



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU
İSTANBUL İLİ (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**ALT ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONUNDA
RENAL HASARIN ERKEN BELİRTECİ:
ÜRİNER NGAL (RAT ÇALIŞMASI)**

Dr. Emre KARABAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Uğur YÜCETAŞ

İSTANBUL 2016



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU
İSTANBUL İLİ (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**ALT ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONUNDA
RENAL HASARIN ERKEN BELİRTECİ:
ÜRİNER NGAL (RAT ÇALIŞMASI)**

Dr. Emre KARABAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Uğur YÜCETAŞ

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman eksik etmeyen, sadece tıbbi anlamda değil sosyal ve kültürel olarak da her daim bizleri aydınlatan klinik idari sorumlumuz *Op. Dr. Mahmut Gökhan Toktaş'a*;

Asistanlık sürem son senesinde çalışma fırsatını bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim eğitim sorumlumuz *Doç. Dr. Emin Özbek'e*;

Tezimin her aşamasında bilgisini ve yardımını esirgemeyen ve yol gösteren, mesleki anlamda da bilgi ve tecrübesini hiç eksik etmemiş olan başasistanımız *Op. Dr. Uğur Yücetaş'a*;

Tez çalışmamın biyokimya aşamasında büyük desteğini gördüğüm *Uzm. Dr. Esma Yücetaş'a*;

Tez çalışmamın histopatoloji aşamasında büyük desteğini gördüğüm *Doç. Dr. Kemal Behzatoğlu'na*;

Kliniğe geldiği ilk günden itibaren abi şefkatini ve desteğini her zaman hissettiren, mesleki ve sosyal anlamda çok şey öğrendiğim *Doç. Dr. Ali Ferruh Akay'a*;

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini üşenmeden paylaşıp mesleki anlamda bana çok şey katan uzmanlarımız *Op. Dr. Vural Saçak, Op. Dr. Bülent Mansuroğlu, Op. Dr. Erkan Erkan, Op. Dr. Cemalettin Murat, Op. Dr. Arman Çekmen, Op. Dr. Güven Tidim, Op. Dr. Serdar Ogan, Op. Dr. Tunç Erdil, Op. Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Op. Dr. Ümit Harmancı, Op. Dr. Şaban Mimaroglu ve Op. Dr. Erkan Sönmezay'a*;

Asistanlık yıllarımı güzelleştiren dostlarım *Op. Dr. Murat Demiray, Op. Dr. Salim Küçükpolat, Op. Dr. Aziz Toker, Op. Dr. Hüseyin Koçan, Op.*

Dr. Soner Ulusoy, Op. Dr. Yusuf Şahin, Op. Dr Muhammed Naci Tatar, Op. Dr. Hüseyin Aytaç Ateş, Dr. Mehmet Gökhan Çulha, Dr. Nejdet Karşıyakalı, Dr. Bahruz Khaligov ve Dr. Emrah Okucu'ya;

Her zaman yardımımıza koşan Nazım Koç, Gökhan Çakır, Bilal Yükselen ve Uğur Gürses'e;

Beraber çalışmaktan keyif aldığım hemşire arkadaşlarımız Sevgi Yıldız, Belgin Ulupınar, Fevziye Kamçılı, Elvan Habiboğlu, Yeliz Çulha, Kamil Özkan, Türkay Bostancı, Tuğba Sarısakal, Serpil Ece, Ülkü Dayar, Sevil Yazar, Hakan Agar ve Ahmet Yürük'e;

Gece gündüz arkamızı toplayan, büyük yardımlarını gördüğüm, servis ve ameliyathane personeli arkadaşlarım; Erkan Çifçi, Akgün Kılıç, Turan Albayrak, Durali Cazgır, Fatih Özcü, Engin Yıldız, Serkan Sarımehtemoğlu, Kenan İnal, Mehmet Ali Arslan, Osman Kurtoğlu, Hasan Akteke ve Bedriye Bayraktar'a;

Hayatımın her döneminde yardımlarını esirgemeyen aileme ve yol arkadaşım Ezgi Aktaş'a

Sonsuz teşekkürler.

Emre KARABAY

İSTANBUL/2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
RESİMLER	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. ÜRİNER SİSTEM FİZYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	2
2.2. İŞEME NÖROFİZYOLOJİSİ	7
2.3. ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI	9
2.3.1. Sınıflandırma	9
2.3.2. Etyoloji	9
2.3.3. İnsidans	10
2.4. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ	10
2.4.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	11
2.4.2. Patogenez ve Patofizyoloji	11
2.5. AKUT BÖBREK HASARI	12
2.5.1. Tanısal Yaklaşım	12
2.5.2. Epidemiyoloji	13
2.5.3. Etyoloji	13
2.5.4. ABH Erken Tanısında Biyo-Belirteçler	13
2.6. KREATİNİN	14
2.7. NGAL	15
3.GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1.ÇALIŞMA DİZAYNI	18
3.2.BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	20
3.3.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	20
3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
4.BULGULAR	22
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇLAR	41
7.KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

BPH:	Benign prostat hiperplazisi
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
SÜİ:	Stres üriner inkontinans
MSS:	Merkezi sinir sisteminde
AÜSS:	Alt üriner sisteme ait semptomlar
DHT:	Dihidrotestosteron
ABH:	Akut böbrek hasarı
ATN:	Akut tübüler nekroz
NGAL:	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

TABLÖLAR

Tablo 1. Akut böbrek hasarı (ABH) etyolojinin ayırımında kullanılan göstergeler.	12
Tablo 2. ABH erken tanısına yardımcı biyo-belirteçler.	14
Tablo 3: Çalışma gruplarının dağılımı.	18
Tablo 4: Renal hasarın histopatolojik skorlaması.	20
Tablo 5: Mesane dokusundaki fibrozisin histopatolojik skorlaması.	21
Tablo 6: Grupların obstrüksiyon öncesi ve sonrası plazma kreatinin düzeylerindeki değişim.	24
Tablo 7: Grupların obstrüksiyon öncesi ve sonrası idrar NGAL düzeylerindeki değişim.	26
Tablo 8: Grupların obstrüksiyon öncesi ve sonrası idrar NGAL/Kreatinin düzeylerindeki değişim.	28
Tablo 9: Grupların obstrüksiyon öncesi ve sonrası kreatinin klirens düzeylerindeki değişim.	30

ŞEKİLLER

Şekil 1. Böbrek ve idrar yollarının anatomisi.....	3
Şekil 2. Nefron yapısı.....	3
Şekil 3. Trigon.....	6
Şekil 4. İnternal ve eksternal sfinkter mekanizmaları.....	7
Şekil 5. İşeme evreleri A) Depolama evresi, B) Boşaltma evresi.....	8
Şekil 6: Obstrüksiyon sonrası plazma kreatinin düzeyleri.....	23
Şekil 7: Obstrüksiyon sonrası plazma kreatinin düzeylerindeki değişim.....	24
Şekil 8: Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL düzeyleri.....	25
Şekil 9: Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL düzeylerindeki değişim.....	26
Şekil 10: Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL/Kreatinin düzeyleri.....	27
Şekil 11: Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL/Kreatinin düzeylerindeki değişim.....	28
Şekil 12: Obstrüksiyon sonrası kreatinin klirens düzeyleri.....	29
Şekil 13: Obstrüksiyon sonrası kreatinin klirens düzeylerindeki değişim.....	30
Şekil 14: Plazma kreatinin ile idrar NGAL düzeyleri arasındaki ilişki.....	31
Şekil 15: İdrar NGAL ile kreatinin klirensi düzeyleri arasındaki ilişki.....	31
Şekil 16: Keatinin klirensi ile idrar NGAL/Kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki.....	32
Şekil 17: Grupların renal hasar açısından dağılımı.....	32
Şekil 18: Grupların mesane dokusundaki fibrozis artışı açısından dağılımı.....	33

RESİMLER

Resim 1: a,b. Parsiyel üretra darlığı modeli.....	19
Resim 2: a. 14. gün parsiyel obstrüksiyon, lümeni kısmen genişlemiş mesane görünümü (H&E x100). b. 28. gün parsiyel obstrüksiyon, lümeni kısmen genişlemiş mesane görünümü (H&E x100). c. Komplet obstrüksiyon, lümeni genişlemiş mesane görünümü (H&E x100).	33
Resim 3: a. 14. gün parsiyel obstrüksiyon, lümeni kısmen genişlemiş ve mesane duvarında hafif derecede fibröz bağ dokusu artışı (Masson- trichrome x400). b. 28. gün parsiyel obstrüksiyon, lümeni kısmen genişlemiş ve mesane duvarında orta derecede fibröz bağ dokusu artışı (Masson-trichrome x400).....	34

ÖZET

Amaç: Mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) oluşturulan rat modelinde, histopatolojik değerlendirme eşliğinde serum kreatinin değerine kıyasla üriner NGAL düzeyinin renal hasarı öngörmede erken dönemde kullanılabilecek bir belirteç olup olmadığı araştırıldı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 300-350 gram ağırlığında 20 adet erişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçan dahil edildi ve 4 gruba ayrıldı. Her grupta öncelikle bazal serum kreatinin ve üriner NGAL değeri ölçüldü. Birinci grupta (Sham/Kontrol grubu) sadece laparotomi yapıldı, ikinci (14. gün parsiyel MÇO) ve üçüncü grupta (28. gün parsiyel MÇO) parsiyel ve dördüncü grupta (Komplet MÇO) komplet mesane çıkım obstrüksiyonu gerçekleştirildi. Çalışmanın 3. gününde komplet MÇO grubunda, çalışmanın 14. gününde 14. gün parsiyel MÇO grubunda ve çalışmanın 28. gününde sham ve 28. gün parsiyel MÇO grubunda serum kreatinin ve üriner NGAL değeri ölçüldü. Daha sonra laparotomi ile üretra, mesane, üreter ve böbrekler çıkartıldı.

İdrar NGAL düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen sonuçlar plazma kreatinin ve kreatinin klirensi ile karşılaştırıldı. Ayrıca alınan mesane ve böbrek dokuları histolojik açıdan değerlendirildi.

Bulgular: Obstrüksiyon sonrası sadece komplet MÇO grubunda plazma kreatinin düzeyinde anlamlı artış ($13,79 \pm 1,57$ mg/dl, $p=0,011$) gözlemlendi. Komplet MÇO grubunda hem plazma kreatinin değerinde ($p=0,043$) hem de idrar NGAL düzeyinde anlamlı artış ($p=0,003$) saptanmasına rağmen, 28. gün MÇO grubunda plazma kreatinin düzeyinde artış olmadan idrar NGAL düzeyinde anlamlı artış ($p=0,007$) olduğu tespit edildi. İdrar NGAL düzeyi ile plazma kreatinin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, idrar NGAL düzeyi ile kreatinin klirens düzeyi arasında (Spearman $r=-0,445$; $p=0,004$) anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Ayrıca gruplar arasında renal tübüler hasar açısından farklılık gözlenmezken, obstrüksiyon süresi ile mesane dokusundaki fibrozis artışı arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p=0,016$).

Sonuç: Üriner NGAL seviyesinin, üst üriner sistem hasarı oluşturarak böbrek yetmezliğine sebep olabilen ve yaş ile sıklığında artış gözlenen parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonunda, mevcut tanı yöntemlerine kıyasla erken dönemde böbrek fonksiyon bozukluğunun tespit edilebilmesinde ve böylelikle tedavi ve takip kararı vermede belirleyici rol oynayabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Mesane çıkım obstrüksiyonu, NGAL, Kreatinin.

SUMMARY

Aim: To compare the urinary NGAL levels with serum creatinine levels as an early biomarker for renal injury in rats with bladder outlet obstruction (BOO).

Materials-Methods: 20 male Wistar Albino rats, each weight 300-350 gr, were divided into 4 groups. In each group basal serum creatinine and urinary NGAL levels were evaluated. In group 1 (Sham/Control group) only laparotomy was performed. In group 2 (14th day partial BOO) and group 3 (28th day partial BOO) partial obstruction and in group 4 (Complete BOO) complete obstruction was performed. Serum creatinine levels and urinary NGAL levels were evaluated in complete BOO group on the third day of the study, in 14th day partial BOO group on the 14th day and in 28th day partial BOO group and control group on the 28th day. After the assessments, urethra, ureters and kidneys were extracted by laparotomy.

Measurements of urinary NGAL levels were performed with ELISA. The results were compared with plasma creatinine levels and creatinine clearance values. The excised bladder and renal tissues were histopathologically examined.

Results: The increase in plasma creatinine levels was statistically significant in only complete BOO group (13.79 ± 1.57 mg/dL, $p=0.011$). In complete BOO group, the increase in plasma creatinine levels ($p=0,043$) and urinary NGAL levels ($p=0,003$) were statistically significant. In the 28th day BOO group, increase in urinary NGAL levels were higher ($p=0.007$) with no difference in plasma creatinine levels. There was no correlation between the levels of urinary NGAL and plasma creatinine, the positive correlation between urinary NGAL and creatinine clearance levels was shown (Spearman $r=-0.445$, $p=0.004$).

There was no significant difference in renal tubular injury between the groups, however there was a positive correlation between the duration of the obstruction and the increase of fibrosis in the bladder tissue ($p=0.016$).

Conclusion: It can be concluded that urinary NGAL levels might be an early biomarker for renal dysfunction in partial bladder outlet obstruction which may cause renal impairment through upper urinary tract injury. Therefore, urinary NGAL may play role during the treatment choice and follow-up in BOO patients.

Key Words: Bladder outlet obstruction, creatinine, NGAL.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu; benign prostat hiperplazisi (BPH), üretra darlığı, eksternal meatus darlığı, üretral taş ve tümör gibi çeşitli etyolojik faktörlerin rol oynadığı; beraberinde mesane fonksiyon bozukluğu ve üst üriner sistem hasarı oluşturarak böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek, toplumda her yaş grubunda görülme olasılığına sahip olan patolojik bir durumdur. Üst üriner sistem fonksiyon bozukluğu gelişebilmesi nedeniyle mesane çıkım obstrüksiyonunun düzeltilmesi mutlak endikasyon oluşturmaktadır. Böbrek fonksiyonlarını belirlemek amacıyla rutin uygulamada kullanılmakta olan serum kreatinin değeri ve bu değer üzerinden hesaplanan GFR ölçümü, böbrek hasarının gelişmeye başladığı erken dönemde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle çalışmalarda böbrek hasarını erken dönemde öngörmeye yarayacak biyokimyasal belirteçler üzerinde durulmaktadır. Literatürde renal iskemi ve tek taraflı oluşturulan üst üriner sistem obstrüksiyonunda serum kreatinin değerine kıyasla üriner NGAL seviyelerinin erken dönemde yükseldiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (1-5).

Çalışmamızda mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan rat modelinde, histopatolojik değerlendirme eşliğinde serum kreatinin değerine kıyasla üriner NGAL düzeyinin renal hasarı öngörmeye erken dönemde kullanılabilecek bir belirteç olup olmadığı araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM FİZYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Üriner sistemin görevi vücutta oluşan metabolik artıkları idrar yoluyla vücuttan atmak ve sıvı elektrolit dengesini korumaktır. Üriner sistemi oluşturan yapılar böbrekler, üreterler, mesane ve üretradır. İdrar böbreklerde oluşturulur, üreterler ile idrar kesesine taşınır ve üretra ile de dışarı atılır.

Böbrekler abdomenin arka duvarında kolumna vertebralisin her iki yanında T12-L3 vertebralar arasında, sağ ve sol tarafta yer alan, fasülye biçiminde retroperitoneal bir organdır. Böbreğin uzunluğu 12 cm, genişliği 5-7 cm, kalınlığı 3-4 cm kadardır. Ağırlığı yetişkin erkeklerde ortalama 150 gr, kadınlarda 125 gr.'dır. Böbreğin ön ve arka olmak üzere iki yüzü vardır ve yüzlerden her ikisi de konvektir. İç ve dış iki kenarı, iç kenarın ortasında hilus renalis denen bir yarık vardır. Buradan böbreğin içinde bulunan ve sinüs renalis denilen boşluğa girilir (6-8) (Şekil 1). İnsanda her böbrek yaklaşık bir milyon nefrondan oluşur. Böbrek hasarı, hastalık veya yaşlanma ile nefron sayısı giderek azalır. 40 yaşından sonra işlev gören nefron sayısı her on yıl için %10 azalır. Her nefron, glomerül ve tübül olmak üzere iki ana bölümden oluşur (Şekil 2). Kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül, bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerüller kapillerlerden filtre olan sıvı önce bowman kapsülü içerisine sonra böbrek korteksinde yer alan proksimal tübül içine akar. Proksimal tübül, distal tübül, medüller toplayıcı kanal ile devam edip papillanın tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalır.

Renal kaliksler ve üreterler ile idrar kesesine geçerken idrarın yapısında belirgin bir değişiklik olmaz. Üreterler mesaneye trigon bölgesinde geçerek girerler. Detrüsör kasının

İdrarın pelviste toplanmasıyla yükselen basınç, pelvisten başlayarak üreter boyunca aşağıya doğru yayılan bir peristaltik dalgayı başlatır. Peristaltik dalga her 2-3 dakikada bir 10 saniye süreyle oluşarak 3 cm/sn kadar hızla yayılır. Peristaltik dalga idrarı 50-100 mmHg'lik bir dirence karşı hareket ettirebilir. Peristaltik dalganın oluşumunu üreter çeperindeki sinsisyum yapan düz kastan geçen aksiyon potansiyelinin yaratması olasıdır. Parasempatik uyarım, dalgaların frekansını artırır; sempatik uyarım ise frekansını azaltır ve bu yolla kontraksiyon şiddetini de kontrol edebilir. Aşağı uçlarında üreterler oblik olarak trigona girerler. Mesane epiteli altında birkaç santimetre uzanan üreterler mesanedeki basınç altında bulduklarından, idrarın çıkarılması sırasında bu basıncın yükselmesiyle idrarın geriye akışı önlenir.

Üreterler ağır liflerinden zengindir. Taş gibi sebeplerden dolayı obstrüksiyon olduğu zaman, şiddetli kasılmayla beraber ağrı da meydana gelir. Ağrı uyarıları gerideki böbreklerde de sempatik refleks yaratarak böbrek arteriyollerinin daralmasına ve böylece böbrekten idrar akışının azalmasına yol açarlar ki bu etkiye "üreterorenal refleks" adı verilir (9).

İdrar, infeksiyon gelişimine bağlı sterilitesini kaybettiği zaman kimyasal, mikroskopik, doğal olarak mikrobiyolojik değişimler gösterir. Yine üretrada flora elemanı olarak bulunan mikroorganizmalar miksiyon esnasında idrara karışabilirler. Bakteri üremesi için iyi bir ortam olan idrar örneği, oda ısısında bekletilmesi durumunda üretradan, havadan bulaşan mikroorganizmaların üremesi için uygunluk gösterir (10).

Mesane, idrarın depolanmasını ve gerektiğinde aralıklı olarak boşaltılmasını sağlar. Mesane tam kapasite dolduğunda küre şeklindedir ve yaklaşık olarak 500 cc sıvı depolayabilir. Sınırları ventralde simfizis pubis, dorsalde uterovezikal periton ve lateralde rektovezikal fasyadır. Mesanenin tabanı üst ön vajinal duvar ve serviks anteriorundaki bağ dokusu ile komşudur (11-13) (Şekil 1).

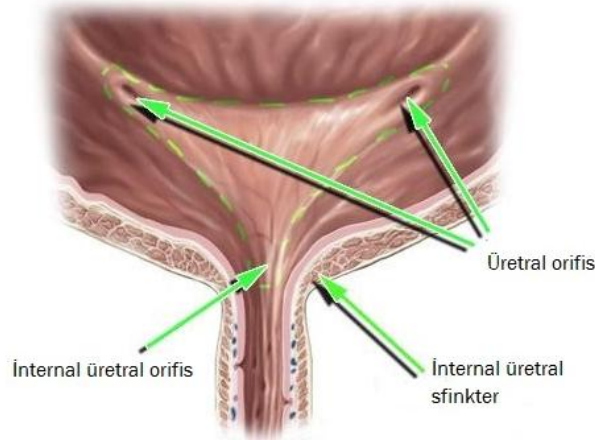
Temel işlevi idrarı biriktirmek olan mesane, detrüsr ve trigon olmak üzere iki farklı yapıdan oluşur. Trigon, üreterlerin giriş deliklerinden mesane boynuna uzanır. Detrüsrün birbirlerini serbestçe çaprazlayan düz kas demetleri, mesane boynunda dairesel şekil alarak fonksiyonel bir sfinkter özelliği kazanır. Derin trigon detrüsr düz kasının, yüzeysel trigon ise üreter kaslarının uzantısıdır. Her iki cinste de mesane boynu kasları ile üretranın başlangıcı arasında belirgin bir sınır yoktur (11).

Düz kas lifleri submukozal olarak üretra boyunca uzanır ve dış sfinkter yapısına katılır. Dış sfinkter (Rabdosfinkter) istemli kontrol altında olan çizgili kas liflerinden oluşur ve içeriğinde yavaş kasılan liflerin oranı yüksektir. İnternal vezikal orifis yakınında,

mesane boynunda gerçek bir sfinkter yoktur. Detrüsörün spiral ve sirküler lifleri mesane boynuna yapışarak sonlanır ve burada ön tarafta daha belirgin olan bir kabartı meydana getirir. Miksiyon esnasında detrüsör kontraksiyonuyla mesane boynunun açılmasına yardımcı olur (11). Mesane mukozası çok katlı değişici epiteldir ve gevşek bir submukozal areolar tabaka ile çevrilidir. Mesane Boynu, mesane tabanında üretral lümenin trigon ve üretral meatusu çevreleyen kalınlaşmış detrüsör kasının içinden geçtiği bölgedir. Mesane ve mesane boynu desteği primer olarak anterior vajen duvarının pasif desteği ve levator ani kaslarının aktif desteği ile sağlanır (13). Endopelvik bağ dokusu mesane boynu önünde kalınlaşarak “pubovezikal ligament“ adını alır. Lateralde arkus tendineus fasciae pelvis bağlanır ve detrüsör kasın bir uzantısını, “pubovezikal kası“ içerir. Pubovezikal ligament terimi pubovezikal kası ve eşlik eden fibröz dokunun kombinasyonunu ifade eder (14).

İşemenin başlangıcında mesane boynu ve üretra aşağı doğru yer değiştirdiğinde, mesane boynu pozisyonundaki değişiklik pubovezikal ligamentlerin mesane boynunu anteriora doğru çekmesini ve böylece açılmasını sağlar (14). Pubovezikal ligamentin mesane boynu önünde oluşturduğu fibröz bant Olsen tarafından “anterior asıcı mekanizma“ olarak adlandırılmış ve mesane boynunun kapanmasında rol aldığı ifade edilmiştir (15). Mesane boynunun kapanması, normal retropubik pozisyonda mesane boynunun pubovezikal ligamente kompresyonu sonucu oluşur. Bu yapıdaki hasar sonucunda stres inkontinans gelişir. Bazı üretra asıcı operasyonlar sonucunda mesane boynu mobilitesi ortadan kalkmakta ve hasta postoperatif dönemde spontan işemeyi gerçekleştirememektedir (14).

Trigon, üst arka köşelerinde üreterlerin açıldığı kısım, ön alt köşesinde üretranın açıldığı ostium üretra internum arasında bulunan üçgen şekline benzer bir bölgedir (Şekil 3). Trigonumun düz kasları üreter düz kaslarının uzantısıdır. Önde üretranın düz kaslarıyla devam etmektedir. Yapı ve fonksiyon olarak mesaneyi oluşturan detrüsör kasından farklılık göstermektedir (16).



Şekil 3. Trigon.

Trigonun başlıca fonksiyonları; idrar depolama fazında idrar çıkışını engellemek, işeme esnasında huni şeklini alarak mesanenin boşaltımını kolaylaştırmak, işeme esnasında veziköüretal reflüye engel olmaktır.

Mesanenin inervasyonunu otonom sinir sistemi sağlar. Postganglionik sempatik liflerden gelen beta-adrenerjik reseptörler mesanenin korpusunda, sempatik liflerden gelen alfa-adrenerjik reseptörler ise trigon ve proksimal üretrada ağırlıklı olarak bulunur (16).

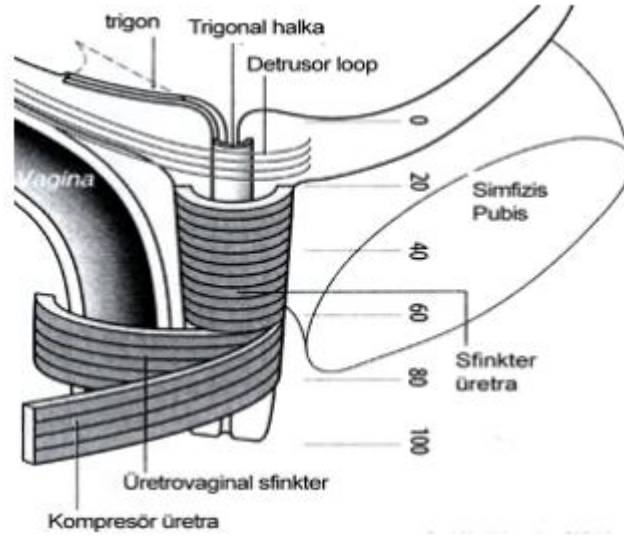
Üretra, idrarın mesaneden vücut dışına atılmasını sağlayan iki tarafı açık tüp şeklindeki kanaldır. Üretral mukoza altında zengin ven ağları ve elastik lifler bulunmaktadır (17).

Mesane boynunda anatomik sfinkter bulunmaz. Üretral sfinkter De Lancey tarafından ikiye aşamalı olarak tarif edilmiştir. Mesane boynundan ve posterior üretranın bir bölümünden oluşan fizyolojik iç sfinkter bulunur. Buraya fizyolojik sfinkter denmesinin sebebi mesane dolumu sırasında bu bölge tonusunun giderek artmasıdır. Böylelikle üretral basınç intravezikal basınçtan daha yükseğe çıkarak idrar kontinansını sağlanmaktadır. İnternal sfinkter üretrovezikal bileşkede bulunur. Burada kapanma detrüsör tarafından sağlanır. Eksternal üretral sfinkter çizgili kas liflerinden oluşur, üretrayı orta kısmında çevreler. Eksternal üretral sfinkter kontinansın sağlanmasında ve istemli işemede fonksiyon gösterir. Distal kısmında, pubik kemiğin arkusunun altında lifleri vajen ve perineal membran ile birleşir (Kompresör üretra ve vajinal sfinkter kasları). Bu kaslar gerektiğinde üretral basıncı arttırmakla görevlidirler ve üretranın istirahat tonusunun üçte birinden sorumludurlar. Çoğunlukla yavaş tetikli olan lifleri sürekli aktif ve yorgunluğa dirençlidirler (18).

Eksternal sfinkter üç farklı elementin birleşmesiyle oluşmuştur:

- 1) Sirküler Bant: Proksimal bölümdür.
- 2) Üretrovajinal Sfinkter: Üretranın distalindedir.
- 3) Kompresör Üretra: Üretranın distalinde perineal membrandan kaynaklanır (Şekil

4).



Şekil 4. Internal ve eksternal sfinkter mekanizmaları.

Üretranın proksimal ve orta kısmında bulunan sfinkter üretra kasları pelvik sinirle inerve edilir. Bu kaslar tip 1 liflerden oluşmuştur ve istirahat sırasında üretra tonusundan sorumludur. Kompresör üretra ve üretrovajinal sfinkter kasları pudental sinirle inerve edilir. Bu kaslar tip 2 liflerden oluşmuştur. Bu kaslar abdominal basınç artışı esnasında kontrakte olarak üretral basınç artışını güçlendirir.

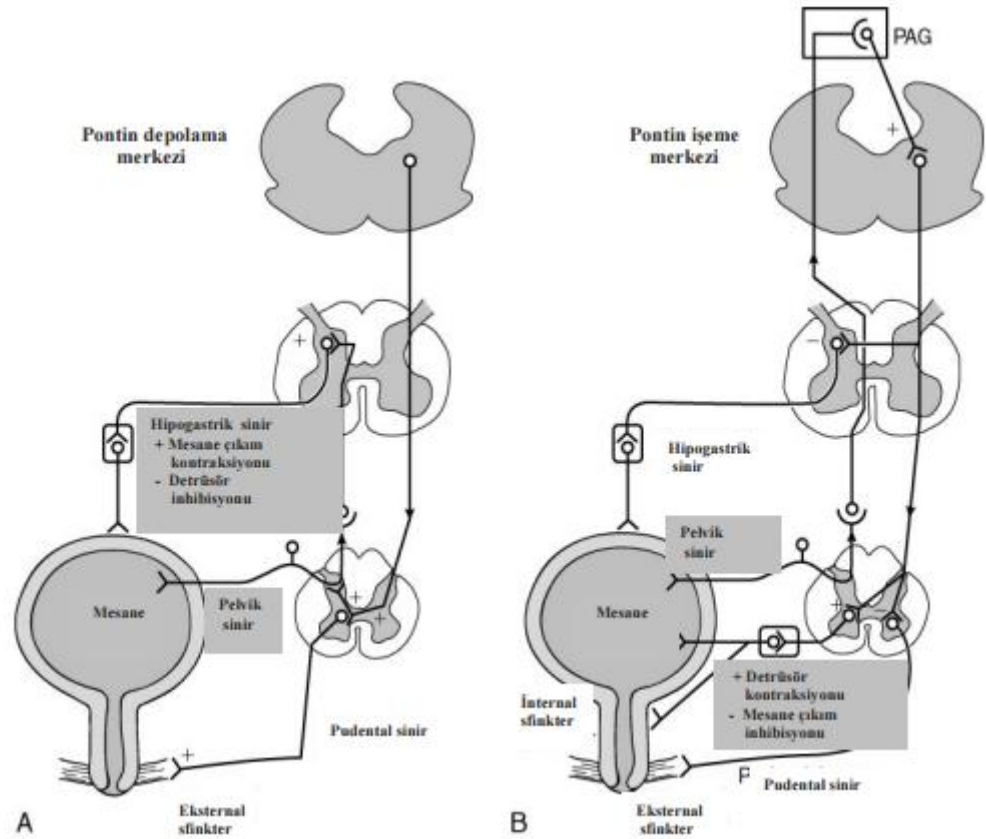
2.2. İŞEME NÖROFİZYOLOJİSİ

Normal miksiyon, duyuşsal bilgi mesanenin dolduğunu iletteğinde fiziksel ve sosyal olarak uygun bir zamanda istemli olarak gerçekteşir. İki evrede incelenir; mesanenin dolun ve boşaltım evreleridir (19) (Şekil 5).

Normal bir mesanede, mesane içi basınç 0-6 cmH₂O olup, 15 cmH₂O' yu aşmamalıdır (20,21). Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınç düşük düzeyde tutulur. Üretral sfinkter EMG aktivitesi giderek artar. Depolama evresinde düşük mesane içi basınçlarda hipogastrik-pudental (sempatik) sinirler, yüksek mesane içi basınçlarda (>15 cmH₂O) pelvik-pudental sinirler aracılığı ile detrüsörün refleks inhibisyonu sağlanır (22). Sakral segment arka

boynuzuna gelen aferent aktivite, ara nöronlar tarafından baskılanabilir. Kapı-kontrol teorisi olarak açıklanan, kalın somatik duysal lifler ile ince mesane aferentleri (A δ ve C) arasındaki inhibitör etkileşim de buna katkıda bulunur.

Boşaltım evresinde yeterli güç ve sürede detrüör kasılması, düz ve çizgili kas sfinkteri seviyesinde bu kasılmaya eşlik eden direnç azalması olmalı, bununla birlikte mesane çıkımında anatomik veya işlevsel tıkanıklık bulunmamalıdır. Mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral pons ve mamiller cisimlerde giderek artan aktivite işeme eşiğini düşürür. Üretral sfinkter EMG aktivitesi kesilir ve sfinkter basıncı düşer. Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar, sempatik aktivite inhibe olur, parasempatik yollar aktive olur ve sonuçta detrüör kasılır. İşeme sırasında karın içi basınçta artış olmamalıdır. Normalde işeme sonrası rezidüel idrar (PMR) kalmamalıdır. PMR, kateter ya da ultrason yardımı ile ölçülebilir. İşeme sırasında karın içi basınç artırılırsa rezidüel idrar miktarı yaklaşık olarak normal bulunabilir. İşeme sonrası hemen ölçüm yapılmazsa, hasta yöntemi çok iyi anlamazsa ve uygun olmayan bir koşulda ölçüm yapılırsa ise rezidüel idrar miktarı yanlış olarak fazla bulunabilir.



Şekil 5. İşeme evreleri A) Depolama evresi, B) Boşaltma evresi.

2.3. ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI

Üriner obstrüksiyon, normal idrar akımının engellenmesi ile ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüne denir (23). Üst üriner sistem obstrüksiyonu ürolojide sık görülen durumlardandır. Üriner sistem obstrüksiyonu tedavi edilmezse renal parankimal hasara sebep olur (24).

2.3.1. Sınıflandırma

Obstrüksiyon nedene (Doğumsal veya edinsel), süresine (Akut veya kronik), derecesine (Parsiyel veya komplet), düzeyine (Üst veya alt üriner sistem) göre sınıflandırılabilir (25). Obstrüksiyonun renal fonksiyonlar üzerine etkisi; obstrüksiyonun şiddetine, süresine ve enfeksiyon bulunup bulunmamasına bağlıdır. Obstrüksiyonun bilateral veya unilateral oluşu, patolojik seyrin akut veya kronik oluşu, obstrüksiyon derecesinin komplet veya inkomplet özelliği farklı klinik tabloların çıkmasına neden olur (23,26).

2.3.2. Etiyoloji

Üst üriner sistem obstrüksiyonunun birçok sebebi vardır. Bunları konjenital ve edinsel olarak iki gruba ayırmak mümkündür (27).

a) Konjenital Nedenler

- Hidrokalikozis,
- Megakalikozis,
- Kaliksiyel divertikül,
- Medüller sünger böbrek,
- Fraley sendromu,
- Üreteropelvik darlık,
- Üretere aberan damar ve bant basıları,
- Üreterovezikal darlık,
- Üreterosel,
- Ektopik ureter,
- Üreteral valv,
- Obstrüktif megaüreter,
- İdiopatik megaüreter,
- Retrokaval, retroiliak ureter,
- Ovariyan ven sendromu,
- Prune-Belly sendromu.

b) Kazanılmış Nedenler

- Böbrek, üreter veya renal pelvis taşları,
- Böbrek, üreter veya renal pelvis tümörleri,
- Renal papiller nekroz,
- Gros hematüriye bağlı kan pıhtıları,
- Travmaya bağlı üreteropelvik darlık,
- Travmaya bağlı üreterovezikal darlık,
- Vezikoüreteral reflü,
- Üreterosel,
- Retroperitonel fibrozis,
- Retroperitonel ürinom, lenfösel,
- Retroperitonel tümör (Hamartom, lenfoma, lenf nodu metastazları),
- Tüberküloz, sarkoidoz gibi enflamatuvar hastalıklar,
- Gebelik,
- Tubaovaryan apseler,
- İyatrojenik darlık veya üreterin bağlanması,
- Gastrointestinal sisteme ait patolojiler (Pankreas ve kolon tümörleri, Crohn hastalığı gibi) (28).

2.3.3. İnsidans

Hidronefroz insidansı postmortem çalışmalarda %3,5 ile 3,8 oranında ve her iki cinsiyette eşit dağılımda bulunmuştur. Çocuklardaki otopsilerin %2'sinde hidronefroz tespit edilmiştir. Bunların çoğu doğumsal anomalilere bağlıdır. En sık görülen obstrüksiyon nedeni ise üriner sistem taş hastalığıdır. Erkeklerde kadınlardan üç kat daha fazla görülür. İleri yaş grubunda (60 yaş üstü) benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserine bağlı olarak erkeklerde insidans belirgin olarak artar (25).

2.4. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlı erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile kendini gösteren bir hastalıktır. Orta yaşın üzerindeki erkekleri en sık etkileyen hastalıklardan biri BPH'dır. BPH prevalansı yaşlanmayla birlikte artar. Yaşlanan nüfusa bağlı olarak dünya genelinde etkilenen hastaların mutlak sayısı artmaktadır. Prostat büyümesi, mesane çıkım obstrüksiyonlarına ve alt üriner sisteme ait semptomlara neden olur. Histolojik BPH tüm yaşlı erkeklerde olmasına rağmen sadece yarısında prostat

büyümesi olur. Prostat hastalıklarından bağımsız olarak "Prostatizm" yaşa bağlı alt idrar yolu fizyolojisindeki değişiklikler, eşlik eden diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar nedeniyle gerçekleşebilir.

BPH nadiren de olsa yaşamı tehdit edebilir. Semptomların kötüleşmesi ve idrar akımında bozulma genellikle yavaştır ve renal yetmezlik gibi ciddi sonuçlar sık değildir. Akut üriner retansiyon prostat büyüklüğü ile artar ve sıklıkla cerrahi müdahale gerektirir. Daha az ciddi semptomlar olan sık idrara çıkma, noktüri ve inkomplet mesane boşalımı gibi durumlar çok sıkıntı verici olabilir ve hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir. Ayrıca, BPH'ye bağlı AÜSS olan erkeklerde erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozuklukları görülebilir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar neticesinde patogenezi anlamamıza yardımcı olmakla kalmamış, yeni medikal ve minimal olarak invaziv olan cerrahilerin gelişmesinde yardımcı olmuştur. Aynı zamanda hastalarda bilinçlenmiştir (29-33).

2.4.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

BPH'ye ait değişiklikler yaşla beraber artar. Seksen yaşındaki erkeklerin %80'inde bulunur. Yaşlı erkeklerin %28-35'inde hafif ya da ciddi AÜSS bulunur. Semptomlar yaşla artar, en hızlı artış yedinci dekada görülür; Altmış yaşın üzerindeki erkeklerin yarısında, seksen yaşına gelen erkeklerin %80'inde iyi huylu prostat büyümesi vardır. Ancak, erkeklerin yarısında prostat büyümesine bağlı şikayetler ortaya çıkar. Artan yaşla birlikte sigara içimi de bir risk faktörüdür. BPH'ye bağlı AÜSS ile diabetes mellitus, kardiyovasküler sistem hastalıkları, diüretikler, noktürnal poliüri ve yaşa bağlı idrar akım hızında azalma arasında da ilişki bulunmuştur (30-33).

2.4.2. Patogenez ve Patofizyoloji

Hiperplazi apopitoz inhibisyonuna veya hücrel büyümenin tetiklenmesine veya her ikisine bağlıdır. Prostatın büyümesi ve gelişimi erkeklik hormonu testosteronun ve daha aktif metaboliti olan dihidrotestosteron (DHT)'un etkisi altındadır. Testosteronun DHT'ye dönüşümünden sorumlu enzim 5 α -redüktazdır. BPH, androjen reseptörlerinin DHT ile stimülasyonunu gerektirir; bu durum epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörlerinin transkripsiyonuna ve translasyonuna neden olur. Bu BPH'nin sırasıyla stromal ve epitelyal hiperplazi özelliklerini artırır.

Yaşlanma, BPH oluşumunda ve BPH'ye bağlı alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) ortaya çıkmasında en önemli risk faktörüdür. Yaşlanan erkeklerde; büyüme faktörleri yolağında etkilenmeler meydana gelir, aşırı bir doku yeniden şekillenmesi oluşur ve bu durum sonuçta prostatta büyümeye yol açar (34).

BPH oluşması stromal (Düz kas hücreleri ve bağ dokusu) ve epitelyal hiperplazinin oranlarına bağlıdır. BPH olan hastaların yarısında stromal proliferasyon, 1/4'ünde glandüler büyüme, geri kalanında karışık hücre büyümesi baskındır. Glandüler büyüme daha küçük hacimli ve daha semptomatiktir. Prostatektomiye semptomatik cevabı daha azdır. BPH nodülleri genellikle lateral lobların santral transizyonel ve periüretral zonundadır ve prostatik üretranın obstrüksiyonuna zemin hazırlar. Ancak BPH'de mesane çıkım obstrüksiyonu ve üretral obstrüksiyon her zaman olmaz. Mekanik bası olmadan BPH'ye bağlı prostat kapsülündeki fibroelastik yapının değişmesi AÜSS'ye neden olur. BPH dokusunda alfa-adrenerjik reseptör sayısı (Özellikle α_1C) artar. Semptomatik BPH'si ve özellikle de üriner retansiyonu olanlarda bu reseptörlerin kontraktıl cevabı artmıştır. BPH'ye bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu olanlarda mesane detrüsör kasının yapısı değişir; düz kas hipertrofisi, otonom nöronlarda azalma, beta-adrenerjik (İnhibitör) yanıtta alfa-adrenerjiğe (Uyarıcı) değişim olur. Detrüsör instabilitesi de gelişebilir (30-33).

2.5. AKUT BÖBREK HASARI

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrekte oluşan ani fonksiyon kaybına bağlı olarak üre ve diğer azotlu atık ürünlerinin vücuttan atılamaması, hücre dışı sıvı hacmi ve elektrolit içeriğinin bozulmasıyla sonuçlanan bir klinik tablodur (35).

2.5.1. Tanısal Yaklaşım

Tanı koymada öykü ve fizik muayene önemlidir. İdrar incelemesi, böbrek fonksiyon testleri ve ultrasonografi gibi üriner sistem görüntülemesi en önemli tanı araçlarıdır. C3, C4, ANA, ANCA gibi serolojik incelemeler ve gerektiğinde böbrek biyopsisi ile ABH'ye yol açan nedenler belirlenmelidir. Prerenal ve renal etyolojinin ayırımında Tablo 1'de sunulan böbrek yetersizliği indekslerinden yararlanılır (36).

Tablo 1. Akut böbrek hasarı (ABH) etyolojinin ayırımında kullanılan göstergeler.

Tablo 1. Akut böbrek hasarı (ABH) etyolojinin ayırımında kullanılan göstergeler		
Evre	Serum kreatinin kriterleri	İdrar çıkış kriterleri
1	Kreatinin artışı x 1,5-2 ya da >0,3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0,5 ml/kg/sa x 6 sa
2	Kreatinin artışı x 2-3	<0,5 ml/kg/sa x 12 sa
3	Kreatinin artışı x 3 ya da >4 mg/dl (akut artış >0,5 mg/dl) ya da Renal Replasman Tedavisi	<0,3 ml/kg/sa x 24 sa ya da anüri x 12 sa

ABH, artmış serum kreatinin düzeyi ve azalmış idrar miktarına göre tanılandırılmaktadır. Erken tanı koyma ve klinik ağırlığını belirlemede, tek başına serum kreatinin düzeyinin kullanımı sorunlara yol açmaktadır. Bazen oligüri farkedilemeyebilir veya her akut böbrek yetersizliği oligüri ile seyretmeyebilir bu durum klinisyeni yanıltabilir. En önemli kısıtlama, GFH'deki gerçek azalmadan sonra olan gecikmiş serum kreatinin yükselmesidir. Bu problemin etkisini azaltmak için mevcut serum kreatinin düzeyi tanı aralığına göre değil, bireyselleştirilmiş değerlere göre ABH tanısı konulması önerilmektedir.

2.5.2. Epidemiyoloji

Yaşlara göre değişmekle birlikte ABH sıklığı genel toplumda %1'in altında iken, hastanede yatan hastalarda %2-7 ve yoğun bakımdaki hastalarda ise %5-30 olduğu kabul edilir. Komplike olmayan ABH'de ölüm oranı %5-10 iken, yoğun bakımda yatan hastalarda %40-90 arasındadır. En kötü prognoz sepsisle birlikte olduğu durumlardır (37).

2.5.3. Etyoloji

ABH nedenleri; prerenal ABY %55-60 en sık tipidir ve böbrek parankim bütünlüğünün korunduğu, renal perfüzyon bozukluğu sonucu gelişen bir durumdur. Renal (İntrinsik) ABY, tüm olguların %35-40 kadarıdır. İskemik ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen akut tübüler nekroz (ATN) intrinsik renal ABY'lerin %90'dan fazlasını oluşturur. Postrenal ABY, üriner traktın akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar sonucu gelişir ve tüm ABY olguları içinde %5'den az yer tutar.

2.5.4. ABH Erken Tanısında Biyo-Belirteçler

Böbrek hasarı sonrası henüz serum kreatinin artışı olmadan, böbrekten kana ve idrara salınan ABH'nın erken tanısına yardımcı olan biyo-belirteçler Tablo 2'de sunulmuştur (38).

Tablo 2. ABH erken tanısına yardımcı biyo-belirteçler.

Tablo 4. Akut böbrek hasarı (ABH) erken tanısına yardımcı biyo-belirteçler
Düşük molekül ağırlıklı proteinler
B2-mikroglobulin
A1-mikroglobulin
Adenozin deaminaz bağlayıcı protein
Sistatin-C
Renal tubuler epitelyal antijen
Enzimler
N-asetil-b-glukosaminidaz
Alanine aminopeptidaz
Alkale fosfataz
Laktat dehidrogenaz
g/n glutasyon -S-transferaz
G-glutamil transpeptidaz
Sitokinler
Platelet aktive edici faktör
IL-18
Genler
Nötrofil gelatinaz associated lipocalin (NGAL)
Diğerleri
Kidney injury molekül-1
Na/H exchanger isoform-3

2.6. KREATİNİN

Kreatinin özellikle çizgili kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatinin bir metabolitidir (39). Kaslarda bulunduğu için kreatinin düzeyi erkeklerde kadınlardan, erişkinlerde çocuklardan fazladır. Erkeklerde günlük ortalama 20-26 mg/kg, kadınlarda ise ortalama 14-22 mg/kg idrarla atılır. Kreatinin normal kişilerde glomerüllerden filtre olur ve tübüllerden geri emilmez. Kreatinin düzeyleri GFR ile ters orantılıdır. Ancak GFR'deki orta dereceli bir düşmede kreatinin seviyesinde de belirgin bir artma olmaz. Bu nedenle hafif bir böbrek bozukluğu için duyarsız bir göstergedir. Ancak pek çok hasta için kreatinin ölçümlerinin takibi renal fonksiyonlardaki değişimi izlemekte kullanılır (40-42).

Kreatinin küçük bir molekül olup kanda proteine bağlı değildir. Bu nedenle glomerülden serbestçe filtre olur, ancak değişen miktarlarda proksimal tübüllerden sekrete edilmektedir. Bu sekresyon oranı kişiden kişiye farklılık gösterebileceği gibi aynı kişide farklı zamanlarda da değişiklik gösterebilir. Böbrek fonksiyonları kreatinin filtrasyonunu, sekresyonunu ve atılım düzeyini etkileyen önemli bir faktördür (41).

2.7.NGAL

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, human neutrophil lipocalin, lipocalin-2, siderocalin), lipokalin ailesinin bir üyesidir. Bu grubun üyeleri, küçük ve hidrofobik molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstraselüler proteinlerdir. NGAL, 178 aminoasit rezidusundan oluşan 25 kd ağırlığında bir proteindir (43). Lipokalinler fiçı şeklinde tersiyer yapıya sahiptir ve 8 zincirli, hidrojen bazlı-antiparalel b-fiçı yapısı ve bir internal ligand bağlama yüzeyi içerir. Küçük hidrofobik moleküllere ve özel hücre yüzey reseptörlerine bağlanabilme, çözünebilir makromoleküller ile kompleksler oluşturabilme lipokalinlerin ortak moleküler özellikleridir. NGAL, başlangıçta nötrofil lizozomlarında bulunması ile karakterize iken, daha sonra renal tübüler epitelyum, kolon, prostat, meme gibi çeşitli dokularda da eksprese edildiği görülmüştür (44). Fizyolojik şartlarda, diğer küçük moleküller gibi lipokalinler de glomerüllerden filtre olmakta, tama yakını proksimal tübüldeki fırçamsı kenarda eksprese olan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır. NGAL stres altındaki hücreden sentezlenir. Enfeksiyon, enflamasyon (Aktive nötrofillerin sekonder granüllerinden sentezlenir), iskemi, neoplastik transformasyon NGAL ekspresyonunun arttığı durumlardır (45). Plazmada serbest veya tip IV kollagenaz (gelatinaz B, mmp-9) ile kompleks halinde bulunabilir (46). Düşük molekül ağırlığı ve degradasyona dirençli yapısı nedeniyle kolayca ekskrete olarak idrarda saptanır. Lipokalin 2, siderokalin, onkogenprotein 24p33, uterokalin ve alfa-2 mikroglobulin ilişkili protein NGAL'in sinonim isimleridir. Böbrek tübüllerinde değişik tipte zararlı stimülasyonlara bağlı saatler içinde NGAL mRNA'nın upregülasyonu olur. NGAL, hem glomerüler, hem de tübüler disfonksiyon durumunda iyi bir tanısal belirteçtir (47-49).

İn vitro olarak, arındırılmış NGAL'in sıçan metanefrik mezenşiminden elde edilen epitelyal progenitor hücrelere verilmesi ile belirgin bir epitelyal diferansiasyon gözlenmiş ve nefron şekil formasyonunda rol alan glomerüler, proksimal ve distal tübüler hücresel yüzey belirteçlerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda NGAL'in erişkin böbrek hücreleri üzerinde belirgin bir diferensiasyon ve proliferasyon etkisi gösterilmiştir. NGAL'in toplayıcı kanal hücreleri üzerinde epitelyal büyüme ve tübül benzeri yapıların oluşumunu sağladığı, genetik inaktivasyon durumunda ise epitelyal gelişimin bloke olduğu ve organize olmayan ve kistik yapıların oluştuğu gözlemlenmiştir. Günümüzde renal hücreler üzerine büyüme etkisinin mekanizması tam olarak

gösterilememekle birlikte, muhtemelen bu etkinin NGAL ile demir bağlayıcı sideroforlar arası etkileşim ve özgül yüzey reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.

Serum kreatinin değeri görece geç ve önemli derecede böbrek hasarı geliştikten sonra yükselen bir belirteçtir. Bu nedenle böbrek hasarına daha erken tanı koymak, riskli klinik durumlarda böbrek hasarı gelişimini önceden tahmin edebilmek için son yıllarda bir seri biyobelirteç keşfedilmiştir. Bunlar arasında en iyi çalışılmış ve kullanıma en yakın olanı NGAL'dır. NGAL renal hasarın erken tespitinde üzerinde en fazla çalışılan biyobelirteçdir. NGAL, 178 amino asitli 25 kDa ağırlığında nötrofillerde ve proksimal kıvrımlı tübülü de içeren epitelyal hücrelerde sentezlenen bir proteindir (50). Nötrofil gelatinase ilişkili lipokalin üretimi insanlarda ve kemirgenlerde renal tübüler hasara cevap olarak artar ve çok erken dönemde (2. saatten itibaren) serum ve idrarda tespit edilir. Siderofor, demir ve NJİL üçü bir arada olduğunda, in-vitro olarak embriyonik böbreklerde mezenciyal ve epitelyal değişimini indükler, in-vivo olarak ta böbreği iskemi reperfüzyon hasarından korur (51).

NGAL, ABH'nin erken tanısı için en sık üstünde çalışılan biyomarkerdir. Yapılan birçok çalışmada NGAL'in ABH tanısında etkili olduğu tespit edilmiştir. Kim ve ark.'nın 2013 yılında, yaptıkları çalışmada, plazma NGAL düzeyini ABH'nin tanısında yüksek derecede özgül ve objektif olarak bulunmuştur (52). Kumpers ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada ise, yoğun bakımda yatan hastalarda, NGAL'in diyaliz bağımlı ABH'nin tanısı ve 28. gün mortalitesi açısından bağımsız bir prediktör olduğu ortaya konmuştur (53).

NGAL, insan nötrofillerinden izole edilmiş, 25 kDa ağırlığında bir proteindir ve nötrofil jelatinaza kovalen olarak bağlandığı gösterilmiştir (52,54,55). Makris ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları çalışmada, NGAL ile ABH başarıyla tespit edilmiştir (AUC 0,98) (56). Siew ve ark.'nın yayınladığı bir raporda, bütün yoğun bakım hastalarının çalışmaya dahil olduğu bir grupta, sadece orta seviyede (AUC 0,71) etkinlik göstermiştir (57). Bununla birlikte, erişkin yoğun bakımlarında gerçekleştirilmiş iki ayrı çalışmada, NGAL'in ABH'yi göstermede çok etkin olduğu ortaya konmuştur (52,58,59). Haase ve ark.'nın gerçekleştirdikleri bir meta-analizde, hastalar görüldükten 6 saat sonra NGAL ölçülmesinin ABH'yi öngörebilmek için anlamlı olduğunu ve AUC değerinin 0,73 olduğunu tespit etmiştir (60). Haase ve Fieletz'in 2014 yılında gerçekleştirdikleri derlemede, 8500 kritik hastanın NGAL ile ilişkili çalışmalara dahil edildiğini ve mükemmel bir prediktif performans gösterdiğini tespit etmişlerdir (61). Martensson ve ark. gerçekleştirdikleri bir çalışmada, ABH olan ve olmayan, bununla birlikte sepsis tanısı mevcut olan, hastalardaki enflamasyonun NGAL üzerine etkilerini araştırmış ve hem

plazma NGAL'in (AUC 0,85) hem de idrardaki NGAL'in (AUC 0,86) ABH için iyi prediktörler olduğunu ortaya koymuştur (62). Ancak, sadece sepsisli hastalar göz önüne alındığında, plazma NGAL'in değeri (AUC 0,67), idrar NGAL'in (AUC 0,86) biraz gerisinde kalmıştır. Altı yüz altmış bir sepsisli hastayı içeren bir başka çalışmada (63) NGAL, ABH ve mortalite açısından kreatininden daha etkin bulunmuştur. Nickolas ve ark.'nın 2635 hastada 5 biyomarkeri karşılaştırdıkları çalışmada ise NGAL en etkin biyomarker olmuştur (%81 özgüllük, %68 hassasiyet) (64). Kumpers ve ark. (53) NGAL değerlerini, sağlıklı hastalarda ortalama 39 ng/ml, RRT tedavisi başlanan hastalarda ise 364 ng/ml olarak rapor etmişlerdir.

Plazma NGAL seviyeleri, kronik böbrek yetmezliği, sistemik enfeksiyon, kronik hipertansiyon ve enflamatuvar durumlarda etkilenebilir (52,65,66), ancak bu artış genellikle ABH geliştiği zaman meydana gelen artıştan çok daha azdır (52).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bakanlığı Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'ndan (2015-18 nolu ve 27.04.2015 tarihli) alındı ve çalışma Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarında Helsinki bildirisindeki hayvan çalışması etik kurallarına uyularak gerçekleştirildi.

Bu çalışmada 300-350 gram ağırlığında 20 adet erişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deney öncesinde iki hafta boyunca aynı laboratuvar ortamında standart sıçan yemi ve su ile beslenmiş olan sıçanlar, her grupta 5 adet sıçan olacak şekilde 4 grupta incelendi (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma gruplarının dağılımı.

Grup Adı	Grup Türü	Adet
1. Grup	Kontrol (Sham grubu)	5
2. Grup	14. gün parsiyel mesane çıkım obstrüksiyon grubu	5
3. Grup	28. gün parsiyel mesane çıkım obstrüksiyon grubu	5
4. Grup	Komplet mesane çıkım obstrüksiyon grubu	5

Her grupta öncelikle bazal serum kreatinin değeri için kaudal venden 1 cc serum kan örneği ve üriner NGAL değerini belirlemek için metabolik kafes kullanılarak 24 saatlik idrar örneği alındı. Ardından deney hayvanlarına intraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin hidroklorid ve 7,5 mg/kg xylazine kombinasyonu ile genel anestezi uygulandı.

Perineal bölge tıraş edilip, povidon iyot ile silinerek aseptik şartlar sağlandı ve perineal 2-3 cm'lik orta hat insizyonu gerçekleştirildi. Künt ve keskin diseksiyon ile penis ve bulber seviyede üretra izole edilerek askıya alındı. Sham (Kontrol) grubunda obstrüksiyon oluşturulmadan perineal insizyon kapatıldı. 14. ve 28. gün parsiyel mesane çıkım obstrüksiyon gruplarında üretra ve dış çapı 0,9 mm olan 22 G kanül 3/0 polipropilen sütür ile bağlandı ve daha sonra kanül çekilerek Melman ve ark.'larının (67) tarif ettiği parsiyel üretral obstrüksiyon modeli oluşturuldu (Resim 1). Komplet mesane çıkım obstrüksiyon grubunda ise 3/0 polipropilen sütür ile tama yakın kapanma sağlayacak şekilde komplet obstrüksiyon gerçekleştirildikten sonra perineal insizyon kapatıldı. Denekler anestezinin etkisinden arınıncaya kadar izole ortama alındı ve daha sonra uygun ortamda standart yem ve su ile beslendi.

Çalışmanın 3. gününde komplet mesane çıkım obstrüksiyonu grubunda, çalışmanın 14. gününde 14. gün parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu grubunda ve çalışmanın 28. gününde sham (Kontrol) grubunda ve 28. gün parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu grubunda serum kreatinin değeri için kaudal venden 1 cc serum kan örneği ve üriner NGAL değerini belirlemek için metabolik kafes kullanılarak 24 saatlik idrar örneği alındı. Gerekli numuneler tamamlandıktan sonra çalışma gününde deneklere intraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin hidroklorid ve 7,5 mg/kg xylazine kombinasyonu uygulanarak anestezi sağlandı ve laparotomiye takiben mesane içindeki idrar da idrar kabına ilave edildikten sonra üretra, mesane, her iki üreter ve her iki böbrek uygun diseksiyon ile çıkartıldı. Deneyin sonunda tüm denekler kansızlaştırılarak sakrifiye edildi.



Resim 1: a,b. Parsiyel üretra darlığı modeli.

Alınan kan örnekleri 3000 devir/dakika'da 15 dakika santrifüj edildi ve serum kısımları polipropilen tüp içine konuldu. İdrar örnekleri ise katkısız kuru tüp içerisine alındı ve numuneler -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Üretra, mesane, üreter ve böbrek dokuları histopatolojik inceleme amacıyla % 10'luk formaldehit içinde tespit edilerek saklandı.

3.2.BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Biyokimyasal analiz aşamasında idrar ve serum örnekleri -80°C'den çıkartılarak aşamalı olarak oda sıcaklığına getirilerek çözündürüldü. İdrar NGAL düzeyleri ELISA (Rat Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL ELISA kit; Eastbiopharm, Hangzhou-China) yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

Serum ve idrar kreatinin düzeyleri otoanalizörde (Olympus AU2700 autoanalyzer Beckman-Coulter California, USA) spektrofotometrik olarak ölçüldü. Elde edilen sonuçlar mg/dL olarak ifade edildi. İdrar ve serum kreatinin değerleri kullanılarak kreatinin klirensi hesaplandı (Kreatinin klirensi=idrar kreatininxidrar volümü/serum kreatininx1440) ve ml/dakika olarak ifade edildi. Ayrıca idrar NGAL ve idrar kreatinin değerleri kullanılarak NGAL/kreatinin oranı hesaplandı ve ng/mg.kreatinin olarak ifade edildi.

3.3.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histolojik değerlendirme için böbrek dokuları formaldehit içinde fikse edilip parafin içine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 4 mikrogram kesitler hazırlandı ve hematoksilin-eozin, periyodik asid-schiff ve trichrom ile boyandı. Kesitler 400 büyütmede aynı patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Proksimal tübüldeki fırçamsı kenar kaybı, tübüler hücre şişmesi, intertisyel ödem, tübüler dilatasyon, lümende hyalin birikmesi ve özellikle epitelyal hücre nekroz derecesi gibi histopatolojik bulgular ile tübüler hasar değerlendirildi. Histopatolojik sonuçlar, hasarlı tübül yüzdesine göre skorlandı (Tablo 4).

Tablo 4: Renal hasarın histopatolojik skorlaması.

	Renal Hasarın Derecesi
Grade 0	Hasar yok
Grade 1	Tübüler hasar alanı %25'den az
Grade 2	Tübüler hasar alanı %25-50 arası
Grade 3	Tübüler hasar alanı %50'den fazla
Grade 4	Ciddi nekroz

Aynı şekilde mesane dokusu Masson-trichrome boyalı kesitlerde fibrozis ve muskularis propria kalınlığının, mesane duvar kalınlığına oranı değerlendirildi. Lamina propria ve muskularis propriadaki kollajen miktarına göre fibrozis oranı skorlandı (Tablo 5).

Tablo 5: Mesane dokusundaki fibrozisin histopatolojik skorlaması.

	Fibrozis Derecesi
Grade 0	Fibrozis yok
Grade 1	Küçük odaklarda ince demetler şeklinde kollajen artışı
Grade 2	Multipl odaklarda kalın demetler şeklinde kollajen artışı
Grade 3	Diffüz kollajen artışı

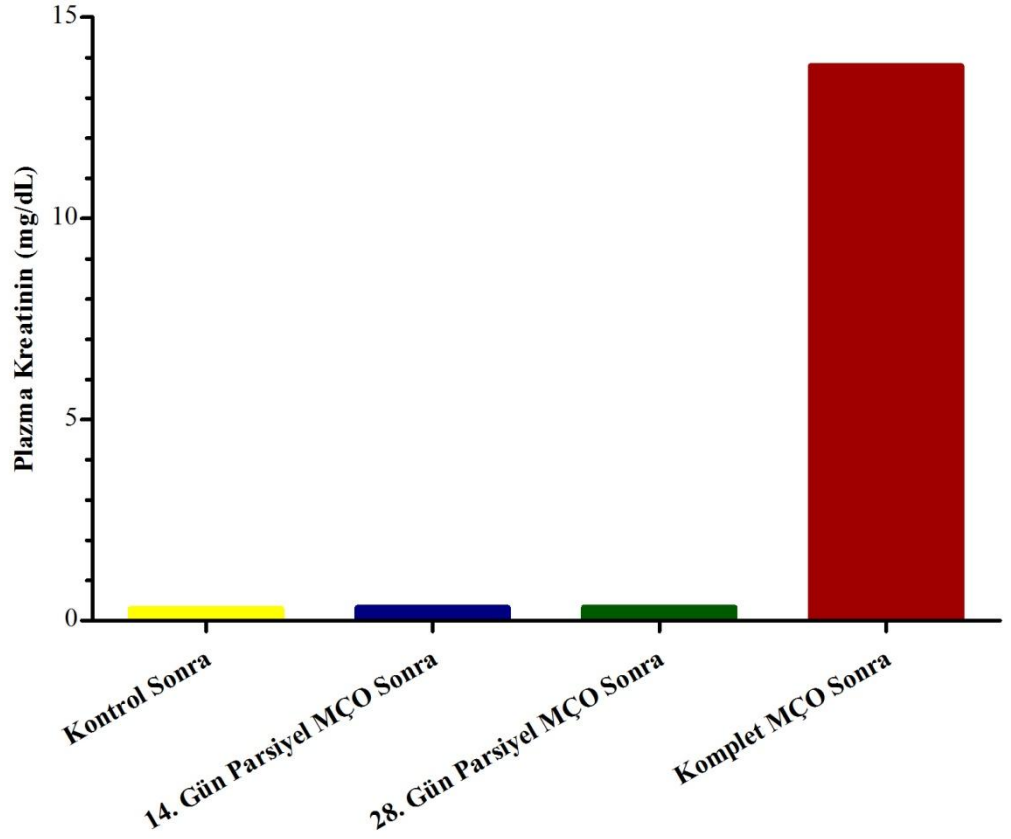
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi GraphPad Prism 5 istatistik programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Normal dağılım gösteren bağımlı değişkenlerin iki ayrı zamanda yapılan karşılaştırmaları için Paired t testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmalarında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunduğunda ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Tukey testi ile gerçekleştirildi. Her iki değişken de normal dağıldığında, değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson testi ile hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) kullanılarak verildi. Normal dağılım göstermeyen bağımlı değişkenlerin iki ayrı zamanda yapılan karşılaştırmaları için Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunduğunda ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Dunn's Multiple Comparison Test ile gerçekleştirildi. En az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi ve gruplar arasındaki sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Mesane çıkım obstrüksiyonu öncesi plazma kreatinin değerlerine bakıldığında; kontrol grubunun ortalaması $0,34\pm0,04$ mg/dl, 14. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortancası $0,35\pm0,17$ mg/dl, 28. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $0,47\pm0,12$ mg/dl ve komplet obstrüksiyon grubunun ortancası $0,37\pm0,07$ mg/dl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,191$). Obstrüksiyon sonrası plazma kreatinin değerlerine bakıldığında ise; kontrol grubunun ortalaması $0,30\pm0,03$ mg/dl, 14. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortancası $0,32\pm0,30$ mg/dl, 28. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $0,33\pm0,07$ mg/dl ve komplet obstrüksiyon grubunun ortancası $13,79\pm1,57$ mg/dl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p=0,011$). Post hoc analizde anlamlı ilişkinin kontrol grubu ile komplet obstrüksiyon grubu arasında olduğu görüldü (şekil 6) (Tablo 6).

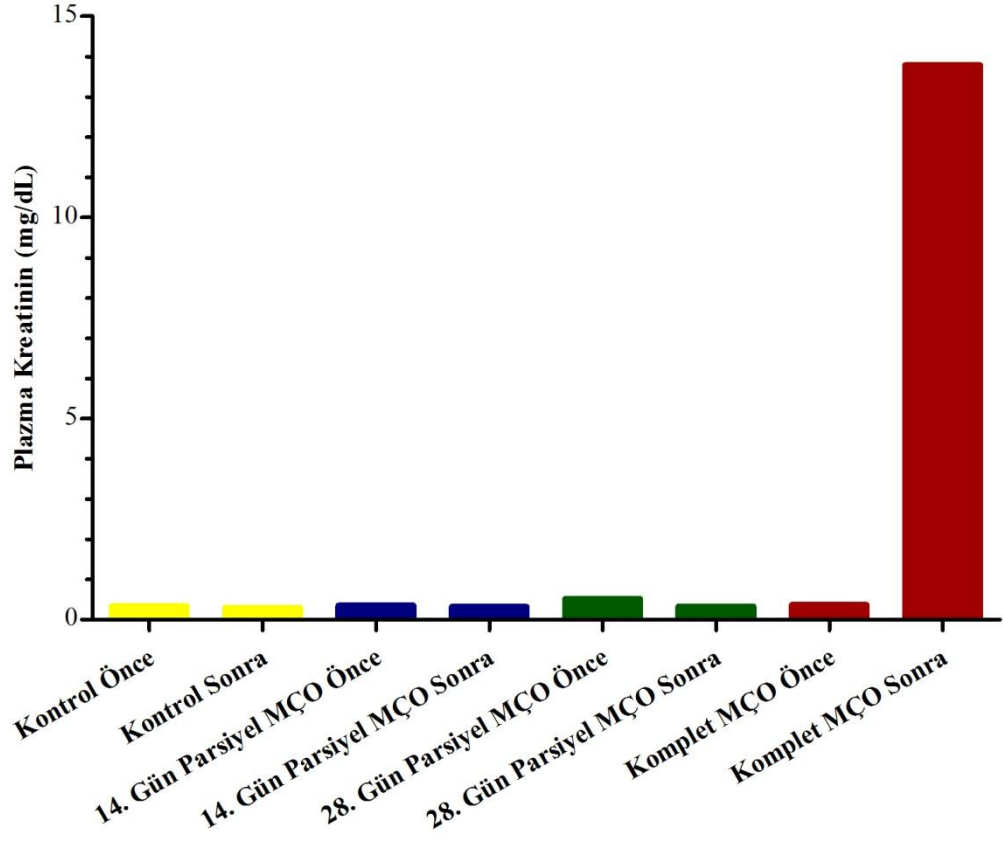
Obstrüksiyon Sonrası Plazma Kreatinin



Şekil 6: Obstrüksiyon sonrası plazma kreatinin düzeyleri.

Gruplar kendi içlerinde obstrüksiyon öncesi ve sonrası plazma kreatinin düzeylerindeki değişimler açısından ele alındığında, sadece komplet mesane çıkım obstrüksiyonu yapılan grupta anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p=0,043$) (Şekil 7) (Tablo 6).

Plazma Kreatinin Düzeyindeki Değişim



Şekil 7: Obstrüksiyon sonrası plazma kreatinin düzeylerindeki değişim.

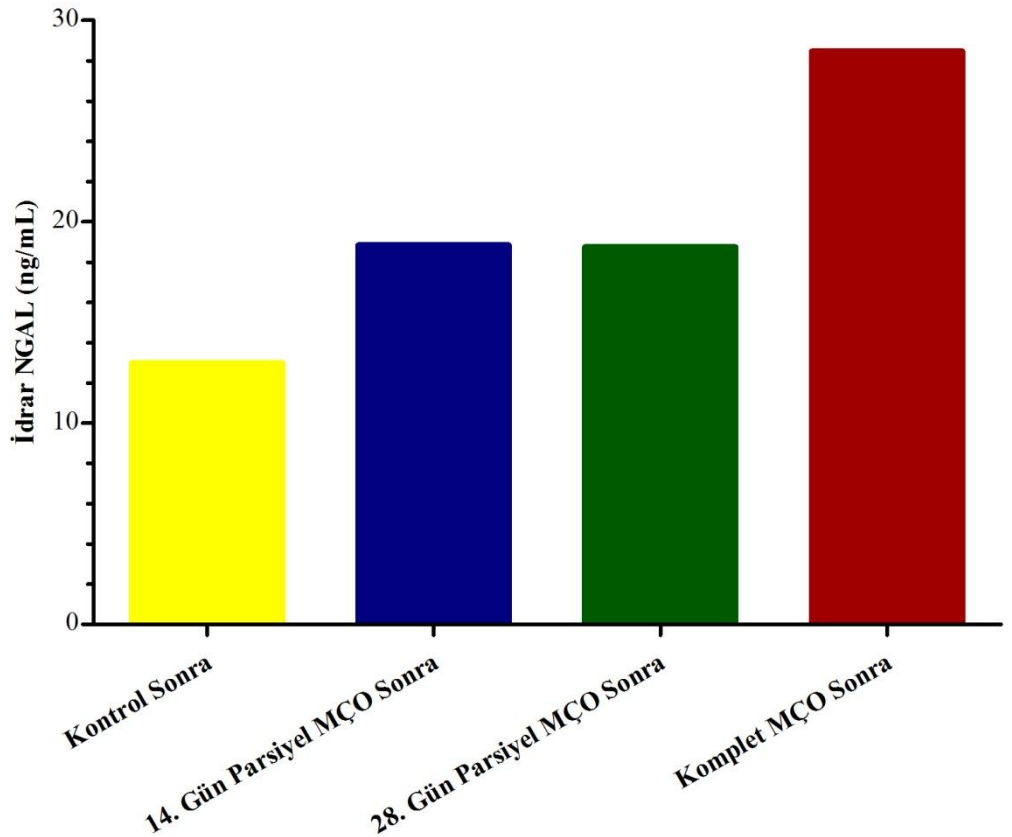
Tablo 6: Grupların obstrüksiyon öncesi ve sonrası plazma kreatinin düzeylerindeki değişim.

	Plazma Kreatinin (mg/dl)				p
	Obstrüksiyon Öncesi		Obstrüksiyon Sonrası		
	Ortalama±SD	Ortanca±IQR	Ortalama±SD	Ortanca±IQR	
Sham/Kontrol (n=5)	0,34±0,04	0,34±0,07	0,30±0,03	0,30±0,05	0,041*
14. Gün Parsiyel MÇO (n=5)	0,36±0,09	0,35±0,17	0,39±0,22	0,32±0,30	0,893**
28. Gün Parsiyel MÇO (n=5)	0,47±0,12	0,52±0,21	0,33±0,07	0,33±0,12	0,034*
Komplet MÇO (n=5)	0,38±0,04	0,37±0,07	13,39±0,84	13,79±1,57	0,043**
p	0,191***		0,011***		

*Paired T Test, **Wilcoxon Test, ***Kruskal Wallis Test

Mesane çıkım obstrüksiyonu öncesi idrar NGAL düzeylerine bakıldığında; kontrol grubunun ortalaması $12,77 \pm 3,12$ ng/ml, 14. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $15,93 \pm 8,35$ ng/ml, 28. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $12,70 \pm 1,21$ ng/ml ve komplet obstrüksiyon grubunun ortalaması $12,24 \pm 4,59$ ng/ml olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,647$). Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL düzeylerine bakıldığında ise; kontrol grubunun ortalaması $12,98 \pm 2,18$ ng/ml, 14. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $18,84 \pm 11,29$ ng/ml, 28. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $18,75 \pm 3,27$ ng/ml ve komplet obstrüksiyon grubunun ortalaması $28,47 \pm 3,75$ ng/ml olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p=0,010$). Post hoc analizde anlamlı ilişkinin kontrol grubu ile komplet obstrüksiyon grubu arasında olduğu görüldü (Şekil 8) (Tablo 7).

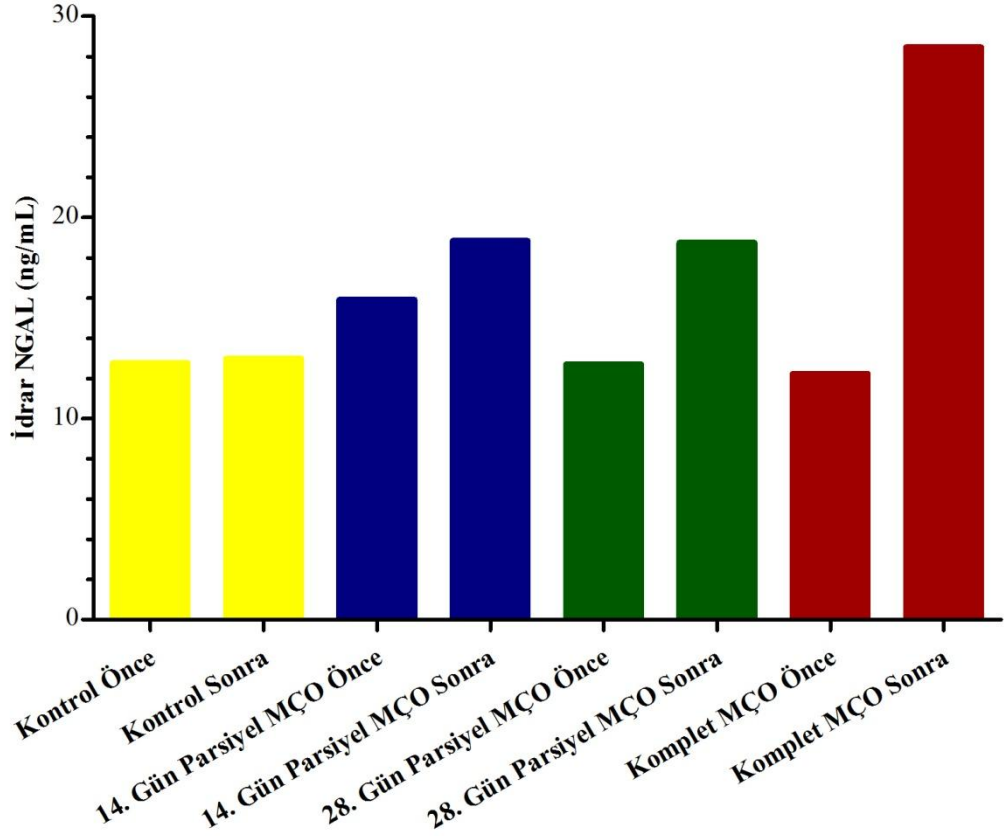
Obstrüksiyon Sonrası İdrar NGAL



Şekil 8: Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL düzeyleri.

Gruplar kendi içlerinde obstrüksiyon öncesi ve sonrası idrar NGAL düzeylerindeki değişimler açısından ele alındığında, 28. gün parsiyel ve komplet mesane çıkım obstrüksiyonu grublarında anlamlı artış olduğu gözlemlendi (Sırasıyla p=0,007 ve p=0,003) (Şekil 9) (Tablo 7).

İdrar NGAL Düzeyindeki Değişim



Şekil 9: Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL düzeylerindeki değişim.

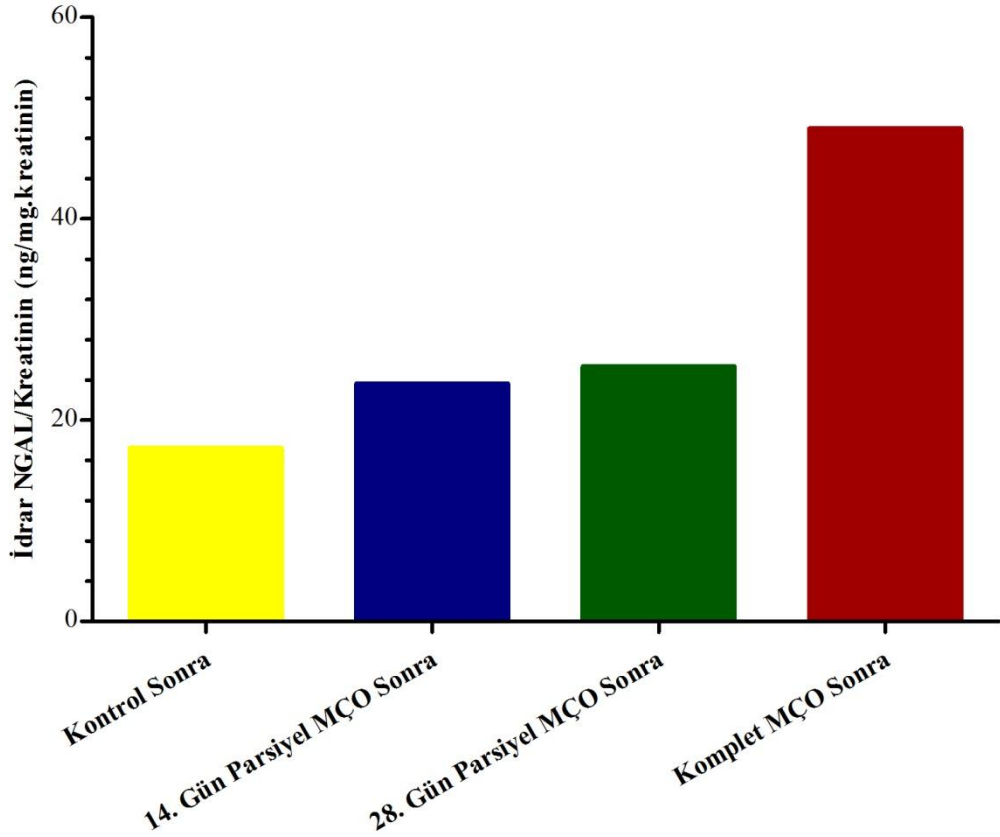
Tablo 7: Grupların obstrüksiyon öncesi ve sonrası idrar NGAL düzeylerindeki değişim.

	İdrar NGAL (ng/ml)				p
	Obstrüksiyon Öncesi		Obstrüksiyon Sonrası		
	Ortalama±SD	Ortanca±IQR	Ortalama±SD	Ortanca±IQR	
Sham/Kontrol (n=5)	12,77±3,12	11,59±4,79	12,98±2,18	12,42±4,14	0,919*
14. Gün Parsiyel MÇO (n=5)	15,93±8,35	12,90±16,33	18,84±11,29	17,71±21,79	0,567*
28. Gün Parsiyel MÇO (n=5)	12,70±1,21	12,24±2,20	18,75±3,27	20,11±4,76	0,007*
Komplet MÇO (n=5)	12,24±4,59	12,77±8,17	28,47±3,75	29,23±7,10	0,003*
p	0,647**		0,010**		

*Paired T Test, **ANOVA

Mesane çıkım obstrüksiyonu öncesi idrar NGAL/Kreatinin düzeylerine bakıldığında; kontrol grubunun ortalaması $18,01 \pm 11,39$ ng/mg.kreatinin, 14. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $18,45 \pm 6,18$ ng/mg.kreatinin, 28. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $19,92 \pm 6,07$ ng/mg.kreatinin ve komplet obstrüksiyon grubunun ortancası $16,84 \pm 15,68$ ng/mg.kreatinin olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,674$). Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL/Kreatinin düzeylerine bakıldığında ise; kontrol grubunun ortalaması $21,72 \pm 8,52$ ng/mg.kreatinin, 14. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $27,12 \pm 17,58$ ng/mg.kreatinin, 28. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $29,44 \pm 13,68$ ng/mg.kreatinin ve komplet obstrüksiyon grubunun ortancası $59,29 \pm 30,95$ ng/mg.kreatinin olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p=0,049$). Post hoc analizde anlamlı ilişkinin kontrol grubu ile komplet obstrüksiyon grubu arasında olduğu görüldü (Şekil 10) (Tablo 8).

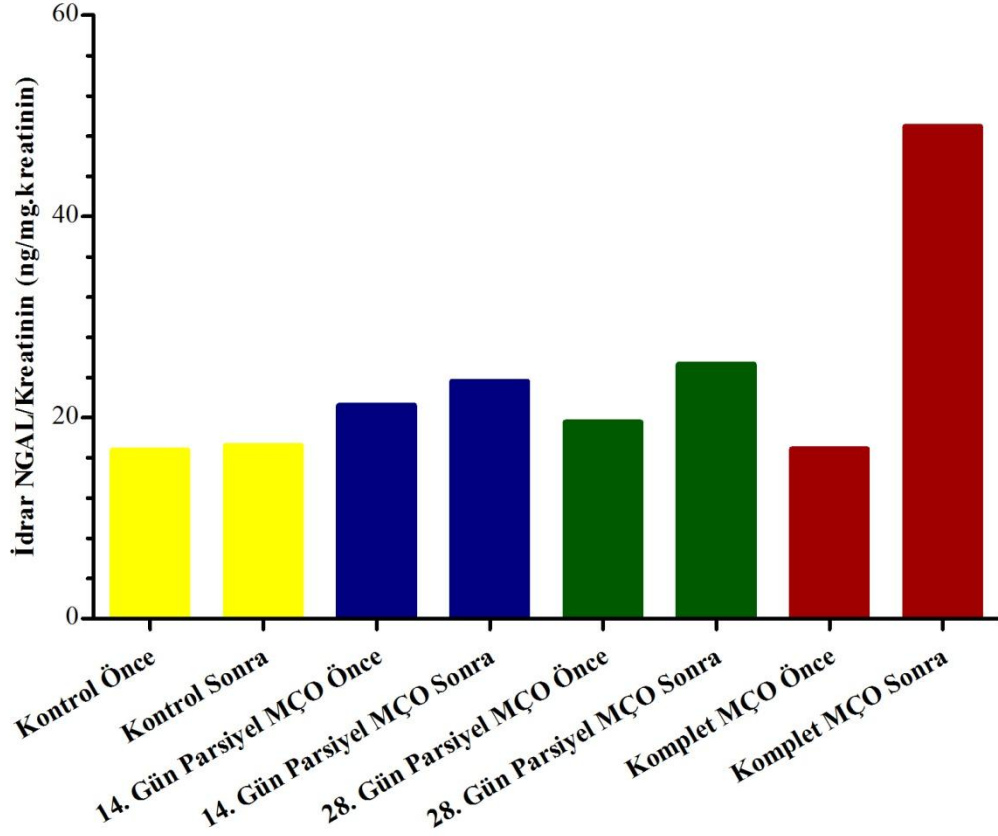
Obstrüksiyon Sonrası İdrar NGAL/Kreatinin



Şekil 10: Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL/Kreatinin düzeyleri.

Gruplar kendi içlerinde obstrüksiyon öncesi ve sonrası idrar NGAL/Kreatinin düzeylerindeki değişimler açısından ele alındığında, sadece komplet mesane çıkım obstrüksiyonu yapılan grupta anlamlı artış olduğu gözlemlendi ($p=0,043$) (Şekil 11) (Tablo 8).

İdrar NGAL/Kreatinin Düzeyindeki Değişim



Şekil 11: Obstrüksiyon sonrası idrar NGAL/Kreatinin düzeylerindeki değişim.

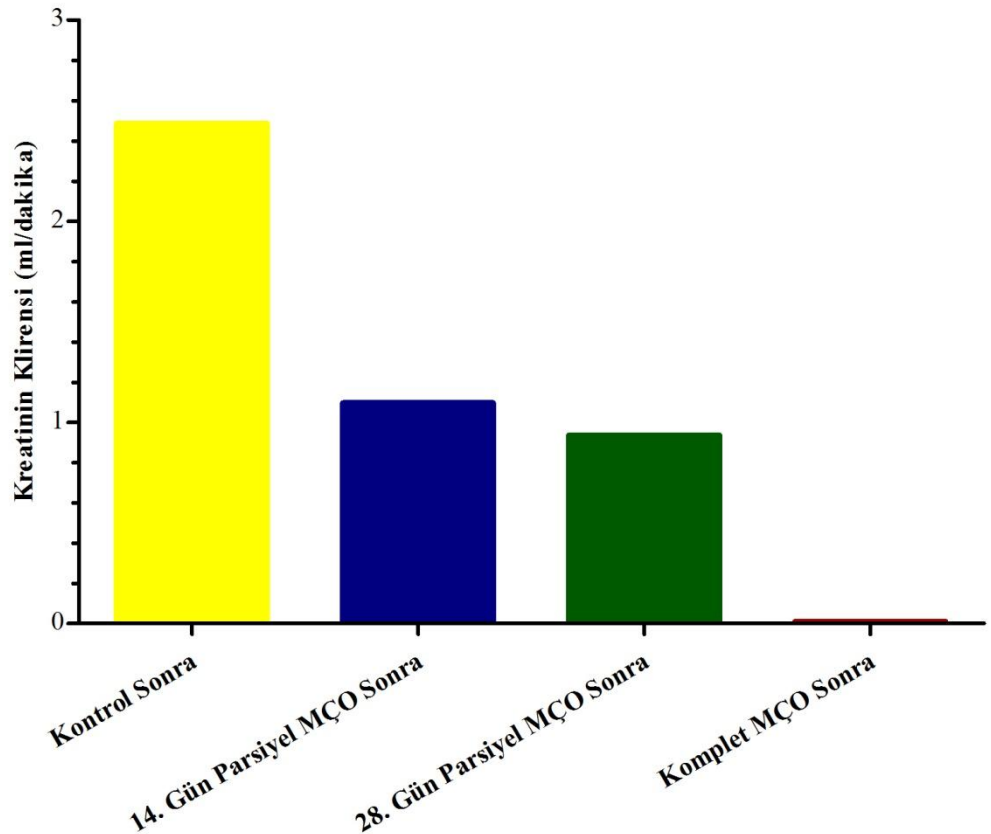
Tablo 8: Grupların obstrüksiyon öncesi ve sonrası idrar NGAL/Kreatinin düzeylerindeki değişim.

	İdrar NGAL/Kreatinin (ng/mg.kreatinin)				p
	Obstrüksiyon Öncesi		Obstrüksiyon Sonrası		
	Ortalama±SD	Ortanca±IQR	Ortalama±SD	Ortanca±IQR	
Sham/Kontrol (n=5)	18,01±11,39	16,73±21,86	21,72±8,52	17,19±14,99	0,689*
14. Gün Parsiyel MÇO (n=5)	18,45±6,18	21,20±11,56	27,12±17,58	23,60±28,14	0,289*
28. Gün Parsiyel MÇO (n=5)	19,92±6,07	19,53±10,30	29,44±13,68	25,31±26,48	0,148*
Komplet MÇO (n=5)	16,84±15,68	10,79±20,89	59,29±30,95	48,94±41,56	0,043**
p	0,674***		0,049***		

*Paired T Test, **Wilcoxon Test, ***Kruskal Wallis Test

Mesane çıkım obstrüksiyonu öncesi kreatinin klirens değerlerine bakıldığında; kontrol grubunun ortalaması $2,23\pm0,27$ ml/dakika, 14. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $2,01\pm0,65$ ml/dakika, 28. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $1,90\pm0,46$ ml/dakika ve komplet obstrüksiyon grubunun ortalaması $2,06\pm0,37$ ml/dakika olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,715$). Obstrüksiyon sonrası kreatinin klirens değerlerine bakıldığında ise; kontrol grubunun ortalaması $2,49\pm0,59$ ml/dakika, 14. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $1,10\pm0,58$ ml/dakika, 28. gün parsiyel obstrüksiyon grubunun ortalaması $0,94\pm0,21$ ml/dakika ve komplet obstrüksiyon grubunun ortalaması $0,01\pm0,01$ ml/dakika olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,0001$). Post hoc analizde anlamlı ilişkinin kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında olduğu görüldü (Şekil 12) (Tablo 9).

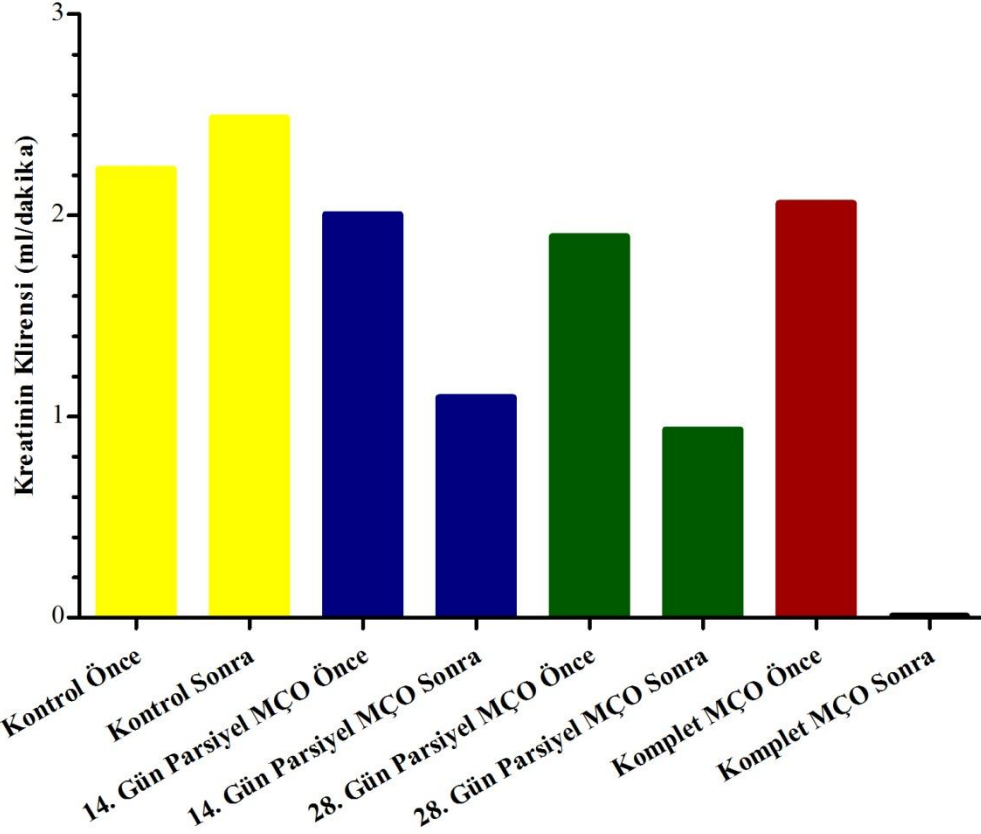
Obstrüksiyon Sonrası Kreatinin Klirensi



Şekil 12: Obstrüksiyon sonrası kreatinin klirens düzeyleri.

Gruplar kendi içlerinde obstrüksiyon öncesi ve sonrası kreatinin klirens düzeylerindeki değişimler açısından ele alındığında, 28. gün parsiyel ve komplet mesane çıkım obstrüksiyonu gruplarında anlamlı azalma olduğu gözlemlendi (Sırasıyla $p=0,013$ ve $p<0,0001$) (Şekil 13) (Tablo 9).

Kreatinin Klirens Düzeyindeki Değişim



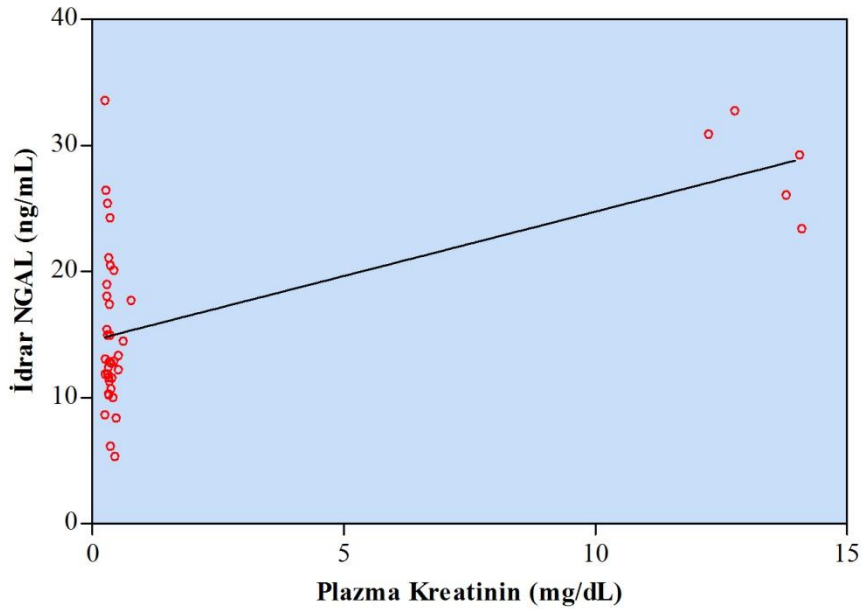
Şekil 13: Obstrüksiyon sonrası kreatinin klirens düzeylerindeki değişim.

Tablo 9: Grupların obstrüksiyon öncesi ve sonrası kreatinin klirens düzeylerindeki değişim.

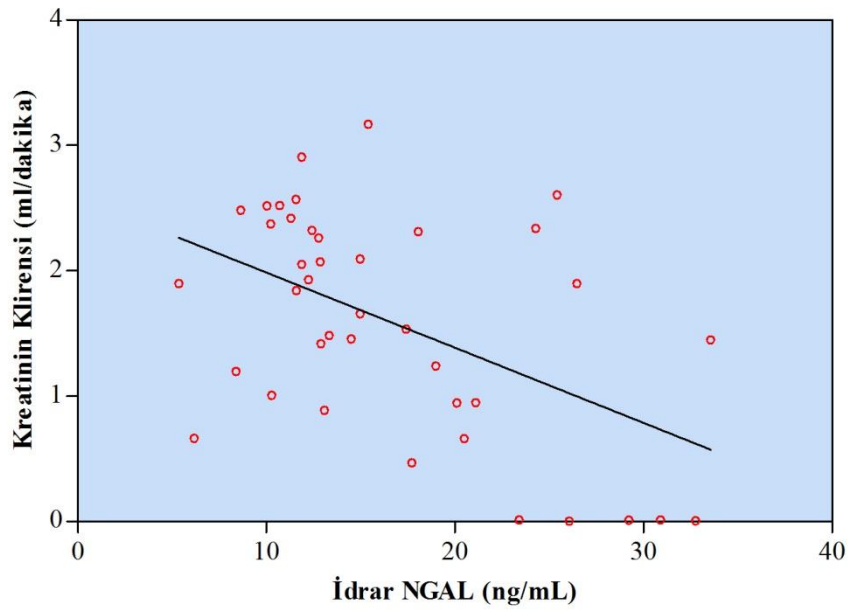
	Kreatinin Klirensi (ml/dakika)				p
	Obstrüksiyon Öncesi		Obstrüksiyon Sonrası		
	Ortalama±SD	Ortanca±IQR	Ortalama±SD	Ortanca±IQR	
Sham/Kontrol (n=5)	2,23±0,27	2,31±0,51	2,49±0,59	2,37±1,05	0,513*
14. Gün Parsiyel MÇO (n=5)	2,01±0,65	2,34±1,24	1,10±0,58	1,01±1,11	0,055*
28. Gün Parsiyel MÇO (n=5)	1,90±0,46	1,93±0,84	0,94±0,21	0,95±0,32	0,013*
Komplet MÇO (n=5)	2,06±0,37	2,09±0,68	0,01±0,01	0,01±0,01	<0,0001*
p	0,715**		<0,0001**		

*Paired T Test, **ANOVA

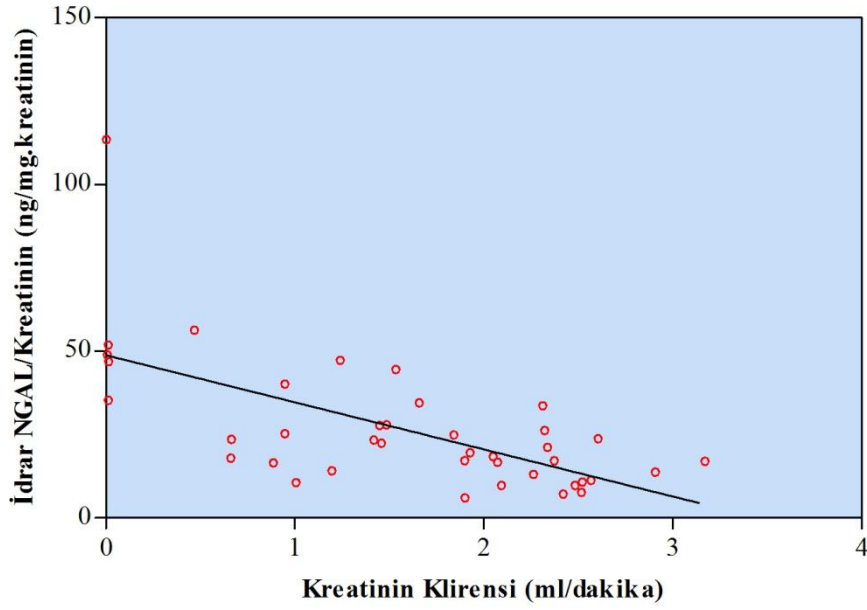
Plazma kreatinin ve kreatinin klirens değerleri ile idrar NGAL ve idrar NGAL/Kreatinin değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; idrar NGAL düzeyi ile plazma kreatinin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken (Spearman $r=0,110$; $p=0,499$), idrar NGAL düzeyi ile kreatinin klirens düzeyi arasında (Spearman $r=-0,445$; $p=0,004$) ve idrar NGAL/Kreatinin düzeyi ile kreatinin klirens düzeyi arasında (Spearman $r=-0,627$; $p<0,001$) anlamlı ilişki olduğu tespit edildi (şekil 14-16).



şekil 14: Plazma kreatinin ile idrar NGAL düzeyleri arasındaki ilişki.

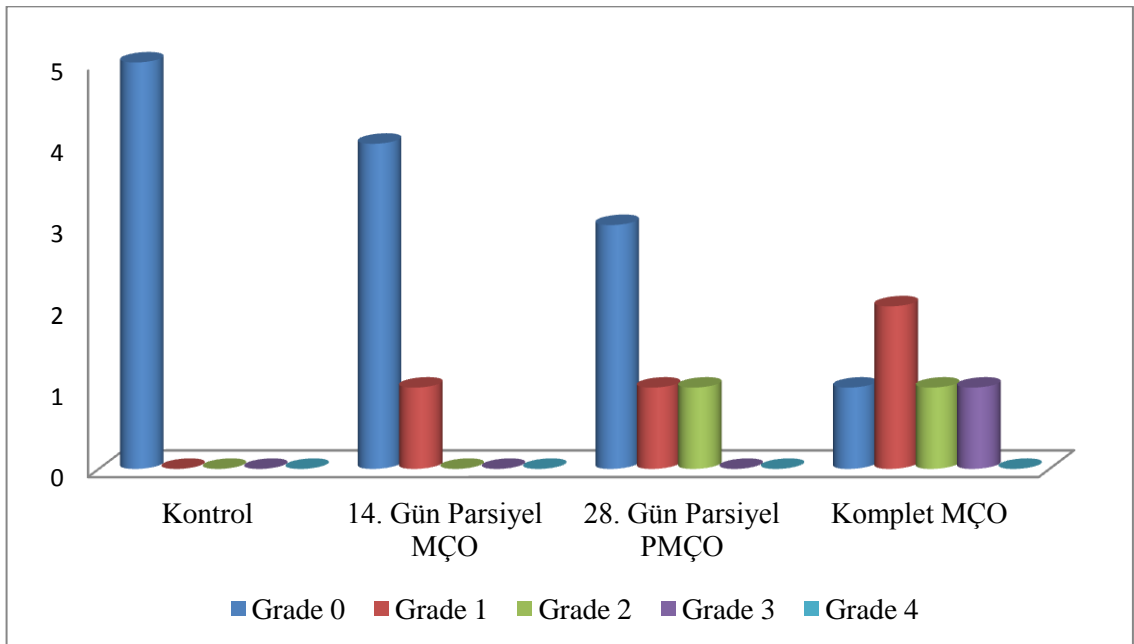


şekil 15: İdrar NGAL ile kreatinin klirensi düzeyleri arasındaki ilişki.

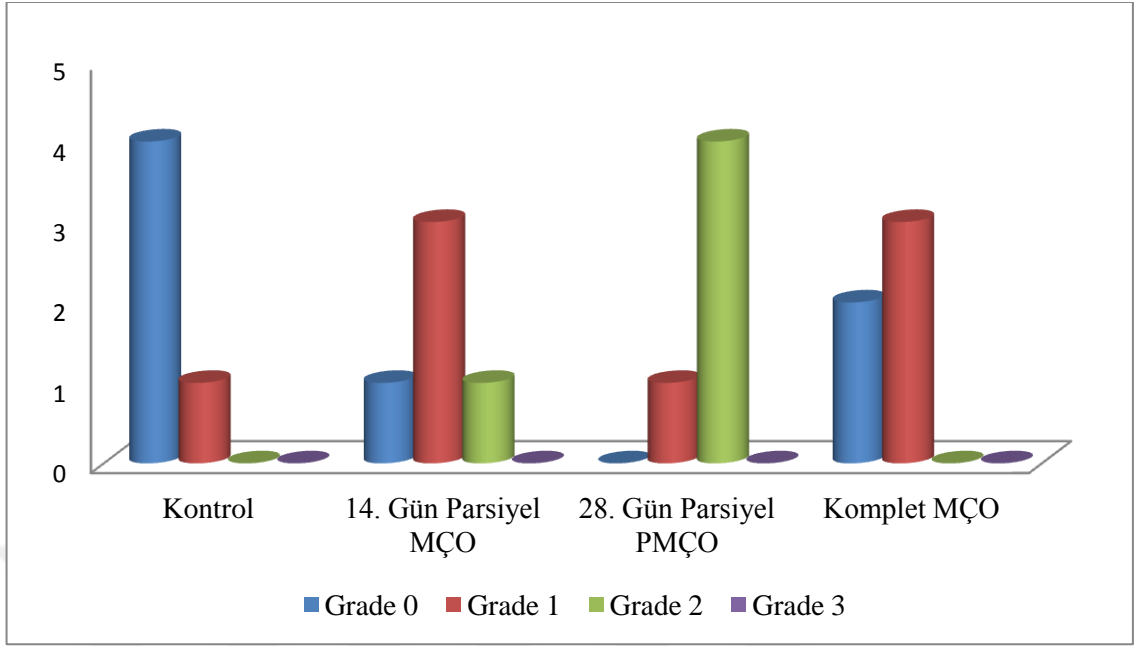


Şekil 16: Keatinin klirensi ile idrar NGAL/Kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki.

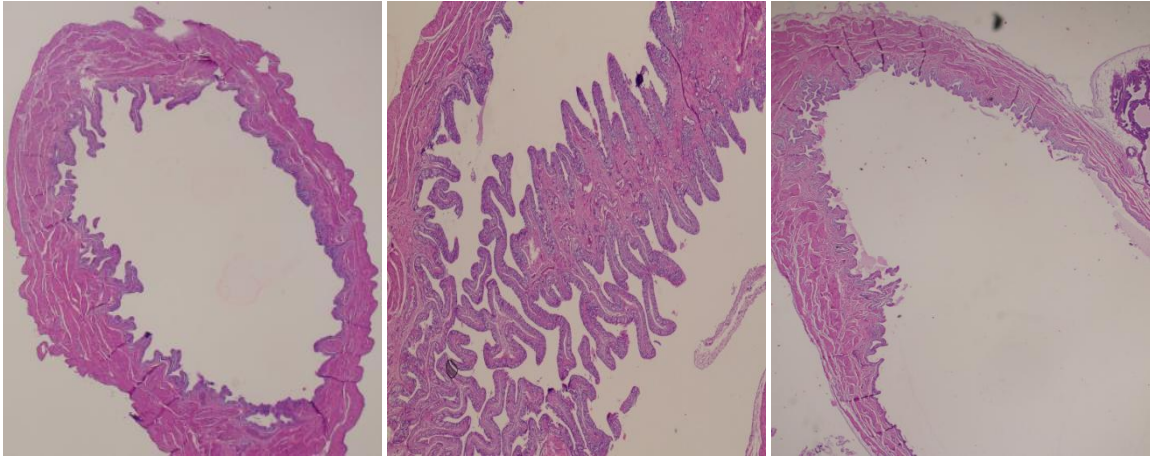
Histopatolojik değerlendirmeye alınan böbrek dokuları tübül hasarı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,376$), obstrüksiyon süresi ile mesane dokusundaki fibrozis artışı arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p=0,016$) (Şekil 17,18) (Resim 2,3).



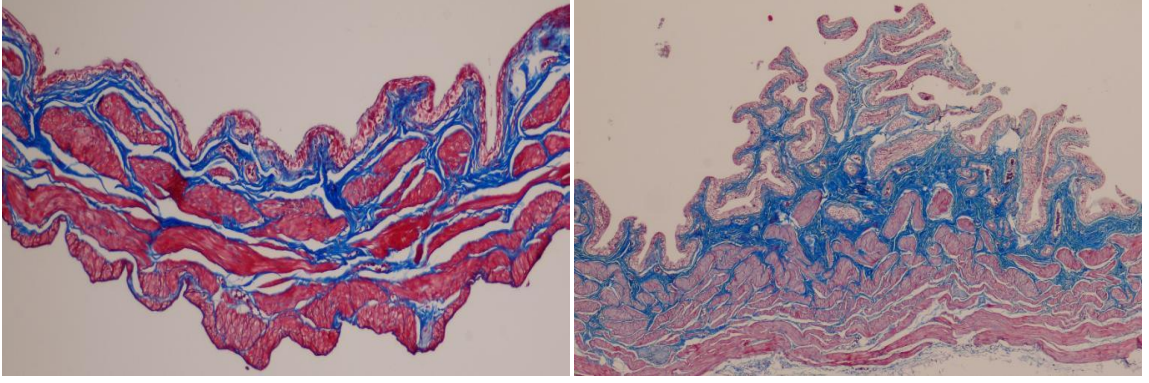
Şekil 17: Grupların renal hasar açısından dağılımı.



Şekil 18: Grupların mesane dokusundaki fibrozis artışı açısından dağılımı.



Resim 2: a. 14. gün parsiyel obstrüksiyon, lümeni kısmen genişlemiş mesane görünümü (H&E x100). b. 28. gün parsiyel obstrüksiyon, lümeni kısmen genişlemiş mesane görünümü (H&E x100). c. Komplet obstrüksiyon, lümeni genişlemiş mesane görünümü (H&E x100).



Resim 3: **a.** 14. gün parsiyel obstrüksiyon, lümeni kısmen genişlemiş ve mesane duvarında hafif derecede fibröz bağ dokusu artışı (Masson-trichrome x400). **b.** 28. gün parsiyel obstrüksiyon, lümeni kısmen genişlemiş ve mesane duvarında orta derecede fibröz bağ dokusu artışı (Masson-trichrome x400).

5.TARTIŞMA

Mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO), güncel üroloji pratiğinde sık rastlanan bir klinik durumdur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) sık görülen MÇO nedeni olmakla birlikte, mesane boynu fibrozisi, üretral darlık, üretral valv, detrüsr-sfinkter dissinerjisi ve ürogenital kanserler diğer etiyolojik faktörlerdir (68). Obstrüksiyonun derecesi ve süresine bağlı olarak mesane ve devamında üst üriner sistemde basınç artışına bağlı bir seri değişiklik meydana gelir. Öncelikle bu obstrüksiyonu aşmaya yönelik yeterli itici gücü üretebilmek amacıyla mesane düz kas hipertrofisi ve takiben mesane kan akımında azalma ve hipoksi gelişir. İlerleyen dönemde mesanede fibrozis artışı ve mesane kontraktilesindeki azalmaya bağlı olarak post miksiyonel rezidüel idrarda artış başlar. Sonrasında ise üst üriner sistemde genişleme ve artan intrarenal basınçla birlikte glomerüler akım hızında azalma olur. Üst üriner sistemdeki uzun süreli bu hasar böbrek fonksiyonlarının bozulmasına, akut veya kronik renal yetmezliğin oluşmasına neden olur (19).

Özellikle üroloji pratiğindeki BPH, üretral darlık gibi kronik obstrüksiyon modellerinde renal kolik vb. üst üriner sisteme ait spesifik semptomlar olmadığından oluşmakta olan renal hasarı belirlemek mümkün olmamaktadır. Güncel üroloji ve nefroloji pratiğinde serum kreatinin ve BUN değerleri üzerinden renal fonksiyon takibi amaçlansa da bu parametrelerin renal hasarın erken döneminde yararı yoktur. Halbuki gerek akut gerekse kronik böbrek yetmezliğinin erken döneminde henüz bu değerler artmadan yapılacak medikal veya cerrahi müdahaleler böbrek hasarını engelleyerek prognoza anlamlı bir katkı sağlayabilecektir.

Peki, serum kreatinin değerini özellikle akut böbrek yetmezliğinde yeterince güvenilir bir parametre olmaktan alıkoyan sebepler nelerdir. Öncelikle serum kreatinin değeri kişiSEL bazda yaşi, cinsiyet, kas kütlesi, kas metabolizması, kullanılan medikasyonlar ve hidrasyon durumu ile ilişiKili olarak farklılık gösterir. Daha da önemlisi kreatinin değeri, böbrek fonksiyon kaybı belli bir düzeyi aşimadan değişimez. Kreatinin ve yan sıra renal kaynaklı diğer maddelerin (Yüksek moleküle ağırlıklı protein ve tübüler proteinler) ve elektrolitlerin (Fraksiyone sodyum) atılımı da benzer şekilde renal hasarı erken dönemde işiaret etmede yeterli değildir. Bu durum klinik anlamda kullanışlı, non invaziv bir belirtein gerekliliğini vurgulamaktadır.

Organa spesifik patolojinin erken tanınmasını sağlayan belirteçlerin önemi, özellikle akut myokard infarktüsü ve akut böbrek hasarına bağlı mortalitenin kıyaslandığı çalışmalarda belirgindir. Akut myokard infarktüsünde sadece kreatinin kinaz (CK) enziminin kullanıldığı dönemlerde mortalite oldukça yüksek iken erken biyobelirteçlerin (CK-MB, troponin, myoglobin, BNP) rutin kullanıma girmesi sayesinde mortalitede önemli oranda azalma ve tedavi yaklaşımlarında önemli gelişime sağlanmıştır (69).

Böbrekte oluşan hızlı fonksiyon kaybının saptanma zamanı ile mortalite gelişimi arasında anlamlı paralellik olması ve mevcut biyokimyasal parametrelerin erken tanı ve derecelendirmedeki yetersizliklerinden yola çıkararak yeni belirteçlere olan ihtiyaç ve araştırmalar artmıştır. Bu bağlamda son 10 yıl içinde NGAL günlük klinik kullanım açısından gelecek vadeden bir belirteç olarak dikkat çekmektedir.

İn vitro olarak; arındırılmış NGAL'ın sıçan metanefrik mezenşiminden elde edilen epitelyal progenitor hücrelere verilmesi ile belirgin bir epitelyal diferansiasyon gzlenmişi ve nefron şekil formasyonunda rol alan glomerüler, proksimal ve distal tübüler hücreSEL yüzey belirteçlerinin ekspresyonunun arttığı gsterilmişiştir. Aynı zamanda NGAL'ın erişiKIN böbrek hücreleri üzerinde belirgin bir diferensiasyon ve proliferasyon etkisi gsterilmişiştir.

NGAL'ın renal hasarı erken dönemde göstermesi ile ilgili çalışmalar ilk olarak böbrek yetmezlik durumunun sık eşiKlik ettiği prerenal, iskemik patoloji durumlarında ele alınmıştır. Mishra ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları rat çalışmalarında akut unilaterale ve bilateral renal iskemi oluşturulan rat çalışmasında elde edilen ilk bulgular oldukça ilgi çekicidir. Bulgularda postiskemik erken dönemde NGAL mRNA'sında ve proksimal tübül hücrelerinde NGAL protein ekspresyonunda anlamlı artış saptanırken 2 saat içinde NGAL fare idrarında belirgin hale gelmişiştir. Çalışmada serum kreatinin düzeyi ilk 24 saatte normal bulunmuşi ancak idrar NGAL düzeyinin renal iskemi dozu ve süresi ile orantılı

olarak saatler içerisinde arttığı belirlenmiştir. Bu önemli bulguları onaylamak için yapılan insan hücre kültürü çalışmalarında ATP'nin azaltıldığı hafif iskemi durumunda bile proksimal tübül hücrelerinde hafif iskeminin erken dönemlerinden itibaren NGAL mRNA ve takibinde NGAL proteini ekspresyon artışı saptanmıştır (70). Aynı grubun kalp cerrahisi geçiren pediatrik hastalarda yaptıkları ardışık idrar ve serum NGAL ölçümlerinde, hastaların %20'sinde ameliyat sonrası 24-72 saat içinde serum kreatinin artışından çok önce ilk 2 saat içinde NGAL artışı ile akut böbrek hasarının belirlenebileceği gösterilmiştir (71).

Haase ve ark.'nın 19 çalışmayı ele aldığı kapsamlı bir metaanalizde KPB (Kardiyopulmoner bypass) cerrahisi geçirmiş hastaların serum/plazma ve idrar NGAL düzeyleri, hasardan 6 saat önce ya da ABH tanısından 24-48 saat sonra ölçülmüş ve sonuçta idrar ve serum NGAL seviyelerinin bu cerrahiye bağlı iskemik ABH'nin erken tanısında ve prognozu öngörmede yararlı olduğu görülmüştür (72). Benzer şekilde Bennett ve ark. pediatrik kalp cerrahisi uygulanan ve ABH gelişen hastalarda idrar NGAL seviyelerinin anlamlı miktarlarda yükseldiğini tespit etmiş ve idrar NGAL seviyesinin renal hasarı göstermede önemli bir biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir (73).

Perry ve ark.'nın 879 hastalık çalışmalarında ise KPB sonrası plazma NGAL seviyesi ile renal hasar arasındaki korelasyon incelenmiş, ABH gelişen 67 (%8,6) hastada plazma NGAL seviyesindeki artışın, gelişmeyen gruba göre daha yüksek olmakla beraber; duyarlılığının düşük olduğunu ve tek başına plazma NGAL seviyesinin renal hasarın erken belirteci olarak yeterli olamayacağı ileri sürülmüştür (74). McIlroy ve ark. yaptıkları çalışmada ise idrar NGAL seviyesi ile renal hasar ilişkisinin lineer olmadığını, NGAL seviyesinin renal hasarda arttığını ancak renal hasarın derecesini tespit etmede duyarlılığının az olduğunu; GFR ≥ 60 ml/dakika olduğunda üriner NGAL sonuçlarının anlamlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (75)

NGAL'in intrinsik kaynaklı renal hasar durumlarında arttığını gösteren önemli çalışmalar mevcuttur. Ülkemizden Laçın ve ark.'nın çalışmasında kontrast madde ile ilişkili akut böbrek hasarında, kreatinin düzeyi bazal değerine göre %50 oranında yükselen hastalarda ilk iki saat içinde idrar NGAL 100 kat, serum NGAL ise 10 kat yükselmiş olarak saptanmıştır (76). Benzer şekilde gerek BT çekilen hastaya kontrast madde verilirken, 4. saatlerde serum NGAL seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir (77).

Çeşitli klinik çalışmalarda idrar ve serum NGAL'nin farklı hastalık süreçlerinde ABH'yı tespit etmede duyarlı, spesifik ve prediktif bir erken belirteç olduğu gösterilmiştir.

Lavery ve ark. (78) 20 prematüre bebeği değerlendirdikleri ve bazal idrar NGAL düzeylerine baktıkları çalışmalarında idrar NGAL seviyelerinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ters orantılı olduğunu ve ilk günlerde yüksek seviyede olan NGAL değerlerinin olasılıkla böbrek gelişmesine bağlı olarak 14. günden sonra azaldığını bildirmişlerdir. Sarafidis ve ark. (79) asfiktik ve ABH gelişen yenidoğanlarda yaptıkları çalışmalarında hem serum hem de idrar NGAL'in ABH'yı tanımlamada duyarlı ve erken bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Krawczeski ve ark. (80) KPB cerrahisi sonrasında ABH gelişimini değerlendirdikleri çalışmalarında hem serum hem de idrar NGAL'in ABH'yı tanımlamada erken bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir.

Ülkemizden Elmas ve ark. (81) yaptıkları bir çalışmada prematürelere idrar NGAL düzeyinin böbrek hasarının erken tanı ve izleminde kullanılabilecek duyarlı, hassas ve non-invaziv bir parametre olduğunu bildirmişlerdir.

Literatüre bakıldığında üriner NGAL düzeylerinin postrenal sebeplere bağlı olarak değiştiğini gösteren anahtar çalışmalar mevcut olsa da bunlar genellikle üst üriner sistem obstrüksiyonu vakalarında çalışılmıştır. Bu vakaların tamamı UPJ (Üreteropelvik bileşke) darlığı olan çocuklarda yapılmıştır.

Wasilewska ve ark.'nın prospektif vaka kontrollü çalışmasında, UPJ darlığı olan çocuklarda idrarda NGAL'in kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve başarılı cerrahi sonrası bu değerlerin anlamlı olarak düşmekle birlikte yine de kontrollere göre yüksek seviyede kaldığı belirlenmiştir (82). Cost ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tek taraflı UPJ stenozu olan çocuklarda peroperatif alınan mesane ve etkilenen taraftaki renal pelvis idrar NGAL düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve etkilenen böbreğin split fonksiyonu ile ters orantılı olarak arttığı görülmüştür (83). Gerber ve ark. ise üreteropelvik bileşke darlıklı hastalarda üriner NGAL düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı fark içermediğini gözlemlemiştir (84).

Yaptığımız çalışmada idrar NGAL düzeylerine bakıldığında obstrüksiyon öncesi gruplarda anlamlı fark saptanmamış ($p=0,647$) olmakla beraber, obstrüksiyon sonrası idrar NGAL düzeyleri arasında yapılan analizde anlamlı fark saptanmış olup, bu komplet obstrüksiyon grubundan kaynaklandığı gösterilmiştir ($p=0,010$). Kontrol grubu ve 14. gün gruplarında başlangıç idrar NGAL düzeyi ile obstrüksiyon sonrası NGAL düzeyi arasında anlamlı fark gözlenmemişken, 28. gün grubunda ise başlangıç düzeyi ile obstrüksiyon sonrası düzey arasında idrar NGAL düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir ($p=0,007$). 28. gün grubunda plazma kreatinin düzeylerinde anlamlı artış gözlenmezken, idrar NGAL düzeylerinde anlamlı artışın saptanmış olması dikkat çekicidir. Komplet obstrüksiyon

grubunda da başlangıç ile obstrüksiyon sonrası anlamlı artış kaydedilmiştir ($p=0,003$). Literatüre bakıldığında üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olan çocuklarda üriner NGAL düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bu durumun kronik hastalık riski ile ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (83,85). Gerber ve ark. üreteropelvik bileşke darlıklı hastalarda yaptıkları çalışmada üriner NGAL düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık göstermediğini saptamıştır (84). Urbschat ve ark. ise yaptıkları çalışmada serum ve üriner NGAL düzeylerinin postrenal akut böbrek hasarında arttığını bildirmişlerdir (86). Çalışmamızdaki bulgular eşliğinde, üriner NGAL düzeyi ile obstrüksiyon ve hatta obstrüksiyon süresi ve miktarı arasında anlamlı ilişki olduğunu belirledik.

Literatüre baktığımızda özellikle böbrek hasarını erken dönemde belirlemeye yönelik NGAL düzeyleri ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte güncel üroloji pratiğinin önemli bir klinik sorunu olan mesane çıkım obstrüksiyonu konusunda NGAL'in rolü belirsizdir. Deneysel bir rat çalışma modeli ile çalışmamız bu konuda yapılan öncül bir çalışmadır. Gerek parsiyel, gerekse tam MÇO modeli oluşturulan ve NGAL değerlerinin zamana bağlı değişiminin değerlendirildiği çalışmamızda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Öncelikle çalışmamızda obstrüksiyon öncesinde bakılan plazma kreatinin düzeylerinde 4 grup arasında başlangıç düzeyinde anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,191$). Obstrüksiyon sonrası bakılan plazma kreatininleri başlangıç düzeyiyle karşılaştırıldığında grupların kendi içerisinde anlamlı artış gözlemlenmemesine rağmen kontrol grubu ile tam obstrüksiyon arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0,011$). Kreatinin klirensine bakıldığında ise grupların başlangıç değerleri benzer iken oluşturulan obstrüksiyon modeli ve süresi ile ilişkili olarak kreatinin klirens değerlerinde anlamlı farklılıklar görülmüştür. Bulgularımız öncelikle obstrüksiyonun derecesi, ardından da süresinin sırasıyla bununla ters ilişkili olduğunu kararlı bir biçimde ortaya koymaktadır. Grupların kendi içinde yapılan değerlendirmelerinde kontrol ve 14. gün obstrüksiyon gruplarında kreatinin klirensinde düşüş gözlenmezken, 28. gün ve komplet obstrüksiyon grubunda ciddi düşüş gözlenmektedir.

Obstrüksiyonun idrar NGAL seviyeleri üzerine yaptığı etki incelendiğinde, uzun süreli (28 gün) parsiyel ve tam MÇO oluşturulan gruplarda anlamlı idrar NGAL artışı olduğu gözlenmiştir (Sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,003$). Bu durum özellikle kreatinin klirensi ile eşzamanlı ve ona paralel olarak gerçekleşmiş olup, bu iki değişkenin ilişkisini ortaya koyması açısından değerlidir.

Histopatolojik incelemede obstrüksiyon süresi ile mesane dokusundaki fibrozis artışı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Yine beklendiği şekilde MÇO'nun derecesi ve süresi ile ilişkili olarak süre ve obstrüksiyon derecesi arttıkça hasarın derecesinin arttığı, özellikle tam MÇO modelinde kısa süre içinde yaygın ve ağır renal hasarın olduğu gözlemlendi.

Bu önemli bulgularla birlikte çalışmamızı etkileyen önemli kısıtlılıkları görmezden gelemeyiz. Öncelikle denek grubunun kısıtlı kalması istatistiksel değerlendirmenin gücünü azaltmaktadır. Söz konusu denek grubunda mesane ve böbreğe yönelik histopatolojik bulgular elde edilmekle birlikte bu bulguların eşzamanlı ürodinamik parametrelerle eşleştirilememesi bu moleküler bulguların biyofiziksel çıkarımlarını kısıtlamaktadır. Benzer şekilde eş zamanlı olarak sistatin-c, KIM-1, IP-10, IL-8, MCP-1 gibi diğer erken belirteçlerle karşılaştırılmaması çalışmamızın bir diğer eksik yönüdür.

Bu eksikliklere rağmen özellikle prerenal, intrinsik renal kökenli renal hasar durumlarındaki erken prediktif ve prognostik rolü kapsamlı olarak tanımlanmış olan NGAL'in alt üriner sistem obstrüksiyon modelindeki rolünü işaret etmesi açısından çalışmamız oldukça değerli ve öncül bir rolü olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız üriner NGAL düzeyinin böbrek hasarına yönelik erken bir belirteç olarak mesane çıkım obstrüksiyonunda kullanılabileceği konusunda anlamlı bulguları işaret etmektedir. Bu deneysel çalışmanın gelecekte obstrüktif tipte alt üriner sistem şikayetleri olan hastalarda yapılacak klinik çalışmalar ile desteklenmesi, NGAL'in renal hasar tehdidi altında olan bu geniş hasta grubunu değerlendirme ve yönetmedeki rolü konusunda önemli bilgiler sağlayacaktır.

6.SONUÇLAR

Üriner NGAL ölçümü, üst üriner sistem hasarı oluşturarak böbrek yetmezliğine sebep olabilen ve yaş ile sıklığında artış gözlenen parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonunda, mevcut tanı yöntemlerine kıyasla erken dönemde böbrek fonksiyon bozukluğunun tespit edilebilmesinde ve böylelikle tedavi ve takip kararı vermede ümit vadetmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Arellano-Buendía AS, García-Arroyo FE, Cristóbal-García M, Loredó-Mendoza ML, Tapia-Rodríguez E, Sánchez-Lozada LG, Osorio-Alonso H. Urinary Excretion of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Diabetic Rats *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:961326.
2. Cost NG¹, Noh PH, Devarajan P, Ivancic V, Reddy PP, Minevich E, Bennett M, Haffner C, Schulte M, DeFoor WR Jr. Urinary NGAL levels correlate with differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction undergoing pyeloplasty. *J Urol*. 2013;190(4 Suppl):1462-7.
3. Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev M, Perner A. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients *Crit Care*. 2013;17(2):211.
4. Wasilewska A¹, Taranta-Janusz K, Dębek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):579-86.
5. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2534-43.
6. Hinman FJ. Development of the kidney, ureter and adrenal gland. In: Hinman FJ(eds). *Atlas of urosurgical anatomy*. WB Saunders Company, Philadelphia 1996;235-254.

7. Redman JF. Anatomy of genitouriner system. in: Gillenwater JY (eds). Adult and pediatric urology. Mosby Year Book Inc., St.L ouis 1991;1-631.
8. Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the kidney. In: Brenner BM(eds). The Kidney. WB Saunders Company, Phiadelphia 1996;3-72.
9. Guyton AC, Hall JE: Textbook Of Medical Physiology 9. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1996:315-329.
10. Mahon RC, Lehman CD, Manuselis G: Textbook of Diagnostic Microbiology, 3. baskı. Saunders Elsevier, UK 2007:1010-1030.
11. Güner H. Kadın genital sistemi ve pelvik taban anatomisi.Ürojinekoloji 2000;1-10.
12. SnellRichard S.Pelvis Boşluğu Klinik Anatomi 1998:307:312-315.
13. Kris Strohbehn Obs.& Gyn. Cln. of North Am.1998:25:4;638-705.
14. DeLancey JOL,Clin.Obst&Gynecol. 1990:33:2:298-306.
15. Olsen KP,Walter S,Hald T Anterior bladder suspension defects in the female ; radiological classification with urodynamic evaluation.Anatomically corrective operations.Acta Obstet Gynecol 1980:59:535.
16. Tanagho E A, Pugh R C B. The anatomy and function of the ureterovesical junction. Br J Urol, 1963;35:151.
17. Wahle G R, Young G P H, Raz S. Anatomy and pathophysiology of pelvic support. in Raz. S. Ed. Female Urology. 2nd Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:57-72.
18. Wei JT, De Lancey JO. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. Clin Obstet Gynecol. 2004;47(1):3-17.
19. Chancellor MB. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. Campell's Urology (Walsh PC, ed.). 8th ed. Philadelphia, WB Saunders. Vol.2, 2002;829-886.
20. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine. 3th. ed. Woburn: Butterworth- Heinemann, 2001:191-208.
21. Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). Spinal cord medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002

22. Craggs MD, Vaizey CJ. Neurophysiology of the bladder and bowel. Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction. (Fowler CJ, ed.). Boston, ButterworthHeinemann, 1999;19-32.
23. Sarıca K., Renal fizyoloji ve üst üriner sistem obstrüksiyonun patofizyolojisi TÜYK 2004;39-42.
24. Yokoyama H. and Tsuji Y.. Diuretic doppler US in chronic unilateral parsial ureteric obstruction in dogs. BJU International 2002;90:100-104.
25. Kadri A, Nihat A, Yaşar B. Üriner obstrüksiyonlar Temel Üroloji. Üçüncü baskı. 2007;283-303.
26. Küpeli S., Küpeli B. Üriner obstrüksiyonlar. Anafarta K., Göğüş O., A. Nihat, Bedük Y. Temel Üroloji Güneş Kitabevi 1998;270-294.
27. Erduran D., Üst sistemin ekstrensek ve intrinsek obstrüksiyonları TÜYK 2004;43-46.
28. Hashimoto K, Oyama T, Sugiyama T, et al. Neuronal excitation in the ventral tegmental area modulates the micturition reex mediated via the dopamine D1 and D2 receptors in rats. J Pharmacol Sci 92:143, 2003
29. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132(3):474-9.
30. Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: A randomized, controlled trial in patients with benign prostatic "obstruction" (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. Br J Urol 1995;76:325-36.
31. Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, et al. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 1997;49:839-45.
32. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992;148:1549-57.
33. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomized clinical trials. Urology 1996;48:398-405.
34. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. Experimental gerontology 2005;40:121-128.
35. Li PK, Burdmann EA, Mehta RL. World Kidney Day Steering Committee 2013. Acute kidney injury: global health alert. Transplantation 201;95:653-7.

36. Fortenberry JD, Paden ML, Goldstein SL. Acute kidney injury in children: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:669-88.
37. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:193-207.
38. Schiff H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther* 2012;16:199-207
39. Swan SK. The search continues-an ideal marker of GFR. *Clin Chem* 43 No:6, 1997.
40. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical chemistry*. Saunders Company, Turkesi. Palme Yayıncılık. 2005.
41. İlicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S. İç Hastalıkları 2. Baskı Güneş Kitabevi 2003.
42. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*. Hekimler Yayın Birliği. 4.baskı 2007.
43. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 1996;318(Pt 1):1-14.
44. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997;45(1):17-23.
45. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(1): 141-50.
46. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001;276(40):37258-65.
47. Liu Q, Ryon J, Nilsen-Hamilton M. Uterocalin: a mouse acute phase protein expressed in the uterus around birth. *Mol Reprod Dev* 1997;46(4):507-14.
48. Stoesz SP, Gould MN. Overexpression of neu-related lipocalin (NRL) in neu-initiated but not ras or chemically initiated rat mammary carcinomas. *Oncogene* 1995;11(11):2233-41.
49. Triebel S, Bläser J, Reinke H, Tschesche H. A 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992;314(3):386-8.

- 50.** Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45:17-23.
- 51.** Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:442-9.
- 52.** Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care. *Kidney Int* 2010;77:755-7.
- 53.** Kümpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14:9.
- 54.** Xu SY, Carlson M, Engström A, Garcia R, Peterson CG, Venge P. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:365-76.
- 55.** Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993;268:10425-32.
- 56.** Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:79-82.
- 57.** Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, Shintani A, Moons KG, Wickersham N, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1823-32.
- 58.** Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Int Care Med* 2009;36:444-51.
- 59.** Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care* 2010;25:176.
- 60.** Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24.

61. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51:335-51.
62. Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010;36:133-40.
63. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med* 2010;56:52-9.
64. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:246-55.
65. Devarajan P. Biomarkers for the Early Detection of Acute Kidney Injury. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:194-200.
66. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, et al. Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:101-8.
67. Melman A, Tar M, Boczko J, Christ G, Leung AC, Zhao W, Russell RG. Evaluation of two techniques of partial urethral obstruction in the male rat model of bladder outlet obstruction. *Urology* 2005;66(5):1127-33.
68. Wein A. J, Levin R. M. and Barrett D. M: Voiding function: relevant anatomy, physiology, and pharmacology. In: *Adult and Pediatric Urology*. Edited by J. Y. Gillenwater J. T, Grayhack S. S, Howards and Duckett J. W. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc. 1992; pp. 933-999.
69. Malyszko J. Biomarkers of Acute Kidney Injury in Different Clinical Settings: A Time to Change the Paradigm. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(5):368-82.
70. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K at al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003;14:2534-43.
71. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8. 26.

- 72.** Michael Haase, MD. , Rinaldo Bellomo, M., Prasad Devarajan, MD, Peter Schlattmann, MD, MSc, Anja Haase-Fielitz, PharmD. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. Volume 54, Issue 6, December 2009, Pages 1012-1024.
- 73.** Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F at al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 665-673, 2008.
- 74.** Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu K-Y, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Postoperative Kidney Injury in Adult Cardiac Surgical Patients. *Anesthesia and analgesia*. 2010;110(6):1541-1547
- 75.** McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:211-9.
- 76.** Laçın Ş, Köse M, Akpınar TS, Kayacan MS. The Role of NGAL in the Early Detection of Contrast Media Induced Nephropathy. *İç Hastalıkları dergisi* 2013;20;91-5.
- 77.** Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:2089-95.
- 78.** Lavery A.P., Meizen-Derr J.K., Anderson E., et al. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatr Res*. 2008;64:423-428
- 79.** Sarafidis K, Tsepkentzi E, Agakidou E, et al. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr Nephrol*.2012;27:1575–1582.
- 80.** Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr*. 2011;158:1009-1015.
- 81.** Elmas AT, Tabel Y, Karadağ A, Özdemir R, Otlu G. Preterm yenidoğanlarda akut böbrek hasarı risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve yeni idrar belirteçleri ile erken dönemde tanınması. İnönü Üniversitesi, Malatya. 8. UÇNK, Antalya-2014.
- 82.** Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011;26:579-86.

- 83.** Cost NG, Noh PH, Devarajan P, Ivancic V, Reddy PP, Minevich E, et al. Urinary NGAL levels correlate with differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction undergoing pyeloplasty. *J Urol* 2013;190:1462-7.
- 84.** Gerber C, Harel M, Lynch ML, Herbst KW, Ferrer FA, Shapiro LH, Proximal tubule proteins are significantly elevated in bladder urine of patients with ureteropelvic junction obstruction and may represent novel biomarkers: A pilot study, *Journal of Pediatric Urology* 2016;12(2):120.e1-7.
- 85.** Liu KD, Yang W, Anderson AH, Feldman HI, Demirjian S, Hamano T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels do not improve risk prediction of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:909-14.
- 86.** Anja Urbschat, Stefan Gauer, Patrick Paulus, Manuel Reissig, Christine Weipert, Elizabeth Ramos-Lopez, Serum and urinary NGAL but not KIM-1 raises in human postrenal AKI. *Eur J Clin Invest* 2014;44(7):652-659.