun etkisini değerlendirmek için rat renal transplantasyon modeli kullandılar. Reperfüzyon sonrasında uygulanan sirolimus ile serum kreatinin ve renal histoloji sonuçlarına bakılarak, greft fonksiyonunun iyileşmesinin geciktiği görüldü [140]. BUN, kreatinin artışları ve histolojik sonuçlarda görülen bozulmaların aksine, son dönemde sonuçları olumlu yönde etkileyen çalışmalarda yayınlandı. Cicora ve ark. 'nın yaptıkları ortotopik transplantasyon çalışmasında; operasyondan 12 saat önce, tek doz sirolimus, mikofenolat mofetil veya takrolimus gibi immünsüpresif ajanların uygulanmasının, ilaç uygulanmayanlara kıyasla BUN-kreatinin sonuçlarını ve renal histolojiyi olumlu yönde düzelttiği görüldü [141].

Renal fibrozis sonucunda renal fonksiyon azalır; interstisyel fibrozis, tübüler apoptozis ve hücre infiltrasyonu artar. Tek taraflı üreteral obstrüksiyon sonrasında tübülo-interstisyel renal fibrozis, inflamasyon ve apoptozis gelişir. Obstrüksiyon ile oluşan renal atrofi, obstruktif nefropatinin göstergesidir. Oluşan apoptotik sinyallerin inhibe edilmesi, renal fibrozisin önlenmesi açısından umut verici tedavi olacaktır. m-TOR inhibitörlerinin anti-fibrotik etkileri birçok rat modelinde gösterildi. Mei Yang ve ark. renal tübüler apoptozun ve tübülo-interstisyel fibrozun, tek taraflı üreter obstrüksiyonu olan hayvan modellerinde (tek taraflı üreter obstrüksiyonu-UUO) sirolimus ile azaltılması amaçlı bir çalışma yaptılar [142]. UUO oluşturulmuş hayvan modelleri, inflamasyon ve apoptozis gibi birçok hücrel ve moleküler reaksiyon ile oluşan tübülo-interstisyel renal fibrozis için tanımlayıcı bir modellerdir. Üreterlerde oluşturulmuş obstrüksiyon sonucunda obstruktif nefropati oluşmaktadır. Nefropati tablosu, renal tübüler hücrelerdeki apoptozis sonucu oluşan hücrel destrüksiyona bağlıdır. Dektrüksiyonlar sonucu tübüler atrofi ve uzun dönemde renal atrofi gelişir [142]. Mei Yang ve ark., oluşturdukları UUO ve UUO+sirolimus rat gruplarından, takip süreleri sonunda böbrek dokuları elde ettiler. Bu dokular histopatolojik değerlendirme için HE ve masson-trikrom boyası ile boyandı. Renal interstisyel lezyonun değerlendirilmesi için renal hasar indeksi; inflamasyon, hücre infiltrasyonu, interstisyel fibrosis, interstisyel ödem, hücre vakuolar dejenerasyon, tübüler atrofi ve tübüler ekspansiyon parametrelerini içerecek şekilde oluşturuldu. Parametreler 0-4 arası subjektif skorlar ile değerlendirildi. Değerlendirmeler bağımsız 2 ayrı patolog tarafından subjektif olarak yapıldı. Tübülo-interstisyel kollajen birikimi masson trikrom boyası ile değerlendirildi. Sirolimus ile tedavi edilmiş grupta kollajen birikimi diğer gruplara kıyasla daha düşüktü. Sadece UUO uygulanmış modellerde, sirolimuslu modellere kıyasla yüksek fibrozis oranı görüldü. Sirolimusla tedavi edilmiş UUO modellerinde fibrozis oranı 2 kat azaldı. Sonuç olarak; bu çalışma ile sirolimusun, tübüler proliferasyonu ve apoptozisi azalttığı, renal fibrozis, tübüler dilatasyon ve atrofiden koruduğu gösterildi [142]. Çalışmamızda, benzer şekilde IRH oluşturulan tavşan modeli kullanıldı. IRH oluşturduğumuz sağ böbrekte, sağ üretere uç uca anastomoz uygulandı. Kontrol grubuna, IRH'ını takiben sağ üretere uç uca anastomoz yapıldı. İlaç grubuna oral olarak 1mg/ml everolimusun verilmesini takiben IRH+üretere uç uca anastomoz yapıldı. Yalın stent grubunda; IRH'ını

takiben, stent takılması ve uç uca üreter anastomozu uygulandı. Everolimus ile kaplı stent grubunda benzer şekilde İRH'ını takiben ilaç kaplı stent takıldı ve uç uca üreter anastomozu yapıldı. Bu deney modellerinin oluşturulması sonrasında sağ böbrek ve sağ üreter anastomoz hattından ve normal böbrek yapısıyla sağ böbreği ve üreteri değerlendirmek için sol böbrek ve sol üreterden doku örnekleri elde edildi. Yapılan histopatolojik değerlendirmeler sonucu; sağ böbrek dokularından renal hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, hücre vakuoler dejenerasyon, tübüler atrofi ve tübüler dilatasyon parametreleri subjektif skora yapılarak tarafsız iki patolog tarafından değerlendirildi. Everolimus ile kaplı stent grubunda renal hücre infiltrasyonu diğer gruplara kıyasla azalmış olarak bulundu. Ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Everolimus kaplı stent grubunda, interstisyel ödem ve hücre vakuoler dejenerasyon skorları diğer gruplara göre azalmış olarak tespit edildi. Ancak bu fark benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlginç olarak, tübüler atrofi ve tübüler dilatasyon açısından everolimus kaplı stent grubu ile kontrol grubunun sonuçları benzer olarak hesaplandı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, everolimus kaplı stent grubunda bu parametreler üzerinde hiçbir etki oluşmadı. Ek olarak, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda fark ettiğimiz ilginç bir diğer nokta, everolimus kaplı stent grubunda sağ böbrek ile sol böbrekten elde edilen renal hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, hücre vakuoler dejenerasyon parametrelerinin skor ortalamaları benzerdi. Sağ böbreğe İRH ve everolimus kaplı stent uygulanmasına rağmen renal parametrelerin sol böbrek ile aynı olması aslında everolimusun koruyucu etkisini göstermektedir. Sağ böbreğe yapılan İRH sonrasında everolimus kaynaklı olarak, böbrek parametreleri hiçbir işlem uygulanmamış sol ile benzer şekilde bulundu.

Oluşturulan İRH ile böbrek morfolojisinde değişiklikler olmaktadır. Çalışmamızda İRH'a maruz bıraktığımız sağ böbrek ile herhangi bir işlem yapmadığımız sol böbrek arasında makroskopik olarak değişiklik dikkat çekiciydi. Kezic ve ark., İRH indüksiyonundan 3 gün sonra önemli derecede nekroz izledi. Bu durum, everolimus ile tedavi edilen hayvan modellerinde daha derin nekroz şeklindeydi (Şekil 40) [143].



Şekil 45: İRH+everolimus uygulanmış ve sadece İRH uygulanmış fare modellerinde 6.saat ve 3.günde histopatolojik olarak nekroz görüntüleri, kontrol grubunda değişiklik izlenmemiş. İRH+everolimus grubunda izlenen nekroz oldukça yüksek seviyededir [141].

Suyani ve ark., IRH ve IRH+everolimus gruplarında, tübüler dilatasyon, tübüler epitelyal ayrılma, inflamatuvar hücre infiltrasyonu açısından benzer histolojik bulgular gördüler [122]. Kurdian ve ark., everolimusun renal hasarı, proteinuriyi ve TGF- β ' yı azalttığını rat hayvan modelinde gösterdiler. Kontralateral nefrektomi ve aynı taraf böbrekte selektif renal arter ligasyonu yaparak 5/6 nefrektomi uyguladılar. Kontrol ve everolimus gruplarına aynı işlem yapıldı. İki grup arasındaki fark, kontrol grubuna ilaç verilmemesidir. 2 haftalık takip sonrasında 8 hafta oral everolimus tedavisini takiben sakrifikasyon uygulandı. Alınan renal dokulardaki histopatolojik değerlendirmeler, periyodik asit şift (PAS) ve Masson Trikrom boyalarıyla yapıldı. Everolimus uygulanan grupta, kontrol grubuna göre daha az glomerüloskleroz ve daha az tübülointerstisyel hasar izlendi. Tübülointerstisyel hasarın büyüklüğü, proteinüri ile ilişkili bulundu. İstatistiksel olarak tübülointerstisyel hasar ile proteinüri arasında doğru orantı olduğu, 0,86 pozitif regresyon katsayısı ile doğrulandı [144]. Renal fibrozis “Sirius Red” boyasıyla değerlendirildi. Kontrol grubunun fibrotik-kollajen dokularının sirius red ile oluşan boyanma görüntüsü sahte deney hayvanı

grubuna göre daha yoğun olarak gözlemlendi. Everolimus grubunun boyanması, kontrol grubuna göre daha az yoğundu. Everolimus ile glomerular hipertrofi kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldı. Ancak bu durum sahte hayvan grubuna göre daha yüksek izlendi. Everolimus ile tedavi sonucunda mezenşial fibrozis sahte deney hayvanı grubuna göre yüksek olmakla birlikte, kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldı [144]. Bu çalışmanın sonucunda, everolimus ile glomerüler hipertrofi azaldı. Kontrol grubundaki mTOR mRNA ekspresyonu sahte hayvan modeli grubuna göre 4 kat arttı. Everolimus bu artışı belirgin derece önledi [144].

D. Kahn ve ark., 12 domuz ile rapamisin'in üreter anastomozu ve abdominal yara iyileşmesi üzerine etkisini araştıran çalışmalarında, midline laparotomi sonrası üreterler mobilize edildi. Üreter diseksiyonunu takiben uç uca re-anastomoz uygulandı. Post-operatif 5. günde üreter anastomozu eksize edildi. Anastomoz longitudinal olarak açıldı ve 0,5-1.0 cm lik geniş striplere ayrıldı. Fasia ve deride benzer şekilde striplere ayrıldı. Üreter, deri ve fascia striplerinde tensil kuvvet, hidroksiprolin seviyeleri ölçüldü. Preparatlar histopatolojik olarak incelendi. Üreterin tensil kuvveti rapamisinle tedavi edilen grupta daha düşük olarak bulundu. Hidroksiprolin seviyeleri de kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azalmış olarak raporlandı. Benzer şekilde, fasiada da tensil kuvvet ve hidroksiprolin düzeyleri azaldı. Deri striplerinde tensil kuvvet benzer iken, hidroksiprolin seviyeleri rapamisin grubunda azaldı. Ancak tüm bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Küper ve ark., 30 adet rat ile yaptıkları hayvan deneyi modelinde, ratları 10 adetli 3 grubu randomize ettiler. Bir gruba düşük (1.0 mg/kg), diğer gruba yüksek doz (3.0 mg/kg) everolimus verildi. 1 grup, kontrol grubu olarak belirlendi. Deneysel kolon anastomozlarında, everolimusun iyileşmenin inflamatuvar fazını etkilediği hipotezinin ispatlanması amaçlandı. 7 günlük tedavi süreci sonunda ratlar sakrifiye edildiler. Mekanik, biyokimyasal ve histolojik olarak sakrifiye edilen dokular değerlendirildi. Anastomotik patlama basıncının, everolimusun uygulanan her iki dozunda da kontrol grubuna kıyasla azaldığı bulundu. Anastomotik hattaki hidroksiprolin düzeyleri özellikle yüksek doz everolimus alan (3.0 mg/kg vs 1.0 mg/kg) grupta azalmış olarak tespit edildi. Everolimus grubunda anastomoz bölgesinde histopatolojik açıdan önemli farklılıklar tespit edildi. Anastomoz hattındaki granülasyon dokusunda bulunan inflamatuvar hücrelerde, everolimusun beklenen anti-enflamatuvar etkisine zıt

olarak artış ve anjiogenezde azalma görüldü. Kollajen liflerinde azalma ve liflerin dizilim düzenlerinde bozulma izlendi [145]. Anastomozun gücünün, kalitesinin yüksek olması; yeni sentezlenen kollajenin miktarı ve kollejenin birikimine bağlıdır. Hat etrafında artan inflamasyon sayesinde, bölgeye gelen granülositler ile kollajenin yıkımı artar, depolanması azalır. Kollajen birikiminin ve anjiogenezin azalması, anastomoz hattındaki mukavemetin azalmasına, düşük patlama basınçlarına neden oldu [145]. C. M. Willems ve ark.'nın çalışmasında, ratlarda everolimus uygulaması ile barsak anastomozunda ve batın fasiasında iyileşme gücü, doku mukavemeti değerlendirildi. Yapılan önceki çalışmalarda everolimus ile iyileşmenin etkilendiği, doku gücünün azaldığı bildirildi. Ancak C. M. Willems ve ark., operasyon sonrası birkaç gün ertelenen everolimus tedavisi ile post-operatif 7. gündeki yara iyileşme kuvvetinin kontrol gruplarıyla benzer olduğunu gösterdiler [146]. Acil olarak post-operatif uygulanan everolimus ile 3. Günde yara kuvveti etkilenmez iken, 7. Günde yara kuvveti neredeyse yarı yarıya azalacak şekilde güçlü etkilendi [146]. Post-operatif 4. Güne kadar everolimus dozunun kesilmesi fasial gücün kontrol gruplarındaki değerlere yakın değerlere ulaşmasını sağlar. Everolimus ile anastomoz bölgesindeki hücrelerden fibroblastlar başta olmak üzere birçok hücre etkilenir. Hücresel proliferasyon, olumsuz yönde etkilenir. Fibroblastların etkilenmesi nedeniyle kollajen sentezi azalır. Yaradaki doku gücü kollajen azlığına bağlı olarak azalır. Erken dönemde başlanan everolimus nedeniyle; yara dokusundaki hidroksiporlin düzeyleri, 7. günde oldukça azalır. Everolimusun geç başlandığı durumlarda anastomoz hattında hidroksiprolin seviyeleri yüksek olacaktır. Ancak hidroksiprolin ölçümüyle ilgili hassasiyet problemi mevcuttur. Hidroksiprolin seviyelerinin ölçümünün olabildiğince anastomoz hattından yapılması gerekmektedir. Bu ölçümlerler sırasında; anastomoz hattı dışındaki normal dokular, ölçümün kalitesini bozar [146].

Posma ve ark., süperior mesenterik arterin (SMA) 40 dakikalık klemplenmesiyle iskemi yarattıkları ratlarda, klempin açılmasının sonrasında; hemen, reperfüzyonun 90. dakikasında veya reperfüzyonun 24. saatinde, ileum ve kolon rezeksiyonu ve takibinde anastomotik yeniden yapılandırma gerçekleştirdiler. Kontrol grubunda SMA klemplenmesi yapılmadı. Patlama basıncı ve kopma kuvvetiyle reperfüzyon süreleri arasında bir ilişki bulunmadı. Reperfüzyon süresinin

24 saat olduğu grupta, operasyonun 3. Gününden 5. Gününe kadar mekanik kuvvetlerin arttığı görüldü. Ancak bu artış kontrol grubuyla benzerdi. 5. Günde hidroksiprolin seviyeleri hem deney, hemde kontrol grubunda benzer olarak izlendi. İskemi ve sonrasında anastomoz yapısının oluşturulmasına kadar geçen reperfüzyon süresinin artması yara kuvvetinin daha erken oluşmasını katkı sağlamadı. Geçici iskemi sonrası anastomozun geciktirilmesi komplikasyon riskini arttırmadı [147].

Y. Ekici ve ark. rapamisinin mesane ve abdomendeki yara iyileşmesi üzerine etkilerini, ratlarda yaptıkları hayvan deneyi modeli ile değerlendirdiler. 40 rat, rapamisin ve placebo gruplarına randomize edildi. Orta hat laparotomi uygulandı. Mesaneye insizyon uygulandı ve suture edildi. Fasia kapatıldı. Orta hat, sutureizasyonu takiben kapatıldı. Ratlar post-operatif 7. günde sakrifiye edildiler. Deri, fascia ve mesaneden doku stripleri hazırlandı. Bu striplerden histopatolojik inceleme yapıldı. Hidroksiprolin düzeyleri çalışıldı. Her iki grupta yara açılması izlenmedi. Kontrol grubunda, tüm striplerde eozonofil ve nötrofil düzeyleri daha yüksekti. Lenfosit infiltrasyonu benzer olarak izlendi. Miyofibroblast varlığı ve derecesi, rapamisin grubunda daha düşüktü. Mesane ve fasyadan alınan doku striplerindeki hidroksiprolin seviyeleri arasında deney ve kontrol grupları arasında fark izlenmedi. Rapamisin tedavisinin, inflamatuvar hücre sayısını, anjiyogenezi ve miyofibroblast proliferasyonunu azaltarak, yara iyileşme sürecinin tüm aşamalarını etkilediği görüldü. Rapamisin ile yara iyileşme sürecinin geciktiği, yaranın gerilme kuvveti ve mukavemeti azaldığı belirtildi [148]. van der Vliet ve ark., everolimusun intestinal anastomozların iyileşmesine etkisini araştırdılar. Ratlar ile yapılan çalışmada, everolimusun farklı dozlarını alan rat grupları ve kontrol grubu üzerinde çalışıldı. Ratların yarısı 3. günde, diğer yarısı 7. günde sakrifiye edildi. Yüksek doz everolimus (3mg/kg) verilen grupta kilo artışı görülmeydi. Ancak diğer gruplarda kilo artışı dikkat çekiciydi. 3. günde patlama basınçları ve yara kuvveti kontrol ve everolimus gruplarında benzerdi. 7. günde kontrol grubunda yüksek patlama basınçları ve yara gerilme kuvvetleri kaydedildi. Anastomoz mukavemeti artan ilaç dozlarıyla 7. günde önemli ölçüde azaldı. Hidroksiprolin düzeyleri 3. günde her iki grupta benzerdi. 3. günden 7. güne kadar, hidroksiprolin düzeyleri yüksek doz everolimus grubunda önemli ölçüde azaldı. Yüksek doz everolimus grubunda anastomoz hattındaki kollajen yüzdesi kontrol grubuna göre %36 daha azdı.

Çalışmamızda, üreter anastomozlarındaki hidroksiprolin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla oral everolimus ve everolimus kaplı stent gruplarında artmıştır. Grupların hidroksiprolin düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldı, ancak hiçbir karşılaştırmada istatistiksel olarak fark bulunmadı. Oral everolimus verilen gruptaki ortalama hidroksiprolin düzeyleri ilginç olarak diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Willems ve ark. anastomoz hattındaki normal dokuların ölçüm kalitesini bozabilceğini yazdılar [146]. Bizim çalışmamızda anastomoz hattının 2 cm distal ve proksimal segmentlerini içeren doku örneklerinin alınması, normal doku oranının fazla olmasına neden olmuş olabilir. Bu durum, belirtildiği gibi ölçüm kalitesini bozmuş olabilir. Çünkü everolimusun doku hidroksiprolin düzeyini azaltıcı etkisine zıt sonuçlar elde edildi.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, üreter ve böbreklerin histopatolojik değerlendirmesi sonucu; kontrol grubunda görülen şiddetli üreter fibrozisine kıyasla, everolimus kaplı stent ile üreterde fibrozisin ve inflamasyonun daha az görüldüğü sonucuna ulaşıldı. Everolimus kaplı stent grubunda üreter kesitlerinin Masson Trikrom boyalı görüntülerinde, fibrozis oranının kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu izlendi. Grupların birbirleriyle olan karşılaştırmalarında üreterde fibrozis azalması açısından istatistiksel fark olmasada, kontrol grubu ile diğer tüm gruplardaki üreter fibrozis azalması karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark izlendi. Çalışmamız ile everolimusun üreter fibrozisi üzerine azaltıcı etkisi olduğunu gördük. Benzer şekilde; everolimus kaplı stent grubunda tübüler dilatasyon ve tübüller vakuoler dejenerasyon alanları kontrol grubuna kıyasla daha az olarak izlendi. Ayrıca, histopatolojik kesitlerde ürotelyal hiperplazinin everolimus grubunda kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu gözlemlendi. Bu durum everolimusun hiperplaziyi azaltıcı etkisi olduğunu subjektif olarak gösterdi. Sağ böbrekte izlenen renal hücre infiltrasyonu kontrol grubuna kıyasla ilaç ve ilaç stent grubunda azalmış olarak izlendi. Kreatinin ve BUN değerlerinde preoperatif döneme göre PO 21. günde tüm gruplarda artış görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Kontrol grubundaki kreatinin artışı, everolimus kaplı stent grubuna göre minimalde olsa daha fazla izlendi. Ancak bu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Everolimusun hem kreatinin hemde BUN için azalma sağlamaması, nefroprotektif bir etkisi olmadığını gösterdi. Kontrol grubunda da kreatinin ve BUN artışları olması everolimusun direkt nefrotoksik bir etkisi olduğunu düşündürmedi. Everolimus kaplı stent grubunda sağ böbrek ile sol böbrekten elde edilen renal hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, hücre vakuoler dejenerasyon parametrelerinin skor ortalamaları benzerdi. Sağ böbreğe yapılan IRH sonrasında everolimus kaynaklı olarak, böbrek parametreleri hiçbir işlem uygulanmamış sol ile benzer şekilde bulundu. Sağ böbreğe İRH ve everolimus kaplı stent uygulanmasına rağmen renal parametrelerin sol böbrek ile aynı olması aslında everolimusun koruyucu etkisi olduğunu düşündürdü. Hidroksiprolin düzeyleri ortalaması oral everolimus grubunda ve everolimus kaplı stent grubunda kontrol grubuna kıyasla artmıştır. Kontrol grubuyla ilaç kaplı stent

grubunun ortalama hidroksiprolin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P2:0,480) ($p<0,05$).

Çalışmamızda ürotelyal hücre kültürü ile everolimusun hücre üzerine direkt etkisini inceleyemedik. Ayrıca MDA incelemesi ile IRH'nın lipit peroksidasyonu üzerine etkisini değerlendiremedik. SOD ile IRH' da serbest oksijen radikallerinin etkisini de inceleyemedik. İnflamasyonun değerlendirilmesi amacıyla nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonunun belirteci olan MPO aktivitesi ölçümünde gerçekleştiremedik. MPO aktivite ölçümü ile everolimusun anti-proliferatif etkisini farklı açıdan da göstermiş olabilirdik. Çalışmamızın bu limitasyonları maliyet problemi nedeniyle oluştu. Klinik pratiğimizde kullanabileceğimiz, everolimus kaplı stentlerin üretilmesi üreter darlıklarına fayda sağlayacaktır. Çalışmamız darlıkların engellenebileceği konusunda bize olumlu sonuçlar verdi. Ancak daha fazla denek ile daha fazla parametrenin değerlendirilmesi amacıyla yapılacak hayvan deneyleri veya klinik çalışmalar, konuya olumlu katkılar sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR. Campbell-Walsh Urology, 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007;4:1255–1259
2. Tran, H., et al., Evaluation of risk factors and treatment options in patients with ureteral stricture disease at a single institution. Can Urol Assoc J, 2015. 9(11-12): p. E921-4.
3. Giessing, M., Transplant ureter stricture following renal transplantation: surgical options. Transplant Proc, 2011. 43(1): p. 383-6.
4. Kajdaniuk, D., et al., Transforming growth factor beta1 (TGFbeta1) in physiology and pathology. Endokrynol Pol, 2013. 64(5): p. 384-96.
5. Huang, S.L., et al., The effect of rapamycin on TGFbeta1 and MMP1 expression in a rabbit model of urethral stricture. Int Urol Nephrol, 2016. 48(5): p. 717-23.
6. Da-Silva, E.A., et al., Extracellular matrix changes in urethral stricture disease. J Urol, 2002. 168(2): p. 805-7.
7. Chong, T., et al., Rapamycin inhibits formation of urethral stricture in rabbits. J Pharmacol Exp Ther, 2011. 338(1): p. 47-52.
8. Wu, M.J., et al., Rapamycin attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis. Kidney Int, 2006. 69(11): p. 2029-36.
9. Chen, G., et al., Rapamycin ameliorates kidney fibrosis by inhibiting the activation of mTOR signaling in interstitial macrophages and myofibroblasts. PLoS One, 2012. 7(3): p. e33626.
10. Poulalhon, N., et al., Modulation of collagen and MMP-1 gene expression in fibroblasts by the immunosuppressive drug rapamycin. A direct role as an antifibrotic agent? J Biol Chem, 2006. 281(44): p. 33045-52.
11. TAŞ, F.S., et al., Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Mortalite Nedenleri Fırat Tıp Dergisi 2011. 16(3): 120-124.
12. Burne, M.J., et al., Identification of the CD4(+) T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure. J Clin Invest, 2001. 108(9): p. 1283-90.

13. Brady HR, S.G., Acute renal failure. Lancet 346: 1533-1540, 1995
14. Nolan, C.R. and R.J. Anderson, Hospital-acquired acute renal failure. J Am Soc Nephrol, 1998. 9(4): p. 710-8.
15. Ravi Thadhani, M.D., Manuel Pascual, M.D., and Joseph v. Bonventre, phd., Acute Renal Failure. May 30, 1996.
16. Engel, O., M. Rink, and M. Fisch, Management of iatrogenic ureteral injury and techniques for ureteral reconstruction. Curr Opin Urol, 2015. 25(4): p. 331-5.
17. Kram, W., et al., Paclitaxel-coated stents to prevent hyperplastic proliferation of ureteral tissue: from in vitro to in vivo. Urolithiasis, 2020. 48(1): p. 47-56.
18. Posa, A., et al., Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries. Coron Artery Dis, 2008. 19(4): p. 243-7.
19. Guler, S., et al., Effects of mTOR Inhibitors in Prevention of Abdominal Adhesions. J Invest Surg, 2016. 29(5): p. 275-81.
20. Kahn, D., et al., The effect of rapamycin on the healing of the ureteric anastomosis and wound healing. Transplant Proc, 2005. 37(2): p. 830-1.
21. Prof. Dr. İsmail Şeçkin, ÜROGENİTAL SİSTEM GELİŞİMİ. Urogenital_Sistem_Gelisimi.pdf. Ders Notları.
22. Smiths Urology, 17th Edition. Ürojenital Sistemin Embriyolojisi. Bölüm 2.
23. System, D.o.t.U., <https://courses.lumenlearning.com/boundless-ap/chapter/development-of-the-urinary-system/>. 22 Kasım 2020.
24. Rehman, S. and D. Ahmed, Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter, in StatPearls. 2020, StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
25. Li, H., et al., Regorafenib Combined With Sirolimus Achieves Successful Treatment of Diffuse Double Lung Metastasis After Liver Transplantation in Giant Liver Cancer Beyond Transplantation Criteria: A Case Report. Transplant Proc, 2020. 52(2): p. 634-637.

26. Moore KL, P.T., The urogenital system. In: Before we are born: essentials of embryology and birth defects. . 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2003.
27. Dorko, F., J. Tokarcik, and E. Vyborna, Congenital malformations of the ureter: anatomical studies. Anat Sci Int, 2016. **91**(3): p. 290-4.
28. <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/25-3-gross-anatomy-of-the-kidney.22>
Kasım 2020
29. Moore KL: The abdomen: Clinically Oriented Anatomy. Üçüncü baskı. Satterfield TS (ed) Williams&Wilkins Baltimore 1992, S.127-242
30. <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/25-2-gross-anatomy-of-urine-transport/>.
22 Kasım 2020
31. Jenkins, J.R., Evaluation of the Rabbit Urinary Tract. Journal of Exotic Pet Medicine, 2010. **19**(4): p. 271-279.
32. Deney Hayvanlari Anatomisi, Doç. Dr. M.Erdem GÜLTEKİN, OMÜ Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, 2,16
33. Robert M. Levin, F.C.M., Penelope A. Longhurst, and and A.J. Wein, Rabbit as a Model of Urinary Bladder Function. Neurourology and Urodynamics 13:119-135 (1994)
34. Gild, P., et al., Adult iatrogenic ureteral injury and stricture-incidence and treatment strategies. Asian J Urol, 2018. **5**(2): p. 101-106.
35. Smith's Textbook of Endourology, 2nd ed., London: BC Decker, 2007, pp. 285–290.
36. Tyritzis, S.I. and N.P. Wiklund, Ureteral strictures revisited...trying to see the light at the end of the tunnel: a comprehensive review. J Endourol, 2015. **29**(2): p. 124-36.
37. Delacroix Jr SE, Winters JC. Urinary tract injuries: recognition and management. Clin Colon Rectal Surg 2010;23:104e12.
38. Parpala-Sparman T, Paananen I, Santala M, Ohtonen P, Hellstrom P. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. Scand J Urol Nephrol 2008;42:422e7.

39. Elliott, S.P. and J.W. McAninch, Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urol Clin North Am*, 2006. 33(1): p. 55-66, vi.
40. Harkki-Siren P, Sjoberg J, Makinen J, Heinonen PK, Kauko M, Tomas E, et al. Finnish national register of laparoscopic hysterectomies: a review and complications of 1165 operations. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:118e22.
41. Vakili B, Chesson RR, Kyle BL, et al. The incidence of urinary tract injury during hysterectomy: A prospective analysis based on universal cystoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1599–1604.
42. Chitale SV, Scott-Barrett S, Ho ET, et al. The management of ureteric obstruction secondary to malignant pelvic disease. *Clin Radiol* 2002;57:1118–1121
43. McIntyre JF, Eifel PJ, Levenback C, Oswald MJ. Ureteral stricture as a late complication of radiotherapy for stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1995;75: 836e43.
44. Ghoneim MA, Osman Y. Uretero-intestinal anastomosis in low-pressure reservoirs: Refluxing or antirefluxing? *BJU Int* 2007;100:1229–1233.
45. Goel A, Dalela D. Options in the management of tuberculous ureteric stricture. *Indian J Urol* 2008;24: 376–381.
46. Roberts WW, Cadeddu JA, Micali S, et al. Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. *J Urol* 1998;159:723–726.
47. Samarakoon, R., et al., TGF-beta1 --> SMAD/p53/USF2 --> PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Cell Tissue Res*, 2012. 347(1): p. 117-28.
48. Merrikhi, A. and E. Bahraminia, Association of urinary transforming growth factor-beta1 with the ureteropelvic junction obstruction. *Adv Biomed Res*, 2014. 3: p. 123.
49. Seven, A., et al., Is there a correlation between maternal serum TGF-beta1 levels and fetal hydronephrosis? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016. 29(7): p. 1113-6.
50. Kostic, D., et al., The role of renal biomarkers to predict the need of surgery in congenital urinary tract obstruction in infants. *J Pediatr Urol*, 2019. 15(3): p. 242 e1-242 e9.

51. Page-McCaw, A., A.J. Ewald, and Z. Werb, Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007. 8(3): p. 221-33.
52. Robert L. Chevalier¹, M.S.F.a.B.A.T., Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. 2009 International Society of Nephrology, 2009. ¹Department of Pediatrics, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA.
53. Dandolu, V., et al., Accuracy of cystoscopy in the diagnosis of ureteral injury in benign gynecologic surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2003. 14(6): p. 427-31.
54. O'Sullivan, D.C., et al., Ureteric stricture formation following ureteric instrumentation in patients with a nephrostomy drain in place. *Br J Urol*, 1994. 74(2): p. 165-9.
55. Mitchinson, M.J. and D.R. Bird, Urinary leakage and retroperitoneal fibrosis. *J Urol*, 1971. 105(1): p. 56-8.
56. Pappas, P., et al., Ureterointestinal strictures following Bricker ileal conduit: management via a percutaneous approach. *Int Urol Nephrol*, 2008. 40(3): p. 621-7.
57. Carrafiello, G., et al., The role of interventional radiology in the management of kidney transplant complications. *Radiol Med*, 2005. 110(3): p. 249-61.
58. Breda, A., et al., Incidence of ureteral strictures after laparoscopic donor nephrectomy. *J Urol*, 2006. 176(3): p. 1065-8.
59. Fantus, D., et al., Roles of mTOR complexes in the kidney: implications for renal disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 2016. 12(10): p. 587-609.
60. Chi, H., Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions. *Nature Reviews Immunology*, 2012. 12(5): p. 325-338.
61. Saxton, R.A. and D.M. Sabatini, mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*, 2017. 169(2): p. 361-371.
62. Do-Hyung Kim, D.D.S., 1 Siraj M. Ali,¹, et al., mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell*, Vol. 110, 163–175, July 26, 2002.

63. Hay, N. and N. Sonenberg, Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*, 2004. 18(16): p. 1926-45.
64. Fang, Y., et al., Phosphatidic acid-mediated mitogenic activation of mTOR signaling. *Science*, 2001. 294(5548): p. 1942-5.
65. Gümüş Z., Soypaçacı Z., Akar S. mTOR yolağı ve romatolojik hastalıklardaki rolü (mTOR pathway and its role in rheumatologic diseases). *Ulus Romatoloji Dergisi* 2019;11(2):132–156
66. Viana, S.D., F. Reis, and R. Alves, Therapeutic Use of mTOR Inhibitors in Renal Diseases: Advances, Drawbacks, and Challenges. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018. 2018: p. 3693625-3693625.
67. Inoki, K. and T.B. Huber, Mammalian target of rapamycin signaling in the podocyte. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012. 21(3): p. 251-7.
68. Schreiber, K.H., et al., Rapamycin-mediated mTORC2 inhibition is determined by the relative expression of FK506-binding proteins. *Aging Cell*, 2015. 14(2): p. 265-73.
69. Waldner, M., et al., New perspectives on mTOR inhibitors (rapamycin, rapalogs and TORKinibs) in transplantation. *Br J Clin Pharmacol*, 2016. 82(5): p. 1158-1170.
70. Tamaki, Z., et al., Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human alpha2(I) collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 2014. 74(3): p. 251-9.
71. Abizaid, A., Sirolimus-eluting coronary stents: a review. *Vasc Health Risk Manag*, 2007. 3(2): p. 191-201.
72. Vezina, C., A. Kudelski, and S.N. Sehgal, Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)*, 1975. 28(10): p. 721-6.
73. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Sirolimus, CID=5284616, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sirolimus> (accessed on June 24, 2020)

74. Chang, J.Y., S.N. Sehgal, and C.C. Bansbach, FK506 and rapamycin: novel pharmacological probes of the immune response. *Trends Pharmacol Sci*, 1991. 12(6): p. 218-23.
75. Marx, S.O., et al., Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1995. 76(3): p. 412-7.
76. Gregory, C.R., et al., Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation*, 1995. 59(5): p. 655-61.
77. Arriola Apelo, S.I., et al., Alternative rapamycin treatment regimens mitigate the impact of rapamycin on glucose homeostasis and the immune system. *Aging Cell*, 2016. 15(1): p. 28-38.
78. Hasskarl, J., Everolimus. *Recent Results Cancer Res*, 2018. 211: p. 101-123.
79. Sousa, J.E., et al., Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2001. 103(2): p. 192-5.
80. Morice, M.C., et al., A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2002. 346(23): p. 1773-80.
81. Schofer, J., et al., Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 2003. 362(9390): p. 1093-9.
82. Sousa, J.E., et al., Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*, 2005. 111(18): p. 2326-9.
83. Hoffmann, R., et al., Vascular response to sirolimus-eluting stents delivered with a nonaggressive implantation technique: comparison of intravascular ultrasound results from the multicenter, randomized E-SIRIUS, and SIRIUS trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005. 66(4): p. 499-506.
84. Mehilli, J., et al., Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary

Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(24): p. 2710-6.

85. Huang, S., et al., Effect of dual mTOR inhibitor on TGFbeta1-induced fibrosis in primary human urethral scar fibroblasts. *Biomed Pharmacother*, 2018. 106: p. 1182-1187.
86. Johanne Tremblay, h.c.,Junzheng Peng, Jaroslav Kunes, Minh Diem Vu, Shant Der Sarkissian, Denis Deblois, Anthony e. Bolton, Louis Gaboury, Vladimir Marshansky, Elodie Gouadon, and Pavel Hamet, Renal Ischemia-Reperfusion Injury In The Rat Is Prevented By A Novel Immune Modulation Therapy. 0041-1337/02/7410-1425/0 Transplantation vol. 74, 1425–1433, no. 10, november 27, 2002
87. Cowley, B.D., Jr., et al., Sequential protooncogene expression in regenerating kidney following acute renal injury. *J Biol Chem*, 1989. 264(14): p. 8389-93.
88. Beker, B.M., et al., Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50(4): p. 705-713.
89. Rojas-Morales, P., et al., Fasting reduces oxidative stress, mitochondrial dysfunction and fibrosis induced by renal ischemia-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*, 2019. 135: p. 60-67.
90. Coca, S.G., et al., Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2009. 53(6): p. 961-73.
91. Medve, L., et al., Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Nephrol*, 2011. 12: p. 43.
92. Chertow, G.M., et al., Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(11): p. 3365-70.
93. Ricci, Z., D.N. Cruz, and C. Ronco, Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol*, 2011. 7(4): p. 201-8.
94. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/kidney-failure/symptoms-causes>.23 Kasım 2020.

95. Walker, H., et al., Effect of multiple episodes of acute kidney injury on mortality: an observational study. *Clinical Kidney Journal*, 2020.
96. Khadzhynov, D., et al., The Incidence of Acute Kidney Injury and Associated Hospital Mortality. *Dtsch Arztebl Int*, 2019. 116(22): p. 397-404.
97. Cross, J., Endothelial dysfunction in uraemia. *Blood Purif*, 2002. 20(5): p. 459-61.
98. Gaiao, S.M. and J. Paiva, Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2017. 29(3): p. 373-381.
99. Shiva, N., et al., Renal ischemia/reperfusion injury: An insight on in vitro and in vivo models. *Life Sci*, 2020. 256: p. 117860.
100. Akcay, A., et al., Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2010. 3: p. 129-40.
101. Salvadori, M., G. Rosso, and E. Bertoni, Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant*, 2015. 5(2): p. 52-67.
102. Kosieradzki, M. and W. Rowinski, Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transplant Proc*, 2008. 40(10): p. 3279-88.
103. Göksel ŞENER, B.Ç.Y., İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim*.
104. Ortadeveci, A. and S. ÖZ, Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Bir Derleme. *Osmangazi Journal of Medicine*, 2017. 39(3): p. 115-124.
105. Kalogeris, T., et al., Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012. 298: p. 229-317.
106. Saat, T.C., et al., A comparison of inflammatory, cytoprotective and injury gene expression profiles in kidneys from brain death and cardiac death donors. *Transplantation*, 2014. 98(1): p. 15-21.
107. Vanden Hoek, T.L., et al., Reperfusion injury on cardiac myocytes after simulated ischemia. *Am J Physiol*, 1996. 270(4 Pt 2): p. H1334-41.

108. Tullius, S.G. and H. Rabb, Improving the Supply and Quality of Deceased-Donor Organs for Transplantation. *N Engl J Med*, 2018. 378(20): p. 1920-1929.
109. Lech, M., et al., Resident dendritic cells prevent postischemic acute renal failure by help of single Ig IL-1 receptor-related protein. *J Immunol*, 2009. 183(6): p. 4109-18.
110. Yang, L., et al., Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*, 2010. 16(5): p. 535-43, 1p following 143.
111. Le Clef, N., et al., Unilateral Renal Ischemia-Reperfusion as a Robust Model for Acute to Chronic Kidney Injury in Mice. *PLoS One*, 2016. 11(3): p. e0152153.
112. Gui, Y., et al., Fibroblast mTOR/PPARGamma/HGF axis protects against tubular cell death and acute kidney injury. *Cell Death Differ*, 2019. 26(12): p. 2774-2789.
113. Wang, F., et al., Hydrogen-rich saline protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *J Surg Res*, 2011. 167(2): p. e339-44.
114. Lieberthal, W. and J.S. Levine, Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol*, 1996. 271(3 Pt 2): p. F477-88.
115. Sarbassov, D.D., et al., Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol*, 2004. 14(14): p. 1296-302.
116. Lieberthal, W. and J.S. Levine, The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(12): p. 2493-502.
117. Liu, L., et al., Hypoxia-induced energy stress regulates mRNA translation and cell growth. *Mol Cell*, 2006. 21(4): p. 521-31.
118. Arsham, A.M., J.J. Howell, and M.C. Simon, A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets. *J Biol Chem*, 2003. 278(32): p. 29655-60.
119. Wouters, B.G. and M. Koritzinsky, Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008. 8(11): p. 851-64.

- 120.** Song, Y., et al., Salvianolic acid A ameliorates renal ischemia/reperfusion injury by activating Akt/mTOR/4EBP1 signaling pathway. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018. 315(2): p. F254-F262.
- 121.** Yingjie, K., et al., Apoptosis repressor with caspase recruitment domain deficiency accelerates ischemia/reperfusion (I/R)-induced acute kidney injury by suppressing inflammation and apoptosis: The role of AKT/mTOR signaling. *Biomed Pharmacother*, 2019. 112: p. 108681.
- 122.** Suyani, E., et al., Effects of everolimus on cytokines, oxidative stress, and renal histology in ischemia-reperfusion injury of the kidney. *Ren Fail*, 2009. 31(8): p. 698-703.
- 123.** Lehle, K., D.E. Birnbaum, and J.G. Preuner, Predominant inhibition of interleukin-6 synthesis in patient-specific endothelial cells by mTOR inhibitors below a concentration range where cell proliferation is affected and mitotic arrest takes place. *Transplant Proc*, 2005. 37(1): p. 159-61.
- 124.** Adkins, J.R., et al., Rapamycin inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human vascular smooth muscle cells. (0003-1348 (Print)).
- 125.** Werner, I., et al., mTOR Inhibitors Ameliorate Ischemia-Reperfusion Injury through Endothelin-A Modulation and Reduction of Free Radical Production. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2016. 35(4): p. S188-S189.
- 126.** Zhu, J., et al., Rapamycin protection of livers from ischemia and reperfusion injury is dependent on both autophagy induction and mammalian target of rapamycin complex 2-Akt activation. *Transplantation*, 2015. 99(1): p. 48-55.
- 127.** Ekberg, H., et al., Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*, 2007. 357(25): p. 2562-75.
- 128.** Nakagawa, S., et al., Involvement of autophagy in the pharmacological effects of the mTOR inhibitor everolimus in acute kidney injury. *Eur J Pharmacol*, 2012. 696(1-3): p. 143-54.
- 129.** Percie du Sert, N., et al., The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *BMC Vet Res*, 2020. 16(1): p. 242.

130. Mishina, T., et al., Absorption of anticancer drugs through bladder epithelium. *Urology*, 1986. 27(2): p. 148-57.
131. Kallidonis, P., et al., Evaluation of zotarolimus-eluting metal stent in animal ureters. *J Endourol*, 2011. 25(10): p. 1661-7.
132. Mazzeo, A., et al., Study of kidney morphologic and structural changes related to different ischemia times and types of clamping of the renal vascular pedicle. *Int Braz J Urol*, 2019. 45(4): p. 754-762.
133. Donnahoo, K.K., et al., Review article: the role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury. *J Urol*, 1999. 162(1): p. 196-203.
134. Mir, M.C., et al., Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention. *J Urol*, 2015. 193(6): p. 1889-98.
135. Chan, A.A., et al., Predictors of unilateral renal function after open and laparoscopic partial nephrectomy. *Urology*, 2010. 75(2): p. 295-302.
136. Sagiroglu, T., et al., Protective effect of everolimus on renal ischemia reperfusion injury in rats. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014. 25(2): p. 294-302.
137. Cacciarelli, T.V., et al., Influence of the timing of FK 506 (Tacrolimus) administration on recovery of renal function from warm ischemic injury in rats. *Asaio j*, 1994. 40(4): p. 964-7.
138. Goncalves, G.M., et al., The role of heme oxygenase 1 in rapamycin-induced renal dysfunction after ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int*, 2006. 70(10): p. 1742-9.
139. Daniel, C., et al., Mechanisms of everolimus-induced glomerulosclerosis after glomerular injury in the rat. *Am J Transplant*, 2005. 5(12): p. 2849-61.
140. Fuller, T.F., et al., Sirolimus delays recovery of rat kidney transplants after ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*, 2003. 76(11): p. 1594-9.
141. Cicora, F., et al., Protective effect of immunosuppressive treatment before orthotopic kidney autotransplantation. *Transpl Immunol*, 2011. 24(2): p. 107-12.

- 142.** Yang, M., et al., Role of Sirolimus in renal tubular apoptosis in response to unilateral ureteral obstruction. *Int J Med Sci*, 2018. 15(13): p. 1433-1442.
- 143.** Kezic, A., et al., Effects of everolimus on oxidative stress in kidney model of ischemia/reperfusion injury. *Am J Nephrol*, 2013. 37(4): p. 291-301.
- 144.** Kurdian, M., et al., Delayed mTOR inhibition with low dose of everolimus reduces TGFbeta expression, attenuates proteinuria and renal damage in the renal mass reduction model. *PLoS One*, 2012. 7(3): p. e32516.
- 145.** Kuper, M.A., et al., Everolimus interferes with the inflammatory phase of healing in experimental colonic anastomoses. *J Surg Res*, 2011. 167(1): p. 158-65.
- 146.** Willems, M.C., et al., Everolimus-induced loss of wound strength can be prevented by a short postoperative delay in its administration. *Wound Repair Regen*, 2011. 19(6): p. 680-6.
- 147.** Posma, L.A., et al., Ischemia and prolonged reperfusion before anastomotic construction do not reduce wound strength in the rat intestine. *Surgery*, 2006. 139(5): p. 671-7.
- 148.** Ekici, Y., et al., Effect of rapamycin on wound healing: an experimental study. *Transplant Proc*, 2007. 39(4): p. 1201-3.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Fatih SANDIKÇI

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yapıldı (Bedelli)

İletişim adresi ve Telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

- 1- Sağlık Bakanlığı, SBÜ, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Üroloji Asistanlığı
- 2- Sağlık Bakanlığı, SBÜ, Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Kliniği, Ortopedi Asistanlığı (14 ay)
- 3- Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi 2004-2011
- 4- Başkent University School of English, 1 yıl, Dil Eğitimi: 92/100
- 5- Uludağ Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği, Bursa, 2002-2004
- 6- Milli Piyango Anadolu Lisesi, Samsun, 1994-2001
- 7- Atatürk İlkokul, Samsun, 1990-1994

III- Ünvanları

- 1- 11/2011 - 12/2011 - Pratisyen Hekim
- 2- 01/2012 – 01/2014 - Aile Hekimi
- 3- 02/2014- halen devam ediyor - Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

- 1- Akçakale Devlet Hastanesi, Acil Servis, Akçakale, Şanlıurfa, 11/2011 - 12/2011
- 2- Ayaklı Köyü ASM, Aile Hekimi, Viranşehir, Şanlıurfa, 01/2012 - 02/2013
- 3- Viranşehir 4 nolu ASM, Aile Hekimi, Viranşehir, Şanlıurfa, 03/2013 - 01/2014
- 4- Ortopedi ve Travmatoloji Asistanlığı, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Dr. Abdurrahman Yurtaslan, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 01/2014 – 03/2015
- 5- Üroloji Asistanlığı, Üroloji Kliniği, Diskapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 03/2015 – Halen çalışıyorum

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- 1- Türk Üroloji Derneği (TÜD)
- 2- Avrupa Üroloji Derneği (EAU)
- 3- Avrupa Üroloji Asistanları Birliği (ESRU)
 - Genel Sekreter (2017-2018)
 - II. Başkan (2018-2019)
 - Başkan (2019- halen devam ediyor.)
- 4- Avrupa Üroloji Asistanları Birliği (ESRU)
 - Turkey NCO (National Communications Officers- Türkiye Ulusal İletişim Sorumlusu) ESRU (2019-halen devam ediyor.)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

1- ULUSAL SUNUMLAR (Poster ve Sözlü Sunumlar):

1. 1-Mehmet Çağlar Çakıcı, Hakan Yanardağ, Fatih Sandıkçı, Levent Sağnak, Hikmet Topaloğlu, Hamit Ersoy, **Tamamlanmamış Duplike Tek Taraflı Böbrek ve Bifid Üreter Taşlarının Retrograd İntrarenal Cerrahi Tedavisi**, Poster Sözlü Sunum, 12. Ulusal Endoüroloji Kongresi, 12-15 Nisan 2017, Kapadokya, Nevşehir, Türkiye,

- 2.** Fatih Sandıkçı, Mehmet Çağlar Çakıcı, Hakan Yanardağ, İbrahim Güven Kartal, Osman Raif Karabacak, Hamit Ersoy, **Transüretal Prostatik Enseksiyon Sonrası Mesane Perforasyonunun Onarılmasında Üretral Kateter Sütürizasyonu**, 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12-15 Ekim 2017, Girne, Kıbrıs
- 3.** Fatih Sandıkçı, Mehmet Çağlar Çakıcı, Aliseydi Bozkurt, Erkan Hirik, Alihan Kokurcan, Alper Gök, Hikmet Topaloğlu, Murat Çakan, Hamit Ersoy, **Konjenital Penil Kurvatür Hastalarında 16 Nokta Tekniği Sonuçları**, 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12-15 Ekim 2017, Girne, Kıbrıs
- 4.** Alihan Kokurcan, Mehmet Çağlar Çakıcı, Fatih Sandıkçı, Azmi Levent Sağnak, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Hamit Ersoy, **Mesane İatrojenik Yabancı Cisim Nedeniyle Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu**, 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12-15 Ekim 2017, Girne, Kıbrıs
- 5.** Mehmet Çağlar Çakıcı, Hakki Uğur Özok, Şerafettin Kaymak, Fatih Sandıkçı, Alper Gök, Hamit Ersoy, **Primer Testiküler Lenfoma: Olgu Sunumu**, 13. Üroonkoloji Kongresi, 8-12 Kasım 2017, Belek, Antalya, Türkiye
- 6.** İbrahim Güven Kartal, Fatih Sandıkçı, Hamit Ersoy, **Taş Hastalığında Uzamış Üreter Stent Uygulamalarının Yönetimi, Enkrustasyonun Zamanla İlişkisi Ve Derecelendirmesi**, 5. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 1-4 Mart 2018, Belek, Antalya, Türkiye
- 7.** İbrahim Güven Kartal, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Mehmet Çağlar Çakıcı, Alper Gök, Fatih Sandıkçı, Hikmet Topaloğlu, Hamit Ersoy, **Retrovezikal Yerleşimli Mesane Paraganliomasının Laparoskopik Eksizyonu ve Parsiyel Sistektomisi**, 5. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 1-4 Mart 2018, Belek, Antalya, Türkiye
- 8.** Alihan Kokurcan, Fatih Sandıkçı, Mehmet Çağlar Çakıcı, Selçuk Esengen, Ufuk Öztürk, M. Abdurrahim İmamoğlu, **Kontralateral Ektopik-Füzyon Böbrek Anomalili Böbrek Taşı Olan Bir Hastada Retrograd İntrarenal Cerrahi: Olgu Sunumu**, 5. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 1-4 Mart 2018, Belek, Antalya, Türkiye
- 9.** Sanem Çimen, Sertaç Çimen, Alper Gök, Fatih Sandıkçı, Alihan Kokurcan, M. Abdurrahim İmamoğlu, **Retroaortik Renal Ven Sol Laparoskopik**

Donör Nefrektomisine Bir Engeldir, 5. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 1-4 Mart 2018, Belek, Antalya, Türkiye

- 10.** Murat Çakan, Fatih Sandıkçı, Mehmet Çağlar Çakıcı, İbrahim Güven Kartal, Alihan Kokurcan; **Dirençli İskemik Priapizmde T Şant + İntrakavernozal Tünelleme**, Güncel Androloji Sempozyumu, 11-13 Mayıs 2018, Bodrum, Türkiye
- 11.** İbrahim Kartal, Fatih Sandıkçı, Ünsal Han, Azmi Levent Sağnak, Hamit Ersoy; **Kronik Skrotal Ağrı ve Hidroselin Olağandışı Nedeni: İzole Tüberküloz Epididimit**; Güncel Androloji Sempozyumu, 11-13 Mayıs 2018, Bodrum, Türkiye
- 12.** İbrahim Kartal, Fatih Sandıkçı, Hamit Ersoy; **Kronik Orkaljide Mikrocerrahi Spermatik Kord Denervasyonu: İlk Sonuçlarımız**; Güncel Androloji Sempozyumu, 11-13 Mayıs 2018, Bodrum, Türkiye
- 13.** Fatih Sandıkçı, Mehmet Çağlar Çakıcı, Murat Çakan, İbrahim Güven Kartal, Alihan Kokurcan, Hamit Ersoy, **Bir Sedef Hastasında Bir Balanitis Sklerotik Obliterans Olgusu**; Güncel Androloji Sempozyumu, 11-13 Mayıs 2018, Bodrum, Türkiye
- 14.** Alper Gök, Can Tuygun, Tuğba Taşkın Türkmenoğlu, Gamze Gök, Gamze Avcıoğlu, Cemil Nural, Fatih Sandıkçı, Levent Sağnak, Hikmet Topaloğlu, Osman Raif Karabacak, Muhammed Abdurrahim İmamoğlu, **Tadalafil, ikinci ilaçla prostat dokusuna daha fazla erişim sağlar mı? Sıçanlarda biyokimyasal ve histolojik değerlendirme**, Güncel Androloji Sempozyumu, 11-13 Mayıs 2018, Bodrum, Türkiye
- 15.** Burhan Baylan, Fatih Sandıkçı, Sertaç Çimen, Alihan Kokurcan, Ufuk Öztürk, Muhammed Abdurrahim İmamoğlu; **İki Taraflı Korpus Kavernozum ve Total Üretral Rüptürü Olan Nadir Bir Penis Kırığı Olgusu**; 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26-29 Ekim 2018, Bafra, Kıbrıs
- 16.** Fatih Yalçınkaya, Fatih Sandıkçı, Emin Ozan Akay, Muhammed Şahin Yılmaz, İbrahim Güven Kartal; **Non-Transection Ureteroplasty with Double Face Buccal Mucosa**; 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26-29 Ekim 2018, Bafra, Kıbrıs
- 17.** Müslim Bikirov, Osman Raif Karabacak, Orhan Yiğitbaşı, Fatih Sandıkçı, Alper Gök, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Azmi Levent Sağnak, Hamit Ersoy; **Tekrarlayan Bakteriyel Sistitte İntravezikal Hyaluronik Asidin Rolü**; 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26-29 Ekim 2018, Bafra, Kıbrıs

- 18.** İbrahim Kartal, Fatih Sandıkçı, Hamit Ersoy; **Erişkinlerde Üreteropelvik Bileşke Darlığının Primer Tedavisinde Retrograd Holmiyum YAG Laser Endopyelotomi Etkisini ve Başarısını Etkileyen Faktörler**; 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26-29 Ekim 2018, Bafra, Kıbrıs
- 19.** İbrahim Kartal, Ömer Akın Özkan, Fatih Sandıkçı, Alper Gök, Hakan Yanardağ, Nihat Karakoyunlu, Osman Karabacak, Can Tuysun, Murat Çakan, Levent Sağnak, Hikmet Topaloğlu, Hamit Ersoy; **At Nalı Böbrek Taşların Tedavisi; Retrograd İntrarenal Cerrahi ve Perkütan Nefrolitotomi**; 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26-29 Ekim 2018, Bafra, Kıbrıs
- 20.** Fatih Sandıkçı, Alihan Kokurcan, İbrahim Güven Kartal, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Hikmet Topaloğlu, Azmi Levent Sağnak, Murat Çakan, Hamit Ersoy, **Radikal sistektomi uygulanan hasta geç penil metastaz, bir olgu sunumu**; 4. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim-4 Kasım 2018, Antalya, Türkiye
- 21.** Fatih Yalçinkaya, Fatih Sandıkçı, Emin Ozan Akay, Şerafettin Kaymak, İbrahim Güven Kartal; **Transeksiyonsuz Anastomoz Bulbar Üretroplasti**; 4. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim-4 Kasım 2018, Antalya, Türkiye
- 22.** Fatih Yalçinkaya, Emin Ozan Akay, Fatih Sandıkçı, Alihan Kokurcan, İbrahim Güven Kartal, **Penil Protezli Bir Hastada Bukkal Mukozal Üretroplasti**; 13. Ulusal Androloji Kongresi 18-21 Nisan 2019 Hilton Dalaman, Sarıgerme, Muğla, Türkiye
- 23.** Fatih Yalçinkaya, Emin Ozan Akay, Fatih Sandıkçı, İbrahim Güven Kartal, Orhan Yiğitbaşı, **Fleksibl Sistoskop yardımlı Uçtan Uca Transeksiyonsuz Üretroplasti**; 13. Ulusal Androloji Kongresi 18-21 Nisan 2019 Hilton Dalaman Sarıgerme Muğla, Türkiye
- 24.** Alihan Kokurcan, Berk Yasin Ekenci, Fatih Sandıkçı, Orhan Yiğitbaşı, Emin Ozan Akay, Aşır Eraslan, Fatih Yalçinkaya; **Üretral Darlık Cerrahisinde Erektile Disfonksiyonu Önlemede Transeksiyon Yapılmayan Yöntemin Önemi**; 13. Ulusal Androloji Kongresi, 18-21 Nisan 2019 Hilton Dalaman, Sarıgerme, Muğla, Türkiye
- 25.** Fatih Sandıkçı, Alihan Kokurcan, İbrahim Güven Kartal, Gorkem Ozenc, Levent Sağnak, Hamit Ersoy; **Ailevi Adenomatöz Poliposis Sendromlu 52 Yaşındaki Kadın Hastada Mesane Kavernöz Hemanjiyomu: Olgu Sunumu**; 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi, 11-14 Nisan 2019, Belek, Antalya, Türkiye

- 26.** Alihan Kokurcan, Burhan Baylan, Fatih Sandıkçı, Omer Ozkan, Sertac Cimen, Ufuk Ozturk, M. Abdurrahim İmamoğlu; **Mesane Nadir Kitle Oluşumu, Mesane Leiomyomu: Olgu Sunumu**; 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi, 11-14 Nisan 2019, Belek, Antalya, Türkiye
- 27.** İbrahim Kartal, Mehmet Çağlar Cakıcı, Sercan Sarı, Volkan Selmi, Harun Ozdemir, Fatih Sandıkçı, Hamit Ersoy; **Semi-Rijit Üreteroskopi, Fleksibl Üreteroskopi veya Şok Dalga Litotripsi, Proksimal Üreter Taşlarında İlk Litotripsi Tercih Edilir, 10 <- ≤20 mm boyutunda, Tedaviyi Nasıl Etkiler ?**; 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi, 11-14 Nisan 2019, Belek, Antalya, Türkiye
- 28.** Mehmet Çağlar Cakıcı, Ayberk İplikci, Fatih Sandıkçı, Nihat Karakoyunlu, Gokhan Atış, Levent Sağnak, Hikmet Topaloğlu, Asif Yıldırım; **Üriner Taş Hastalığında Etiyolojik Faktörler ve Beslenme Alışkanlıkları Analizi: İki Merkezin Sonuçları**; 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi 11-14 Nisan 2019, Belek, Antalya, Türkiye
- 29.** Mehmet Çağlar Cakıcı, Fatih Sandıkçı, Ayberk İplikci, Taha Ucar, Sertac Cimen, Nihat Karakoyunlu, Gokhan Atış, Asif Yıldırım; **İdrar Taşlarında Önceki Müdahalelerin Preoperatif ve Postoperatif Sonuçlara Etkisi: İki Merkezli Analiz**; 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi, 11-14 Nisan 2019, Belek, Antalya, Türkiye
- 30.** Fatih Sandıkçı, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Osman Raif Karabacak, Şerafettin Kaymak, İbrahim Guven Kartal, Can Tuygun, Azmi Levent Sağnak, Hikmet Topaloğlu, Hamit Ersoy; **Fleksibl Sistoskopi Yardımlı Laparoskopik Piyelolitotomi: Olgu Sunumu**; 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi 11-14 Nisan 2019, Belek, Antalya, Türkiye
- 31.** Fatih Sandıkçı, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Osman Raif Karabacak, Şerafettin Kaymak, Alihan Kokurcan, Tarık Kucuk, Berk Yasin Ekenci, Hikmet Topaloğlu; **Tek Taraflı Çift Toplayıcı Sistemli Böbrekte Retroperitoneal Laparoskopik Üst Pol Nefroüretrektomi: Olgu Sunumu**; 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi 11-14 Nisan 2019, Belek, Antalya, Türkiye
- 32.** Osman Raif Karabacak, Fatih Sandıkçı, Hikmet Topaloğlu, Azmi Levent Sağnak, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Alper Gök, Hakan Yanardağ; **Floroskopisiz RIRC'nin ameliyat süresine etkisi var mı ?**, 28. Ulusal Üroloji Kongresi, 10-13 Ekim 2018, Antalya, Türkiye
- 33.** Mehmet Altan, Fatih Sandıkçı, Alper Gök, Can Tuygun, Hikmet Topaloğlu, Azmi Levent Sağnak, Osman Raif Karabacak; **Geçikmiş üreter taş tanısına sekonder ksantogranülomatöz piyelonefritin neden olduğu nadir bir**

komplikasyon: Nefrobronşiyal fistül; 28. Ulusal Üroloji Kongresi, 10-13 Ekim 2018, Antalya, Türkiye

- 34. Fatih Sandıkçı, Mehmet Yılmaz, Dilek Yapar; Üroloji Asistanları Ne Düşünüyor? Çok Merkezli Araştırma; 28. Ulusal Üroloji Kongresi, 10-13 Ekim 2018, Antalya, Türkiye**

2- ULUSLARARASI SUNUMLAR (Poster ve Sözlü Sunumlar)

- 1- Alper Gök, Can Tuygun, Müge Akmansu, Ayşegül Aksakal Uslu, Ibrahim Güven Kartal, Fatih Sandıkçı, Osman Raif Karabacak, Levent Sağnak, Hikmet Topaloğlu, Hamit Ersoy; Primary Signet Ring Cell Carcinoma of the Prostate; 8th Eurasian Uro-oncology Congress, June 28th- July 1th Tbilisi, Georgia**
- 2- Fatih Sandıkçı, Sertaç Çimen, Sanem Çimen, Muhammed Abdurrahim Imamoğlu; Bilateral Intra-Abdominal Testicular Tumor: Case Report; 8th Eurasian Uro-oncology Congress, June 28th- July 1th Tbilisi, Georgia**
- 3- Fatih Sandıkçı, Alper Gök, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Gülfidan Öztürk, Hamit Ersoy; Castleman's Disease Mimicking An Left Adrenal Neoplasm in Klinefelter Syndrome; 8th Eurasian Uro-oncology Congress, June 28th- July 1th Tbilisi, Georgia**
- 4- Alper Gök, Fatih Sandıkçı; 18 year old patient with bladder cancer; 8th Eurasian Uro-oncology Congress, June 28th- July 1th Tbilisi, Georgia**
- 5- Fatih Sandıkçı, Burhan Baylan, Muhammed Şahin Yılmaz, Sertaç Çimen, Demet Yılmaz, Muhammed Abdurrahim Imamoğlu; Synchronous, ipsilateral, renal pelvis and ureteral metastases of RCC: case report; 8th Eurasian Uro-oncology Congress, June 28th- July 1th Tbilisi, Georgia**
- 6- Fatih Sandıkçı, Ibrahim Güven Kartal, Fatih Yalçınkaya, Özer Baran; Laparoscopic Transperitoneal, Excision of Lipoma is Located Superior Renal Hilum; 8th Eurasian Uro-oncology Congress, June 28th- July 1th Tbilisi, Georgia**
- 7- Sanem Güler Çimen, Sertaç Çimen, Alper Gök, Fatih Sandıkçı, Ömer Akın Özkan, Hasan Koç, Kadir Gökhan Atılğan, Deniz Ayılı; Experince of Two Asts-Certified Transplant Surgeons in the Program They Founded immediately after Completin Their Training; 1. International Transplant Network Congress 17-21 October 2018 Antalya-Turkey**

- 8-** Fatih Sandıkçı, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Osman Raif Karabacak, Şerafettin Kaymak, Ibrahim Güven Kartal, Can Tuygun, Azmi Levent Sağnak, Hikmet Topaloğlu, Hamit Ersoy; Flexible cystoscopy assisted laparoscopic pyelolithotomy: Case report; 7th IAU Annual Conference November 15-17, 2018 Istanbul, Turkey
- 9-** Kartal I.G., Sandikci F., Altan M., Ersoy H.; Sequential retrograde laser endopyelotomy and retrograde intrarenal surgery in concomitant ureteropelvic junction obstruction and nephrolithiasis; 5th Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS) , 3-5 October 2019, Milan, Italy
- 10-** Kartal I.G., Sandikci F., Özkan Ö.A., Gök A., Yanardağ H., Karakoyunlu N., Sağnak L.; Retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotomy for the treatment of stones in the horseshoe kidney; 5th Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS) , 3-5 October 2019, Milan, Italy
- 11-** Kartal I.G., Çakici M.Ç., Sari S., Selmi V., Özdemir H., Sandikci F., Ersoy H.; Clinical experience with semirigid ureteroscopy, flexible ureteroscopy, and shock wave lithotripsy for initial treatment of 11–20-mm proximal ureteral stones; 5th Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS) , 3-5 October 2019, Milan, Italy
- 12-** Sandikci F., Kokurcan A., Çakici M.Ç., Baylan B., Öztürk U., İmamoğlu M.A.; Retrograd Intrarenal surgery in kidney stone patients with contralateral ectopic-fusion renal anomaly: Case report; 5th Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS), 3-5 October 2019, Milan, Italy
- 13-** Çakici M.Ç., İplikçi A., Sandikci F., Karakoyunlu N., Atış G., Sağnak L., Topaloğlu H., Yildirim A.; Etiological factors and nutritional habits analysis in urinary tract stone disease: Two center results; 5th Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS) , 3-5 October 2019, Milan, Italy
- 14-** Kartal I.G., Sandikci F., Baylan B., Gök A., Sağnak L., Çakici M.Ç., Kaymak Ş., Karabacak O., Topaloğlu H. ; The association of encrustation and ureteral stent indwelling time in urolithiasis and KUB grading system ; 5th Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS) , 3-5 October 2019, Milan, Italy
- 15-** Selmi V., Sari S., Çakici M.Ç., Kartal I.G., Özok H.U., Sandikci F., İmamoğlu M.A.: Does previous failed shockwave lithotripsy treatment have an influence on retrograde intrarenal surgery outcome? ;

5th Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS) , 3-5 October 2019, Milan, Italy

16- Çakici M.Ç., Sandikci F., İplikçi A., Uçar T., Çimen S., Karakoyunlu N., Atış G., Yildirim A.; **The effect of previous interventions on preoperative and postoperative results of urinary system stones: Two-center analysis;** 5th Meeting of the EAU Section of Urolithiasis (EULIS) , 3-5 October 2019, Milan, Italy

17- Fatih Sandıkçı, Mehmet Altan, Ibrahim Güven Kartal, Münire Çağın, Ahmet Nihat Karakoyunlu, Azmi Levent Sağnak, Hikmen Topaloğlu, M. Abdurrahim Imamoğlu; **Late Penile Metastasis from Radical Cystectomized Patient, A Case Report;** 9th Eurasian Uro-oncology Congress, 16-18 October 2019, Athens, Greece

ULUSAL YAYINLAR VE ÖZETLER:

- 1.** Fatih SANDIKÇI, Burhan BAYLAN, Abdurrahim İMAMOĞLU; **Endoskopik Taş Tedavisinde Gelecekte Bizleri Ne Bekliyor? ;** Endourol Bull 2020;12(2); 157-162 e-ISSN:2148-0532
- 2.** Smith Üroloji 19. Versiyon Çevirisi, Editör Yardımcılığı, 12/2020

ULUSLARARASI YAYINLAR VE ÖZETLER:

- 1.** Sandikci F, Cimen S, Cimen SG, Imamoglu GI, Han U, Kokurcan A, Baylan B, Goktug G, Imamoglu A; **Bilateral intra-abdominal testicular tumor: Case report;** Int J Surg Case Rep. 2018;49:102-105. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.06.027. Epub 2018 Jun 28
- 2.** Gök A, Tuygun C, Akmansu M, Uslu AA, Kartal IG, Sandikçi F, Karabacak OR, Sağnak AL, Topaloğlu H, Ersoy H; **Primary Signet Ring Cell Carcinoma of the Prostate: A Rare Case Report;** J Clin Med. 2018 Aug 15;7(8). pii: E218. doi: 10.3390/jcm7080218
- 3.** Gok A, Cimen S*, Cimen S, Atilgan KG, Kahveci E, Sandikci F and Imamoglu A; **Type 4 Retro-aortic Left Renal Vein in a Kidney Donor: A Curse or a Blessing? ,** Annals of Transplantation Research, Case Report, Published: 11 Jul, 2018, Annals of Transplantation Research 1 2018 | Volume 1 | Issue 3 | Article 1012

- 4.** N Korkmaz, Y Gurbuz, F Sandikci, G Kul, EE Tutuncu, I Sencan; **The Role of Ciprofloxacin Resistance and Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) Positivity in Infective Complications Following Prostate Biopsy**; Urology Journal,4755, 2019/7/30
- 5.** I Kartal, C Tuygun, AN Karakoyunlu, F Sandikci, B Baylan, H Ersoy; **Retrograde Intrarenal Surgery following Laser Endopyelotomy; Sequential Procedures for Ureteropelvic Junction Obstruction and Nephrolithiasis**; 2019/7/30, Urology Journal
- 6.** MC Cakici, S Sari, V Selmi, F Sandikci, N Karakoyunlu, U Ozok; **Is the Efficacy and Safety of Retrograde Flexible Ureteroscopy in the Elderly Population Different from Non-elderly Adults?**; Cureus. 2019 Jun; 11(6): e4852. Published online 2019 Jun 6. doi: [10.7759/cureus.4852](https://doi.org/10.7759/cureus.4852)
- 7.** Ibrahim Kartal, Fatih Sandikci, Ünsal Han, Azmi Levent Sağnak, Hamit Ersoy; **An Unusual Cause of Chronic Scrotal Pain Coexisting with Hydrocele: Isolated Tuberculous Epididymitis**; Journal of Urological Surgery, 2019;6(2):159-161; Doi: [10.4274/jus.galenos.2018.2220](https://doi.org/10.4274/jus.galenos.2018.2220)
- 8.** SG Cimen, E Oğuz, AG Gundogmus, S Cimen, F Sandikci, MD Ayli ; **Listening to music during arteriovenous fistula surgery alleviates anxiety: A randomized single-blind clinical trial**; World Journal of Transplantation 10 (4), 79; doi:[10.5500/wjt.v10.i4.79](https://doi.org/10.5500/wjt.v10.i4.79)
- 9.** I Kartal, S Çimen, N Karakoyunlu, F Sandikci, A Eraslan, F Yalçınkaya; **Factors affecting the effectiveness and success of retrograde holmium laser endopyelotomy as the primary treatment of ureteropelvic junction obstruction in adults**; Urologia Journal; Article first published online: February 12, 2020 ; doi.org/[10.1177/0391560320904259](https://doi.org/10.1177/0391560320904259)
- 10.** Campi R, Amparore D, Checcucci E, Claps F, Teoh JY, Serni S, Scarpa RM, Porpiglia F, Carrion DM, Rivas JG, Loeb S, Cacciamani GE, Esperto F; en representación de la European Society of Residents in Urology ESRU; Collaborators (Fatih SANDIKCI): **Exploring the Residents' Perspective on Smart learning Modalities and Contents for Virtual Urology Education: Lesson Learned During the COVID-19 Pandemic**. Actas Urol Esp. 2020 Sep 11:S0210-4806(20)30193-5. doi: [10.1016/j.acuro.2020.08.008](https://doi.org/10.1016/j.acuro.2020.08.008)

VII- Bilimsel Etkinlikleri

• Kurslar-Sertifikalar:

1. 12th National Endourology Congress, 12-15 Nisan 2017, “ESU/ESUT Laparoskopi Uygulamalı Eğitimi” Kurs Sertifikası
2. 12th Ulusal Endoüroloji Kongresi, 12-15 Nisan 2017, “Laparoscopic Radical and Partial Nephrectomy Tips & Tricks” Kurs Sertifikası
3. “İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimi”, 7 Aralık 2017, Katılım Sertifikası
4. 8th Avrasya Üro-Onkoloji Kongresi, 28 Haziran-1 July 2018, “e-blus workshop”
5. 8th Avrasya Üro-Onkoloji Kongresi, 28 Haziran-1 July 2018, “Advanced Laparoscopy Course - Training workshop”
6. 8th Avrasya Üro-Onkoloji Kongresi, 28 Haziran-1 July 2018, “Clinical knowledge workshop”
7. 8th Avrasya Üro-Onkoloji Kongresi, 28 Haziran-1 July 2018, “mpMRI and prostate biopsy workshop”
8. 14. Türk Üroloji Derneği, 1-4 Kasım 2018, Türk Üroloji Yeterlilik Komitesi Sınavı Hazırlık Kursu, Katılım Sertifikası
9. IAU hands on training course on ureterocopy - 7th International Alliance of Urolithiasis (IAU) meeting-15 Kasım 2018
10. Bakırköy Domuz Modelinde Laparoskopi Kursu- 12-15 Aralık 2018 – Katılım Sertifikası
11. İstatistik Akademisi, Uygulamalı Tıbbi İstatistik Eğitimi Sertifikası, 27 Nisan 2019, Ankara, Türkiye
12. “360°Bladder Cancer Robotic Urology Course in the Operating Room”-Koç Üniversitesi-10-12 Temmuz 2019
13. Olympus Hands-On-Training dry lab course on transurethral resection (TUR), 17th European Urology Residents Education Programme, 06-11 Eylül 2019, Prag, Çekya, Katılım Sertifikası

14. Olympus Hands-On-Training dry lab course on laparoscopy at the time of the 17th European Urology Residents Education Programme, 06-11 Eylül 2019, Prag, Çekya, Katılım Sertifikası
15. 15. Türk Üroloji Derneği, 7-9 Kasım 2019, Türk Üroloji Yeterlilik Komitesi Sınavı Hazırlık Kursu, Katılım Sertifikası
16. Multiparametric Prostate MR and MR-Trus Fusion Biopsy Course, Katılım Sertifikası, 16 Kasım 2019, Ankara Üniversitesi, Ankara, Turkey
17. Basit Biyoistatistik Kursu, Katılım Sertifikası, 23-24 Kasım 2019, Ankara, Türkiye

• **Ulusal ve Uluslararası Kongre, Toplantı ve Sertifikalar:**

1. 12th Ulusal Endoüroloji Kongresi-12-15 Nisan 2017, Kapadokya, Nevşehir, Türkiye “Katılım Sertifikası”
2. 26th Ulusal Üroloji Kongresi- 12-15 Ekim 2017, Girne, Kıbrıs “Katılım Sertifikası”
3. 5. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 1-4 Mart 2018, Antalya, Türkiye “Katılımcı Sertifikası”
4. Pelvik Taban Canlı Cerrahi Sempozyumu, 30-31 Mart 2018, İstanbul, Türkiye “Katılımcı Sertifikası”
5. Güncel Androloji Sempozyumu, 11-13 Mayıs 2018, Bodrum, Türkiye “Katılımcı Sertifikası”
6. Avrasya Üroonkoloji Kongresi, 28 Haziran-1 Temmuz 2018, Tiflis, Gürcistan, “Katılımcı Sertifikası”
7. 8. Avrasya Üroonkoloji Kongresi, Tiflis, Gürcistan, 28 Haziran-1 Temmuz 2018, “Teşekkür Sertifikası”
8. 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26-29 Ekim 2018, Bafra, Kıbrıs “Katılımcı Sertifikası”
9. 7th International Alliance of Urolithiasis (IAU) Annual Conference, 15-17 Kasım 2018, "Katılımcı Sertifikası"
10. 34.Yıllık EAU Kongresi, 15-19 Mart 2019, Barselona, İspanya, Katılım Sertifikası

11. 13. Ulusal Endoüroloji Kongresi, 11-14 Nisan 2019, Antalya, Türkiye, Katılım Sertifikası
12. Avrupa  roloji Asistanları Eğitim Programı (EUREP19), 06-11 Eylül 2019, Prag,  ek Cumhuriyeti, Katılım Sertifikası
13. Urolithiasis (EUL S) EAU 5. Toplantısı, 03-05 Ekim 2019, Milano, İtalya, Katılım Sertifikası
14. 28. Ulusal  roloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 10-13 Ekim 2019, "Katılımcı Sertifikası"
15. Almanya Endoüroloji, Laparoskopi ve Robotik Yardımlı Cerrahi  alışma Grupları (ESUT20),  roTeknoloji EAU, ESUT20 Kongresi 7. Toplantısı, 23-24 Ocak 2020, Leipzig, Almanya, "Katılımcı Sertifikası"

Oturum Başkalıkları:

- 1- Avrasya  ro-Onkoloji Kliniği - 28 Haziran - 1 Temmuz / Tiflis, Gürcistan; 29 Haziran 2018 -Genç  roonkologlar-Asistanlar Ustalarla Buluşuyor, Fırsatlar Oturumu, Oturum Başkanı
- 2- Türk  roloji Derneği Anadolu şubesi Toplantısı, 4 Mayıs 2019, BHK ve  rolojik Acil ve Travmalar Oturumu, Oturum Başkanı

EKLER

EK-1: TEZ ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Fatih SANDIKÇI
Telefon:	
E-Posta:	
Uzmanlık Dalı:	Üroloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi:	27/03/2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	27/03/2020
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doç.Dr.Sertaç Çimen
Telefon:	
E-Posta:	

1- Tez Başlığı/Konusu: mTOR inhibitörlerinin ureteral anastomoz üzerindeki etkileri
2-Araştırma sorusu: mTOR inhibitörlerinin ureteral anastomozlar üzerinde post-operatif darlığı onleyici etkisi var mıdır?
3-Araştırmanın amacı: Bir mTOR inhibitörü olan sirolimusun emdirildiği stentlerin koroner arter hastalarında re-stenozu onleyici etkileri bilinmektedir. Buna paralel olarak tez projemin amacı mTOR inhibitörlerinin renal transplantasyon, ureter-ureterostomi, transuretero-ureterostomi gibi ureter anastomozu içeren cerrahilerde post-operatif dönemde anastomoz hattında stenoz oluşma riskini onleyici etkilerinin olup olmadığını saptamaktır.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: Toplam 18 adet Yeni Zelanda Tavşanı kontrol (stent), sirolimuslu stent, ve everolimuslu stent olmak üzere toplam 3 gruba ayrılacaktır. <u>Tavşanlar 2500-3500 gram ağırlıkta erkek tavşanlar olacaktır.</u> Tüm ratlara nefrektomi + kontrateral ureteral transeksiyon+ ureteral anastomoz ameliyatı yapılacaktır.. Tüm ratların post-op 21.günde bubreğ fonksiyon testlerine bakılacak ve aynı gün tüm sicanlar sakrifiye edilerek ureteral anastomoz ve çevresindeki dokular en bloc olarak eksize edilecektir.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: Post-op takipte yara yeri enfeksiyonu, evantrasyon veya uremik peritonit bulguları tesbit edilen ratlar çalışma dışında bırakılacaktır.

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: 1. Bobrek fonksiyon testleri (BUN, Cr) 2. Ureteral anastomoz ruptur basıncı 3. Anastomoz hattındaki prolin, hidroksiprolin düzeyleri 4. Sirius red ile fibrozis düzey tesbiti 5. mTOR inhibitörlerinin uro-epitel hücre proliferasyonu üzerindeki olası etkilerinin hücre kültürü ile gösterilmesi
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Deneysel hayvan çalışması
8- Araştırma hipotezi: H1: mTOR inhibitörlerinin ureteral anastomozlar üzerinde post-operatif darlığı önleyici ve buna bağlı olarak bobrek fonksiyonlarını koruyucu etkisi vardır. H0: mTOR inhibitörlerinin ureteral anastomozlar üzerinde etkisi yoktur.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: Tip 1 hata (β)=0.8 ve Tip 2 hata (α)=0.05 olarak alındığında yapılan 'power calculation' sonucunda her grupta n=8 olmasının uygun örneklem büyüklüğünü sağlayacağı saptandı.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Wilcoxon rank sum test one-way, ANOVA ve Dunnett's testleri kullanılacaktır. p değeri <0.05 istatistiksel açıdan anlamlı fark olarak kabul edilecektir.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması: Sirolimus (bir mTOR inhibitörü) içeren stentlerin koroner arterde daralmayı azaltıcı etkisi gösterilmiş olmasına ve bu etkilerden günümüzde klinik anlamda yararlanılıyor olmasına karşın ureteral stentlerin mTOR inhibitörleriyle birlikte kullanımına ilişkin veriler henüz literatürde deneysel ve/veya klinik anlamda mevcut değildir. Çalışmamda pozitif sonuçlar elde edilmesi halinde –koroner stentlerde olduğu gibi- ureteral stentlerde de sirolimus veya everolimus emdirilmiş stent üretimini ve kullanımı ve böylece renal transplantasyon ve ureteral rekonstrüksiyon gibi prosedurlerden sonra ureter darlığı gelişme riski azaltılabilecektir. Bu şekilde bu potansiyel komplikasyonun yaratabileceği morbidite ve mortalite de en düşük düzeye indirilebilecektir.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular: İlgili makale 'Science Citation Index' tarafından indekslenmiş bir uroloji veya cerrahi araştırma dergisinde yayınlanacaktır.

*Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

*Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelemelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

EK-2 TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU	
Öğrenci Adı Soyadı:	FATİH SANDIKÇI
Kurumu:	SBU DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Uzmanlık Alanı:	ÜROLOJİ
	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	UYGUN
2-Araştırma sorusu:	UYGUN
3-Araştırmanın amacı:	UYGUN
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Kullanılacak rat cinsleri, rat ların aylıkları, gramajları ve cinsiyetleri belirtilmelidir.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	UYGUN
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	UYGUN
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	UYGUN
8-Araştırma hipotezi:	UYGUN
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	UYGUN
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	UYGUN
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	UYGUN
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	UYGUN

EK-3: DENEY HAYVANLARI ETİK KURUL BAŞVURU ONAYI



KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURULU		VURU ONAYI
BAŞVURU BİLGİLERİ	Protokol Numarası	389
	Protokol Adı	İleri üreter darlığını önleyebilir mi ?
	Başvuru Tarihi	26.06.2019
	Sorumlu Araştırmacı Adı-Unvanı	Dr. Fatih SANDIKÇI
	Sorumlu Araştırmacı Çalıştığı Kurum	Yıldırım Beyazıt Dışkapı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
KARAR BİLGİLERİ	Yardımcı Araştırmacılar	Doç. Dr. Sanem ÇİMEN Doç. Dr. Sertaç ÇİMEN Prof. Dr. M.Abdurrahim İMAMOĞLU
	Onay Numarası	389
	Onay Tarihi	02.08.2019
	Onaylanan Hayvan Türü ve Sayısı	Yeni Zelanda tavşan / 18 adet
KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURUL ÜYELERİ	Onay Bilgileri	Proje amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntem yönünden incelenmiş, çalışmanın ger...
	Etik Kurul Başkanı Veteriner Hekim A.Begüm BUĞDAYCI AÇIKKOL	
	Etik Kurul Başkan Yardımcısı Prof. Dr. Güneş ESENDAĞLI	
	Etik Kurul Üyesi Sorumlu Veteriner Hekim Salih SALAR	
	Etik Kurul Üyesi Kürşat DERİCİ	
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Hekim Kaan YAVUZYİĞİT	
	Etik Kurul Üyesi Turgut ALTUN	
	Etik Kurul Üyesi Adil KIŞ	
	Etik Kurul Üyesi Uzman Diğdem Yöyen ERMIŞ	
	Etik Kurul Üyesi Ali VAROL	

EK-4: BİLİMSEL ÇALIŞMALARI DESTEKLEME ONAY FORMU



**T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi**



**BİLİMSEL ÇALIŞMALARI DESTEKLEME
KURULU BAŞKANLIĞI**

**KARAR NO: 73/02
KARAR TARİHİ: 29.08.2019**

Üroloji Kliniğinde **Doç. Dr. Sertaç ÇİMEN** sorumluluğunda yapılması planlanan **Dr. Fatih SANDIKÇI'** ya ait **"mTOR İnhibitörleri Üreter Darlığını Önleyebilir mi?"** konulu tez çalışması incelenmiş olup maddi olarak yapılması ve desteklenmesi oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Başkan

Doç. Dr. Cem SAKA

Üye

Doç. Dr. Derya ÖZKAN

Doç. Dr. HATİRE KERTMEN

Üye

Prof. Dr. Işık CONKBAYIR

Üye

Doç. Dr. Dursun ŞEKER

Üye

Doç. Dr. Evrim ÖNDER

Üye

Op. Dr. Evrim DUMAN

EK-5: DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

 Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu	KOBAY DENEY HAYVANLARI LAB. SAN. VE TİC. A.Ş. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	
Sayın FATİH SANDIKÇI	
13.07.2020 - 24.07.2020 tarihleri arasında Kobay Deney Hayvanları Lab. San. ve Tic. A.Ş. HADYEK tarafından Ankara İlinde düzenlenen “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.	
Veteriner Hekim AYSE BEĞÜM BUĞDAYCI AÇIKKOL	
PAZARCI Sorumlu Yönetici	
	



Ders Adı	Ders Saati	
	Teorik	Uygulama
Hayvan deneyleri mevzuatı*	1	-
Hayvan deneyleri etiği ve 3R*	2	-
Hayvan davranışı ve refahı*	2	-
Deney hayvanlarının karşılaştırmalı anatomisi	2	2
Deney hayvanlarının fizyolojisi	1	1
Deney hayvanlarının histolojisi	1	1
Deney hayvanlarının biyokimyası	1	-
Kan ve örnek alma teknikleri	1	4
Tutuş teknikleri	1	4
İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri	1	4
Anestezi teknikleri	1	2
Ötanazi teknikleri	1	2
Ağrı, sıkıntı ve insani sonlandırma noktalarının belirlenmesi	1	-
Laboratuvar işleyişi (temizlik, güvenlik)*	2	1
Hayvan tesis/ünitelerinde iş sağlığı ve güvenliği*	1	-
Deney hayvanlarının beslenmesi	2	-
Hayvan hastalıkları	3	2
Biyoistatistik*	4	-
Standardizasyon	2	-
Hayvan deneyi modeli kavramı ve spesifik deney modelleri	2	2
Hayvan deneylerinin tasarlanması*	2	4
Temel cerrahi	2	4
Deney hayvanlarının üretimi, yetiştirilmesi ve barındırılması	2	2
Alternatif yöntemler*	2	-
TOPLAM	40	35

*: Hayvan grubuna özgü olmayan dersler -

Başarı Puanı

: 80

Sertifikanın geçerli olduğu hayvan grubu/grupları : 1.Grup: Kemirgenler (fare, sıçan, kobay, hamster türleri, gerbil) ve tavşan

Bu Sertifika Tarım ve Orman ve Bakanlığı'nın 02.04.2019 tarih ve 2019/3 sayılı Genelgesine uygun olarak düzenlenmiştir.