

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞI İLE NİTROZATİF
STRES ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.İbrahim Halil ALBAYRAK

DANIŞMAN

Doç. Dr. İsmail YAĞMUR

ŞANLIURA

2023

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞI İLE NİTROZATİF STRES
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Halil ALBAYRAK

DANIŞMAN

Doç Dr. İsmail YAĞMUR

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2023

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve deneyimleri ile bana rehberlik eden ve desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. İsmail YAĞMUR 'a, Üroloji Ana Bilim Dalı başkanımız değerli hocam Doç. Dr. Bülent KATI' ya, tezimin hazırlanmasında emeğini ve desteklerini esirgemeyen Fizyoloji bölümünden hocam Doç. Dr. Hakim ÇELİK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi beceri ve deneyimlerini aktaran, her daim yardımlarını esirgemeyen manevi desteklerini her zaman hissettiğim kıymetli hocalarım; Dekanımız Prof. Dr. Halil Çiftçi' ye, değerli bölüm hocalarımdan Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT' e ve Doç. Dr. Mehmet DEMİR'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım uzman olmuş ve halen asistan olan doktor arkadaşlarıma, hemşire, tıbbi sekreter ve personellere ve de hastanemizin tüm kıymetli çalışanlarına teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Beni bu günlere getiren, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, çok sevdiğim annem Bedriye, babam Mehmet, kardeşlerim Meliha, Sait ve Yüsraya, Tanıştığım andan itibaren her an yanımda olan hayat arkadaşım, can yoldaşım eşim Nihal'e ve son olarak bitmek bilmeyen enerjisi ile tüm yorgunluğumu unutturan oğlum Mehmet Eren'e Sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. İbrahim Halil ALBAYRAK

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Üreter ve Toplayıcı Sistem	2
2.1.1. Anatomi	2
2.1.2. Embriyoloji	3
2.1.3. Histoloji	4
2.1.4. Fizyoloji	4
2.2. Üreteropelvik Bileşke Darlığı	4
2.2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji	4
2.2.2. Histopatoloji	5
2.2.3. ÜPBD Patafizyolojisi	5
2.2.4. Klinik Belirtiler	6
2.2.5. Tanı Yöntemleri	6
2.2.5.1. Ultrasonografi	6
2.2.5.2. İntravenöz Pyelografi	7
2.2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi	8
2.2.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	8
2.2.5.5. Diüretik Renografi	9
2.2.6. Biyokimyasal Belirteçler	10
2.2.7. Tedavi Yaklaşımları	10
2.3. Nitrozatif Stres	12
2.3.1. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	12
2.3.2. Nitrik Oksit	13
2.3.3. Nitrik Oksit Sentaz	14
2.3.4. Peroksinitrit	14

2.3.5. Nitrotirozin	15
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	16
3.1. Gereçler	16
3.2. Yöntem	16
3.3. İstatistiksel Analiz	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ	28
7. KAYNAKLAR	29
8. EKLER	36
Ek-1 Etik Kurul Kararı	36
Ek-2: Turnitin Raporu	37

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri ve labarotuvuar sonuçları	19
Tablo-2: Serumdaki NO, NOS ve Peroksinitrit sonuçlarıyla AP Çap, Hidronefroz Grade, MAG3 Sintigrafi ve Parankim Kalınlığı arasındaki ilişki	21
Tablo-3: Cerrahi müdahale gerekliliği olan ve olmayan hastaların demografik verileri ve labarotuvuar sonuçları	22



Şekil-1: Bbbrek Toplayıcı Sistem	2
Şekil-2: İVP' de ÜPBD Görüntüsü	8
Şekil-3: MR Ürografi' de ÜPBD Görüntüsü	9
Şekil-4: Pyeloplasti Tekniği	11



Grafik-1: Hasta ve kontrol grubunda NO seviyeleri	19
Grafik-2: Hasta ve kontrol grubunda NOS seviyeleri	20
Grafik-3: Hasta ve kontrol grubunda peroksinitrit seviyeleri	20
Grafik-4: Cerrahi müdahale gerekliliği olan ve olmayan hastaların NO değerleri	22
Grafik-5: Cerrahi müdahale gerekliliği olan ve olmayan hastaların NOS seviyeleri	23
Grafik-6: Cerrahi müdahale gerekliliği olan ve olmayan hastaların peroksinitrit seviyeleri	23



SİMGELER ve KISALTMALAR

ÜPBD	: Üretero-Pelvik Bileşke Darlığı
USG	: Ultrasonografi
HN	: Hidronefroz
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
NO	: Nitrik Oksit
NS	: Nitrozatif Stres
ÜPB	: Üretero-Pelvik Bileşke
ORI	: Oksijen Rezerv İndeksi
VUR	: Vezikoüretal Reflü
Dİ	: Direnç İndeksi
İVP	: İntravenöz Pyelografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
MAG3	: Merkaptasetiltriglisin
T1/2	: Yarılanma Süresi
LP	: Laparoskopik Pyeloplasti
OP	: Açık Pyeloplasti
RALP	: Robotik Yardımlı Laparoskopik Pyeloplasti
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
3-NT	: 3-nitrotirozin
SFU	: Society for Fetal Urology
ONOO⁻	: Peroksinitrit
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri

ÖZET

Üreteropelvik Bileşke Darlığı ile Nitrozatif Stres Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Dr. İbrahim Halil ALBAYRAK

Üroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi

Amaç: Üreteropelvik bileşke darlığı (ÜPBD), pediatrik popülasyonda hidronefrozun en yaygın nedenlerinden biridir. Altta yatan patofizyolojik mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, üreteral obstrüksiyonda nitrik oksit (NO) homeostazının etkilendiği gösterilmiştir. NO organizma için yararlı fizyolojik etkilerin oluşumuna aracılık ederken, fazla üretildiğinde sitotoksik etkilere sahip olan reaktif nitrojen türlerin (RNS) oluşumuyla nitrozatif strese (NS) neden olur. Bu çalışmadaki temel amacımız ÜPBD ile NS belirteçleri olarak bilinen nitrik oksit radikali (NO·), peroksinitrit (ONOO-) ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Ekim 2022 ile Haziran 2023 tarihleri arasında çocuk ürolojisi polikliniğine başvuran ve ÜPBD tanısı alan 50 çocuk hasta ile sağlıklı 50 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubundaki tüm hastalara detaylı anamnez ve fizik muayeneyi takiben rutin olarak biyokimya, tam kan, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, üriner sistem USG, VCUG ve sintigrafi istemleri yapıldı ve sonuçları kayıt altına alındı. Hasta (grup 1) ve kontrol (grup 2) grubundaki tüm bireylerden elde edilen kan serumları -80°C'de saklandı. Çalışma ve kontrol grubu hastaları tamamlandıktan sonra saklanan serumlar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji laboratuvarında çalışıldı. Nitrozatif stres belirteçleri olarak nitrik oksit (NO·), peroksinitrit (ONOO-) ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi serum örneklerinde spektrofotometrik olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Student-T testi, parametreler arasındaki ilişkiyi karşılaştırmada ise Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma veya ortalama (median) olarak verildi. Gruplar arası farklar SPSS 25.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta grubundaki (Grup 1) 50 hastanın 43'ü erkek, 7'si kız olup yaş ortalaması 33,00 (80.25) ay idi. Kontrol grubundaki (Grup 2) 50 hastanın 46'sı erkek 4'ü kız olup yaş ortalaması 45,00 (71,00) ay idi, her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,223$ ve $p=0,525$, sırasıyla). Hasta ve kontrol grupları arasında NO· ve NOS aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.071$ ve $p=0,926$, sırasıyla). Peroksinitrit (ONOO-) seviyesi ise hasta grubunda kontrollere göre daha yüksekti ve

istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,005$).

Sonuç: Nitrozatif stres belirteçleri olan NO ve NOS ile ÜPBD arasında kuvvetli bir ilişki bulunamadı. Fakat, daha güçlü bir nitrozatif stres belirteci olan peroksinitrit ile ÜPBD arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterildi. Parametreler arasındaki farklılıklar bize ÜPBD tanısı alan hastalarda nitrozatif stresin artmış olmasıyla birlikte, NO homeostazının korunması için kompensatuar mekanizmaların da aktiflenebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ilişkinin etkinliğini ve muhtemel mekanizmanın ortaya konulmasını sağlayacak, daha geniş serili ve doku örneklerinin dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hidronefroz, nitrik oksit, nitrik oksit sentaz aktivitesi, nitrozatif stres, peroksinitrit, üretero-pelvik bileşke darlığı

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Ureteropelvic Junction Obstruction and Nitrosative Stress

Dr. İbrahim Halil ALBAYRAK
Specialization Thesis, Department of Urology

Objective: Ureteropelvic junction obstruction (UPJO) is one of the most common causes of hydronephrosis in the pediatric population. The underlying pathophysiological mechanism is still unknown. In recent studies, it has been shown that nitric oxide (NO) homeostasis is affected in ureteral obstruction. While NO mediates the formation of beneficial physiological effects for the organism, it causes nitrosative stress (NS) with the formation of reactive nitrogen species (RNS), which have cytotoxic effects when produced in excess. Our main aim in this study is to investigate whether there is a relationship between UPJO and nitric oxide radical (NO·), peroxynitrite (ONOO-), nitric oxide synthase (NOS) activity, which are known as NS markers.

Materials and Method: Between October 2022 and June 2023, 50 pediatric patients who were admitted to the pediatric urology outpatient clinic and diagnosed with UPJO and 50 healthy children were included in the study. After detailed anamnesis and physical examination, all patients in the patient group routinely requested biochemistry, whole blood, complete urine analysis, urine culture, urinary system USG, VCUG and scintigraphy, and the results were recorded. Blood serum obtained from all individuals in the patient (group 1) and control (group 2) groups were stored at -80°C. After the study and control group patients were completed, the stored serum were studied in the Physiology laboratory of Harran University Faculty of Medicine. Nitric oxide (NO·), peroxynitrite (ONOO-) and nitric oxide synthase (NOS) activity as markers of nitrosative stress were measured spectrophotometrically in serum samples. Student-T test was used to compare patient and control groups, and Pearson Correlation Analysis was used to compare the relationship between parameters. Data are given as mean ± standard deviation or mean (median). Differences between groups were evaluated using the SPSS 25.0 program.

Results: Of the 50 patients included in the study (Group 1), 43 were male and 7 were female, with a mean age of 33.00 (80.25) months. Of the 50 patients in the control group (Group 2), 46 were male and 4 were female, with a mean age of 45.00 (71.00) months. The difference between the two groups in terms of age and gender was not statistically significant ($p=0.223$ and $p= 0.525$,

respectively). There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of NO· and NOS activity (p=0.071 and p=0.926, respectively). Peroxynitrite (ONOO-) level was higher in the patient group than the controls and was statistically significant (p=0.005).

Conclusion: There was no strong correlation between NO and NOS and UPJO. However, there was a strong correlation between peroxynitrite, a stronger nitrosative stress marker, and UPJO. The differences between the parameters suggest that, together with the increased nitrosative stress in patients diagnosed with UPJO, compensatory mechanisms may also be activated to maintain NO homeostasis. However, there is a need for multicenter studies with larger series and tissue samples to reveal the effectiveness of this relationship and the possible mechanism.

Keywords: Hydronephrosis, nitric oxide, nitric oxide synthase activity, nitrosative stress, peroxynitrite, uretero-pelvic junction obstruction

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital üretero-pelvik bileşke darlığı (ÜPBD), böbrek ve idrar yollarının obstrüktif konjenital anomalilerinden biridir ve çocuklarda kronik böbrek hastalığının en sık nedenlerinden biridir (1). Maternal ultrasonografideki (USG) gelişmeler ÜPBD'nin erken saptanmasını kolaylaştırmıştır. Ancak hidronefroz (HN) her zaman obstrüksiyona eşlik etmez. Nükleer tıp çalışmaları obstrüksiyon tanısını doğruladığında cerrahi müdahale başarılı olsa da, bu çalışmalar invazivdir. Ancak, obstrüksiyonun etkilerini değerlendirmek için güvenilir biyobelirteçlerin çok az olması bu alanlardaki ilerlemeyi ciddi şekilde engellemektedir (1).

Reaktif oksijen türleri (ROS), nitrik oksit (NO), çeşitli kemo- ve sitokinler, büyüme faktörleri, prostaglandinler ve eikosanoidler, anjiyotensin-II, obstrüktif nefropatinin ana patojenetik araçlarıdır (2). NO, vasküler tonus, doku perfüzyonu, nörotransmisyon ve inflamasyon süreçlerinin kontrolünü içeren çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahip önemli bir endojen biyolojik modülatördür. Bir rat çalışmasında, konjenital hidronefrozlu sıçanlardan etkilenen böbreklerde iNOS ekspresyonunun down-regülasyonu yoluyla NO'nun sitoprotektif etkisinin kaybolabileceği veya zayıflayabileceği gösterildi (3). Son dönemde manda buzağuları üzerinde, obstrüktif ürolitiazis modellerinde Oksidatif ve nitrozatif dengesizliğin ürolitiazis patogenezinde olası bir rolü olduğunu ortaya koydu (4).

Nitrozatif stresin (NS) doğal kaynağı belirsizdir ve sınırlı sayıda çalışma bildirildiğinden, akut böbrek hasarı, kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom gibi kronik böbrek hastalığında nitrozatif stresin fonksiyonel ilişkisinin aydınlatılması gerekmektedir (5).

Bu araştırmada, ÜPBD tanısı almış olgularda, Nitrozatif stres yanıtının incelenmesi amaçlanmaktadır. Böylece, ÜPBD patolojisinin ve/veya etkilerinin gerçekleşmesinde nitrozatif stresin önemli bir role sahip olup olmadığı tespit edilerek, ÜPBD etiyojisi ve tanı koymadaki etkinliği ve hatta cerrahi endikasyon gereken hastaları belirlemedeki rolü tespit edilebilecektir.

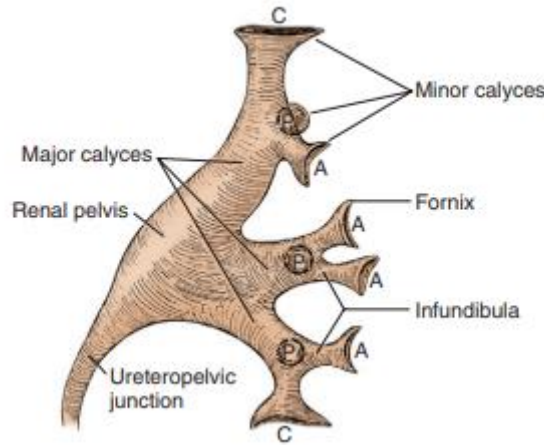
2. GENEL BİLGİLER

Çalışmanın uygulama bölümünden önce, çalışmanın kavramsal çerçevesinin çizileceği bu bölümde; üreter ve toplayıcı sistem; anatomisi, embriyolojisi, histolojik yapısı ve fizyolojisi, üreteropelvik bileşke darlığı; epidemiyoloji ve etyolojisi, histopatolojisi, obstrüksiyon patofizyolojisi, klinik belirtileri, tanı yöntemleri, biyokimyasal belirteçleri ve tedavi yaklaşımları, serbest radikaller, nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS), peroksinitrit (ONOO⁻), serbest radikallere bağlı hasar mekanizmaları ve antioksidanlar incelenecektir. Bu bölüm bitiminde çalışmanın yöntem kısmına geçilecek ve akabinde elde edilen veri analizleri sonucunda ulaşılan bulgulara yer verilecektir.

2.1. Üreter ve Toplayıcı Sistem

2.1.1. Anatomi

Renal papillalar toplayıcı sistemin ilk yapısını oluştururlar. Her böbrekte yaklaşık olarak 7-9 adet papilla bulunur. Her bir papilladan minör kaliks oluşur. Minör kalikslerin daralması sonucu infundibulum oluşur. İfundibulumlar birleşerek majör kaliksleri oluşturur. Bu majör kaliksler genellikle üst-orta-alt kaliks olarak adlandırılır. Renal pelvis ise bu majör kalikslerin birleşmesi sonucu oluşur. Renal pelvis daralarak üreterin başlangıç noktası kabul edilen üretero-pelvik bileşkeyi (ÜPB) oluşturur (6).



Şekil-1: Böbrek Toplayıcı Sistem (6)

Üreterlerin uzunluğu her insanın boyuna göre değişkenlik gösterir ve ortalama olarak 22–30 cm'dir. Üreterler, idrarın renal pelvisten mesaneye taşınmasından sorumlu bilateral tübüler yapılardır. Üreter, renal arter ve venin posteriorunda uzanan üreteropelvik bileşkede başlar. Daha sonra psoas

kasının ön kenarı boyunca aşağı doğru ilerler. Anteriyorda sağ üreter, çıkan kolon, çekum, kolonik mezenter ve apendiks ile ilişkilidir. Sol üreter, inen ve sigmoid kolon ve onlara eşlik eden mezenterlerle yakından ilişkilidir. Mesaneye giden yolun yaklaşık üçte biri üreterin önünden gonadal damarlar tarafından geçilir. Pelvise girerken üreter iliak damarların önünden geçer. Bu kesişme noktası genellikle kommon iliakın internal ve eksternal iliak arterlere ayrıldığı noktadadır ve bu nedenle burayı pelvik prosedürler için yararlı bir dönüm noktası yapar (6,7).

Üreterler 3 noktada fizyolojik darlık göstermektedir. Bunlar; üreteropelvik bileşke, iliak çaprazlama düzeyi ve üreterovezikal bileşkedir. Bu darlıklardan sadece üreterovezikal bileşke gerçek anatomik darlıktır.

Üreterler önden peritonun arka yaprağı ile kaplıdır. Distal kısımları peritoneal, proksimal kısımları ise retroperitoneal olarak görülür. Üreterler hayali olarak 2 kısma ayrılır. Renal pelvisten iliak damarlara kadar olan kısmına abdominal üreter, iliak damarlardan mesaneye kadar olan kısmına ise pelvik üreter denir (6).

Üreterlerin kendine özgü arterleri yoktur ve çevresel arterlerden beslenmeyi sağlarlar. Abdominal üreteri besleyen dallar renal arter, gonodal arter, aort ve ana iliak arterden köken alırlar. Pelvik üreteri besleyen dallar ise internal iliak arter, vezikal arter ve uterin arterden köken alırlar. Abdominal üreteri besleyen dallar üretere medialden, pelvik üreteri besleyen dallar ise üretere lateralden giriş yaparlar. Bu husus üreter cerrahisinde dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biridir. Üreterin venöz ve lenfatik akımı ise arterlere paralel seyretmektedir (8).

Üreterler otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Ancak pacemaker hücreleri sayesinde peristaltizm için sinirsel uyarıya gereksinim yoktur. Preganglionik sempatikler lifler T11-L2 spinal segmentlerden çıkar parasempatikler lifler ise S2-4 segmentlerinden çıkar. Üreter kaynaklı ağrılar visseral tipte olup ilioinguinal, genitofemoral, iliohipogastrik ve subkostal sinirler ile flank ağrısı olarak hissedilirler. Ayrıca yansıyan ağrı olarak kasık ağrısı ve skrotal-labial ağrı olarak görülebilir (9).

2.1.2. Embriyoloji

Üreteropelvik bileşke intrauterin dönemin 5. Haftasında oluşmaya başlar ve 12. Haftaya kadar üreteral tomurcuk kanalize hale gelir(10). Çeşitli çalışmalarda embriyogenezin bu safhasında üreterin kanalizasyonu tamamlanmadığı ve bu sebeple ÜPBD'nin meydana geldiği düşünülürken

(11), başka çalışmalarda ise üreter duvarında düz kas oluşumunun erken tamamlanması, aperistaltik segmentin meydana gelmesine yol açarak ÜPBD'ye neden olduğu gösterilmiştir (12,13).

2.1.3. Histoloji

Pelvis ve üreterlerin mukozası değişici epitelden oluşmuştur. Bunun altında geşvek ve elastik bağ doku bulunur. Mukozanın dışında ise longitudinal ve sirküler liflerden oluşan düz kas tabakası bulunmaktadır. Bu lifler belirli bir düzen içerisinde olmayıp üreterin abdominal ve pelvik kısımlarında farklı dizimlerde bulunurlar. En dışta ise bağ doku, damarlar ve lenfatikleri içeren adventisya tabakası bulunur(7).

2.1.4. Fizyoloji

Üreterlerin görevi böbreklerde oluşan idrarı mesaneye taşımaktır. Üreterler bu işlevini yapısında bulunan düz kaslar aracılığı ile gerçekleştirir. Bu düz kas kasılmalarının başlanması için gerekli uyarıyı pacemaker hücreleri sağlar. Bu hücreler ÜPB sınırında bulunurlar. Normal fizyolojide renal pelvis dolar pelvis basıncı arttıkça idrar üretere geçer. Pacemaker hücrelerinin ürettiği dalga sayesinde peristaltizm proksimal üreterden başlayarak distale kadar devam eder. Böylelikle idrar pelvisten mesaneye taşınmış olur (14).

Üreteropelvik bileşkede darlık gelişmesi durumunda obstrüksiyon gelişir. Diğer durumlarda üreteropelvik bileşkede gerçek bir darlık bulunmaz ve obstrüksiyona neden olan peristaltizmin normal olmamasıdır. Bu durum gerçek bir obstrüksiyondan ziyade fonksiyonel bir obstrüksiyondur. Bu fonksiyonel obstrüksiyon genelde üreteropelvik bileşkedeki kasların farklılaşmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu bölgedeki kas liflerinde azalma olduğu gösterilmiştir (15).

2.2. Üreteropelvik Bileşke Darlığı

2.2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, pelvisten proksimal üretere idrar akışının bozulması ve ardından toplayıcı sistemde dilatasyon ve böbreğe zarar verme potansiyeli olarak tanımlanır. Neonatal hidronefrozun en yaygın patolojik nedenidir. Genel insidansı 1:1500 ve yenidoğanlarda erkek/kız oranı 2:1'dir (16). ÜPBD sol tarafta daha sık görülür ve olguların yaklaşık %10-15 kadarı

bilateraldir (8).

Üreteropelvik bileşke darlıkları ekstrensek, intrensek ve sekonder sebeplere bağlı olarak üç kategoriye ayrılır. Üreteropelvik bileşkedeki kas hücrelerinin azalması ve kas hücreleri arasındaki kollajen içeriğinin değişmesi intrensek neden olarak düşünülür. Bunun sonucu olarak bir adinamik segment oluşmaktadır. Üst üreteral polipler, üreteral mukozal kıvrımlar ve peristant fetal kıvrımlar diğer intrensek nedenlerdir (17).

Ekstrensek ÜPBD en sık nedeni ise üreteropelvik bileşkeyi önden çaprazlayarak geçen aberran veya alt pole giden aksesuar damarlardır. Bu neden yetişkinlerde daha sık görülmektedir. Sekonder sebepler arasında ise en sık görüleni vezikouretral reflüdür (VUR). Olguların yaklaşık %10-40'ında vezikouretral reflü görülmektedir. Diğer sekonder sebepler taşlar, neoplaziler, kistler ve inflamasyona bağlı darlıklar sayılabilir (18).

2.2.2. Histopatoloji

Histolojik çalışmalar sonucunda üreteropelvik bileşke darlığı olan olgularda dar segmentte kas yoğunluğunda azalma ve konfigrasyon anomalileri izlenmiştir. Bununla birlikte dar segmentte artmış kollajen ve elastik bağ doku birikimi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Mikroskopik incelemelerde kas dokusundaki anormalliklerle birlikte kas hücreleri arasındaki intersellüler bağlantı anomalileride eşlik edebilir (12,15,19).

Yapılan histopatolojik çalışmalarda dar segmentteki kas dokusu anormallikleri ve fibrozis derecesi ile preop hidronefroz derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(20).

2.2.3. ÜPBD Patafizyolojisi

ÜPBD olan hastaların çoğunda kısmi bir darlık mevcuttur. Bu nedenle darlık derecesi ile orantılı olarak hidronefroz daha uzun dönemlerde ortaya çıkabilir. Çalışmalar sonucunda ÜPBD nin, antenatal dönemde ortaya çıkan statik bir anormallikten ziyade dinamik bir patofizyolojik süreç olduğunu göstermiştir (21).

Normalde renal pelvis iç basıncı sıfıra yakındır. Obstrüksiyon veya başka bir sebepten dolayı bu basıncın artması sonucu kaliks ve pelviste dilatasyon meydana gelir. Pelvis kaliks dilatasyonunun derecesi obstrüksiyonun lokalizasyonu, derecesi ve süresine bağlıdır. Üreteropelvik bileşkede darlığı

olan hastalarda darlık lokalizasyonu böbreğe yakın olduğu için böbrek üzerindeki etkileri daha fazladır. İlk aşamada obstrüksiyonu yenebilmek için renal pelvis ve kalikslerdeki peristaltizm artmaktadır. Buda kaslarda kompensatuar hipertrofiye sebep olmaktadır ve bu süreç kompensasyon fazı olarak adlandırılır. Fakat obstrüksiyonun devam etmesi sonucunda kaslarda atoni gelişmekte ve sistem dekompanse olmaktadır (22,23).

Obstrüksiyona zamanında müdahale edilmezse böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olabilir, hatta böbrek fonksiyonlarının tamamen kaybı ile sonuçlanabilir. Hidronefrozun ortaya çıkışındaki faktörler şöyle sıralanabilir; idrar miktarı ve akım hızı, glomerüler ve tübüler fonksiyonlar, pelvik kompliyans ve üreteropelvik bileşke anatomi ve fonksiyonu (24).

2.2.4. Klinik Belirtiler

ÜPBD daha çok doğumsal bir hastalık olsada hayatın herhangi bir döneminde semptom vererek ortaya çıkabilir. Antenatal takiplerde ultrasonografinin daha sık kullanılmasıyla birlikte ÜPBD tanısının antenatal dönemde konulma sıklığı artmıştır. Prenatal takiplerin yapılmadığı veya antenatal tanı konulmayan olgular daha çok hastalığa özgü olmayan emmede güçlük, idrar yolu enfeksiyonu, büyüme ve gelişme geriliği gibi semptomlarla karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağına gelen hastalar ise karın ağrısı, flank ağrı, bulantı-kusma gibi semptomlarla gelebilir. Erişkin hastalar genellikle asemptomatik olmakla birlikte hastalarda hematüri, böbrek taşı, hipertansiyon, palpabl kitle, yan ağrısı ve karın ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Farklı nedenlerle yapılan değerlendirmeler sonucu ortaya çıkan asemptomatik hastaların sayısında çoktur (25,26).

2.2.5. Tanı Yöntemleri

2.2.5.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi ÜPBD tanısında en sık kullanılan basit ve ucuz yöntemlerden biridir. Çocuklarda ve gebelerde kullanımı güvenli olması nedeniyle temel görüntüleme yöntemi olmasını sağlamıştır. Gebelikte özellikle son dönemlerde kullanımının artması üzerine antenatal hidronefroz tanısı alan olgu sayısında artış görülmüştür.

Pelvis anterior-posterior çapının antenatal dönemde 10mm' nin üzerinde olması hidronefroz açısından anlamlı kabul edilmektedir. Bunun dışında antenatal USG ile pelvis ve kalikslerde dilatasyon, parankim kalınlığı ve çapın genişliği obstrüksiyon tanısında kullanılan parametrelerdir

(27,28). Kortikomedüller birleşim sınırının fark edilebiliyor olması ise böbrek fonksiyonlarının korunduğunun göstergesidir (25).

Ultrasonografinin en önemli dezavantajları ise fonksiyonel dilatasyon ile obstrüksiyona bağlı dilatasyonu ayırt edememesi ve kişiye bağımlı olmasıdır.

Doppler ultrasonografi ile böbrek direnç indeksi (Dİ) ölçümü yapılabilir. Bu yöntem obstrüksiyon derecesi hakkında fikir verebilir ancak hala tartışmalı bir yöntemdir. Obstrüktif üropatide artmış basınca bağlı olan kan akımına karşı artan direncin hesaplanması Dİ ölçümü ile mümkündür. Dİ'nin üst sınırı 0,7 olarak belirlenmişse bazı çalışmalar bu sınırın yanlış olabileceğini ve obstrüksiyon saptamada yetersiz olduğunu göstermiştir (29,30).

Özellikle son zamanlarda çaprazlayan damar varlığının gösterilmesinde endolüminal ultrasonografi ve kontrastlı doppler ultrasonografi kullanıma girmiştir(31,32).

2.2.5.2. İntravenöz Pyelografi

İntravenöz pyelografi (İVP) üriner sistem hakkında anatomik ve fonksiyonel bilgiler sağlar. Böbrek parankiminin, toplayıcı sistemin, üreter ve mesanenin sınırları hakkında bilgi verir. Ayrıca üriner sistem obstrüksiyon tanısında da kullanılmaktadır. Yenidoğanlarda ve böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda yeterli kalitede görüntü alınamaz. Gebelerde ise radyasyon nedeni ile kullanılmamaktadır. Bağırsak gazlarının görüntüyü bozması, radyoopak maddelere alerjik reaksiyon gelişmesi ve nefrotoksisite diğer dezavantajlarıdır. Böbreğin 3 boyutlu yapısının bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile daha iyi görüntülenebilmesinden ve İVP'nin opak madde içermesinden dolayı günümüzde ÜPBD tanısında kullanımı oldukça sınırlıdır (24).



Şekil-2: İVP' de ÜPBD Görüntüsü (18)

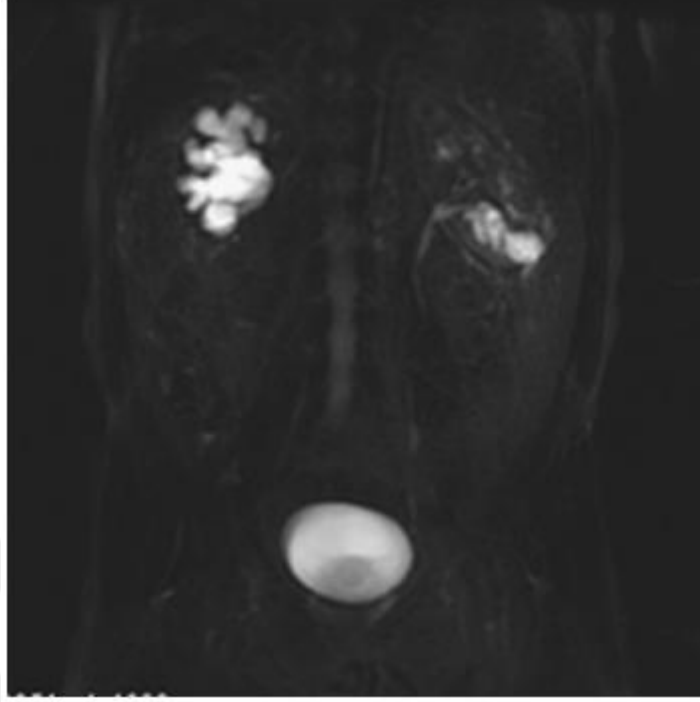
2.2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi böbrek anatomisinin daha detaylı görüntülenmesine olanak sağlar. Üriner sistem taşlarında altın standart olarak kabul edilir. BT ürografi sayesinde obstrüksiyon tanısı konulabilir. BT anjiyografi ile damarsal yapıların görüntülenmesi ve anormal yerleşimli vasküler yapıların tespiti mümkündür. BT ile hastalara yüksek dozda radyasyon verilmesi tekrarlayan çekimleri ve gebelerde kullanımını sınırlandırmaktadır (33,34).

2.2.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntülemenin yumuşak doku görüntülemesinde BT'den daha üstün olduğu ancak üriner sistem taşları değerlendirmede BT'nin daha üstün olduğu bilinmektedir. Üriner obstrüksiyon tanısında ise MR ürografi daha sık kullanılmaktadır ve BT ürografiye göre sonuçları daha iyidir. Dinamik manyetik rezonans ürografi ile böbreğin anatomisinin ve vasküler yapıların daha detaylı görüntülenmesi, böbrek süzme fonksiyonlarının daha detaylı incelenmesi sağlanabilir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha pahalı olması, ulaşılabilirliğinin kısıtlı olması ve çocuklarda ancak anestezi altında kullanılabilmesi dezavantajları iken, radyasyon içermemesi büyük bir

avantajıdır.



Şekil-3: MR Ürografi' de ÜPBD Görüntüsü (18)

2.2.5.5. Diüretik Renografi

Diüretik renografi, idrar taşınmasıyla ilgili sorunların ciddiyetini ve fonksiyonel önemini saptamak için en sık kullanılan tanı aracıdır. Teknesyum-99m merkaptasetiltriglisin (MAG3) tercih edilen radyonükliddir. Çalışmanın standart koşullar altında (hidrasyon, transüretal kateter) hayatın dördüncü ve altıncı haftalarından sonra yapılması önemlidir. Muayeneden önce ağızdan sıvı alımı teşvik edilir. Radyonüklid enjeksiyonundan on beş dakika önce, 30 dakikada 15 mL/kg hızında normal salin intravenöz infüzyonu uygulamak ve ardından tüm araştırma süresi boyunca 4 mL/kg/saat idame hızı uygulamak zorunludur. Tavsiye edilen furosemid dozu yaşamın ilk yılındaki bebeklere 1 mg/kg, 1-16 yaş arası çocuklara 0.5 mg/kg, maksimum 40 mg'a kadar verilmelidir (16).

Bu görüntülemelerle obstrüksiyon varlığında verilen ajan pelviste birikir ve aktivite yarılanma süresi (T1/2) 20 dakikanın üzerine çıkar. Obstrüksiyonun olduğu böbrekte, o böbreğin toplam renal fonksiyona katkısının %40' ın altına düşmesi veya takiplerde %10' dan fazla fonksiyon kaybı anormal kabul edilmektedir. ÜPBD cerrahi tedavi yada izlem kararı için fonksiyon kaybı veya T1/2 kullanılabilir. Bazı cerrahlara göre fonksiyonun %40' ın altında olması, bazılarına göre ise fonksiyona bakılmaksızın T1/2 süresinin 20 dakikanın üzerinde olması cerrahi endikasyondur (35).

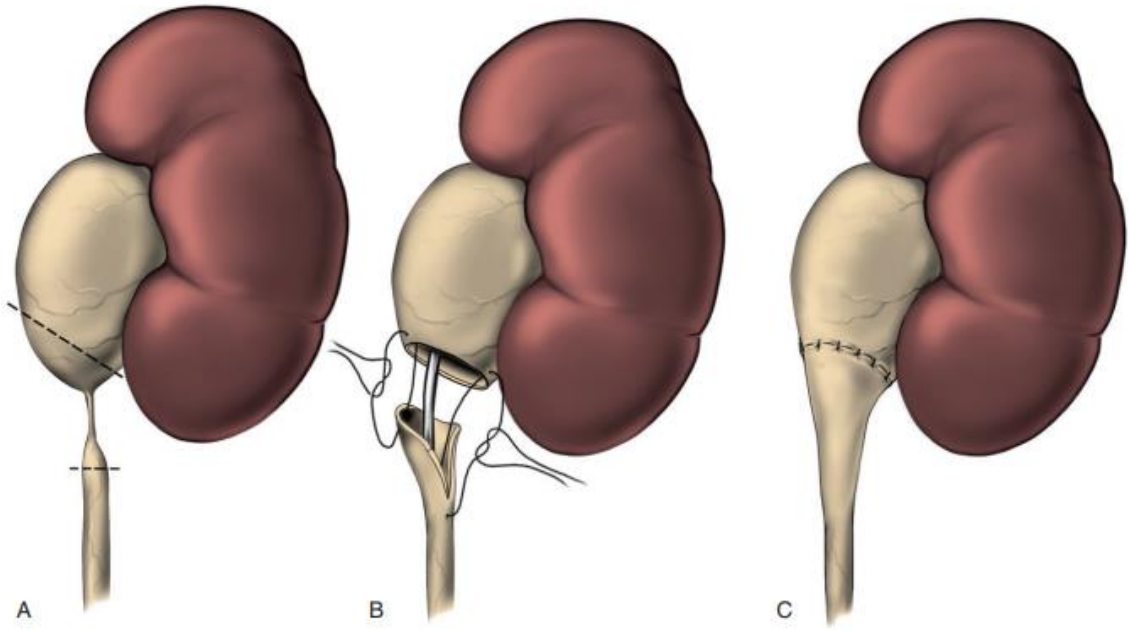
2.2.6. Biyokimyasal Belirteçler

Mevcut durumda ÜPBD' nin takip ve tedavi protokollerinde fikir birliği olmaması ve tanıya yönelik yapılan tetkiklerin pahalı, girişimsel tetkikler olması veya iyonize radyasyon içermesi, ÜPBD'nin takip ve tedavi süreçlerinde kullanılacak biyokimyasal belirteçler üzerine yapılan çalışmaları arttırmıştır. Günümüze kadar klinik çalışmalar ve hayvan deneylerinde birçok belirteç çalışılmış olsa da bunlardan klinik kullanıma giren henüz olmamıştır. Bunun sebebi olarak, çalışmaların yeterli sayıda olmaması veya hasta sayılarının az olmasındandır. Literatürde NGAL, β 2-mikroglobulin, monosit kemotaktik protein-1, TGF- β 1, böbrek hasar molekülü-1 gibi tanımlanan bazı biyokimyasal belirteçler bulunmaktadır. ÜPBD tanısında biyokimyasal belirteçlerin kullanımı girişimsel tetkikler olmamaları, basit bir kan yada idrar testi ile saptanabilmeleri ve ucuz olması nedeniyle oldukça yüksek önem taşımaktadır (36–39).

2.2.7. Tedavi Yaklaşımları

Yönetim kararlarının, aynı tekniği kullanan ve aynı kurum tarafından standartlaştırılmış koşullar altında gerçekleştirilmiş seri soruşturmalara dayalı olarak alınması çok önemlidir. Bir Cochrane incelemesine göre, iki yaşından küçük bebeklerde tek taraflı ÜPB darlığının cerrahi olmayan tedavisi de bir seçenektir. Ancak dahil edilen çalışmaların hata riskinin yüksek olması, bu sistematik derlemenin kanıtlarını sınırlamaktadır.

Semptomatik obstrüksiyon (tekrarlayan yan ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu), Hynes ve Anderson'ın standardize edilmiş açık tekniğine göre bir pyeloplasti kullanarak cerrahi düzeltme gerektirir. Deneyimli ellerde laparoskopik veya retroperitoneoskopik teknikler ve robot yardımcı teknikler, standart açık prosedürlerle aynı başarı oranlarına sahiptir. Asemptomatik vakalarda, konservatif takip tercih edilen tedavi yöntemidir. Yeni bir girişimsel çalışma, altı aydan küçük ameliyat edilmiş bebeklerde stent yerleştirilmesinin, stentsiz yaklaşıma kıyasla komplikasyon oranlarını azalttığını öne sürdü. Bununla birlikte, diğer yaş gruplarında başarılı stentsiz prosedürlerde bildirilmiştir.



Şekil-4: Pyeloplasti Tekniği (17)

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonlar şunlardır:

- Böbreğin total renal fonksiyonuna katkısının %40' ın altında olması
- Takiplerde %10' dan fazla fonksiyon kaybı
- Furosemid uygulamasından sonra zayıf drenaj
- USG' de pelvis anterior-posterior çapında artış
- Fetal üroloji birliğine göre grade 3 ve 4 hidronefroz varlığı

Konvansiyonel laparoskopinin açık cerrahiye göre kanıtlanmış faydaları, hastanede kalış süresinin kısalması, daha iyi kozmetik görünüm, daha az post-operatif ağrı ve erken iyileşmedir. Çocuklarda yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, laparoskopik pyeloplastinin (LP) açık pyeloplastiye (OP) kıyasla hastanede kalış süresinde azalma ve daha az komplikasyon oranları ile ilişkili olduğunu, ancak ameliyat süresinin uzamasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, hem LP hem de OP eşit başarı oranlarına sahip. Laparoskopik piyeloplasti, primer vakalarla aynı avantajlara sahip sekonder vakalarda da uygulanabilir. Robotik yardımcı laparoskopik pyeloplasti (RALP), LP ile aynı avantajlara ek olarak daha iyi manevra kabiliyeti, gelişmiş görüş, dikiş atma kolaylığı ve artan ergonomiye sahiptir, ancak daha yüksek maliyetlere sahiptir. RALP ve LP'yi karşılaştıran yeni bir çalışma, RALP için azalan ameliyat süresi dışında benzer postoperatif sonuçlar göstermiştir.

2.3. Nitrozatif Stres

Nitrozatif stres esas olarak nitrojen bazlı serbest radikallerin aşırı üretiminden kaynaklanır. Bunlar; nitrik oksit (NO^\cdot) ve nitrojen dioksit (NO_2^\cdot). Bu atomlar dengesiz değerlik elektronlarına sahiptir ve bu nedenle oldukça reaktiftirler ve dış değerlik kabuklarını diğer atomlar veya moleküllerle doldurmaya eğilimlidirler. Hücrenin önemli bileşenleri olan proteinler ve nükleik asitler ile glutasyon gibi antioksidanların radikallerle modifikasyonu nitrozatif stresin oluşmasına sebep olmaktadır.

2.3.1. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Bir serbest radikal, atomik bir yörüngede eşleşmemiş bir elektron içeren, bağımsız olarak var olma yeteneğine sahip herhangi bir moleküler tür olarak tanımlanabilir. Eşlenmemiş bir elektronun varlığı, çoğu radikal tarafından paylaşılan bazı ortak özelliklerle sonuçlanır. Birçok radikal kararsızdır ve oldukça reaktiftir. Diğer moleküllere bir elektron verebilir veya onlardan bir elektron alabilirler, bu nedenle oksidan veya indirgeyici gibi davranırlar. Birçok hastalık durumunda en önemli oksijen içeren serbest radikaller, hidroksil radikali, süperoksit anyon radikali, hidrojen peroksit, hipoklorit, nitrik oksit radikali ve peroksinitrit radikali. Bunlar, hücrelerin çekirdeğinde ve zarlarında DNA, proteinler, karbonhidratlar ve lipitler gibi biyolojik olarak ilgili moleküllere zarar verme yeteneğine sahip oldukça reaktif türlerdir. Serbest radikallerin hedefleri vücuttaki her türlü molekülü içerir. Bunlar arasında lipitler, nükleik asitler ve proteinler ana hedeflerdir (40).

Serbest radikaller ya insan vücudundaki normal temel metabolik süreçlerden ya da X ışınlarına maruz kalma, ozon, sigara içimi, hava kirleticileri ve endüstriyel kimyasallar gibi dış kaynaklardan elde edilir. Hem enzimatik hem de enzimatik olmayan reaksiyonların bir sonucu olarak serbest radikal oluşumu insan vücudunda sürekli olarak meydana gelir. Serbest radikallerin kaynağı olarak görev yapan enzimatik reaksiyonlar, solunum zincirinde, fagositozda, prostaglandin sentezinde ve sitokrom P-450 sisteminde yer alan reaksiyonları içerir(41,42).

Bir antioksidan, öfkeli bir serbest radikale bir elektron bağışlayacak ve onu nötralize edecek, böylece hasar verme kapasitesini azaltacak kadar kararlı bir moleküldür. Bu antioksidanlar, esasen serbest radikal yakalama özellikleri sayesinde hücrel hasarı geciktirir veya engeller. Bu düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar, serbest radikallerle güvenli bir şekilde etkileşime girebilir ve hayati moleküller hasar görmeden zincir reaksiyonunu sonlandırabilir. Glutasyon, ubikinol ve ürik asit dahil olmak üzere bu tür antioksidanlardan bazıları vücuttaki normal metabolizma sırasında

üretir. Diyetle diğer daha hafif antioksidanlar bulunur. Vücutta serbest radikalleri temizleyen birkaç enzim sistemi olmasına rağmen E vitamini (α - tokoferol), C vitamini (askorbik asit) ve B-karoten gibi antioksidanlar vücutta üretilmez. Bu nedenle diyetle sağlanmalıdır (43,44).

Antioksidanlar için iki temel etki mekanizması öne sürülmüştür. Birincisi, birincil antioksidanın sistemlerde bulunan serbest radikale bir elektron bağışladığı bir zincir kırma mekanizmasıdır. İkinci mekanizma, zincir başlatıcı katalizörü söndürerek ROS/reaktif nitrojen türleri başlatıcılarının (ikincil antioksidanlar) uzaklaştırılmasını içerir. Antioksidanlar biyolojik sistemler üzerindeki etkilerini elektron bağışı, metal iyon şelasyonu, yardımcı antioksidanlar veya gen ekspresyonu düzenlemesi gibi farklı mekanizmalarla gösterebilirler (45).

Serbest radikal üretimi ve antioksidan savunmalar arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan oksidatif stres, lipitler, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere çok çeşitli moleküler türlere zarar verir. Travma, enfeksiyon, ısı yaralanması, toksinler ve aşırı egzersiz nedeniyle yaralanan dokularda kısa süreli oksidatif stres oluşabilir. Bu yaralı dokular, fagositlerin artan radikal üretici enzimlerini (örneğin, ksantin oksidaz, lipogenaz, siklooksijenaz) aktive ederek, serbest demirin, bakır iyonlarının salınmasını veya oksidatif fosforilasyonun elektron taşıma zincirlerinin bozulmasına neden olarak fazla ROS üretir. Radyasyon ve kemoterapinin yan etkilerinin yanı sıra kanserin başlaması ve ilerlemesi, ROS ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizliğe bağlanmıştır. ROS, diabetes mellitus, yaşa bağlı göz hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların indüksiyonunda ve komplikasyonlarında rol oynamaktadır (40,46).

2.3.2. Nitrik Oksit

Nitrik oksit, lipofilik ortamlarda yüksek çözünürlüklü olmasından ötürü, biyolojik zarlardan kolayca geçen, düşük molekül ağırlığına sahip, kokusuz, renksiz ve toksik bir gazdır. NO 3-5 saniye kadar yarı ömre sahip kısa ömürlü bir moleküldür (47,48).

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile L-argininden sentezlenir. NO asıl olarak damar endotelinden sentezlenir ve bazı hormonların damar gevşetici faaliyetlerine etki eder (49).

Nitrik oksit, hızla oksitlenerek nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) dönüşür. Bu sebepten nitrik oksit tayini ancak nitrit ve nitrat düzeylerinin tesbiti ile anlaşılabilir (50).

2.3.3. Nitrik Oksit Sentaz

Nitrik oksit sentaz, nöral NOS (nNOS), endotelyal NOS (eNOS) veya indüklenbilir NOS (iNOS) gibi farklı formlarda bulunabilirler. Bu NOS formları üretildikleri hücre tipi bakımından ve üretildikleri NO miktarı bakımından farklılık gösterirler. Normal şartlarda bulunmayan indüklenbilir NOS, inflamasyon ya da enfeksiyon durumlarında endotoksin ya da sitokin tarafından makrofajlar, nötrofiller, hepatositler ve düz kas hücreleri gibi birçok hücrede indüklenbilir. Endotelyal NOS; ürogenital sistem hücrelerinde, trombositlerde, adrenal hücrelerinde ve endotelde bulunur. Nöral NOS ise daha çok sinir sistemi hücrelerinde bulunur (50–53).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, NOS enziminin bazı klinik durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. NO ve peroksinitritin bazı toksik reaksiyonlara yol açtığı bilinmektedir. Bu moleküllerin üretimi, patolojik reaksiyonlar ve enflamasyonda genellikle artış göstermektedir. Sonuç olarak, proteinlerin tirozin kalıntılarının nitratlanması hücrede işlev bozukluğuna ve ölüme yol açabilmektedir (54).

2.3.4. Peroksinitrit

Süperoksit radikalinin nitrik oksit ile tepkimeye girmesi sonucu peroksinitrit oluşmaktadır. Peroksinitrit aslında serbest bir radikal değildir ancak radikaller kadar reaktif olup, kovalent tepkimelere giren ve biyomolekülleri oksitleyebilen bir oksidandır (55,56).

Peroksinitrit bir proton bağlayarak peroksinitröz asidi meydana getirir. Peroksinitrit anyonu ve konjuge asidi peroksinitröz asid (ONOOH) DNA, lipidler, tiyoller, aminoasit ve antioksidanlar gibi birçok biyolojik molekül ile tepkimeye girerek membran bütünlüğüne zarar verip, enzim fonksiyonlarını bozarak, DNA mutasyonlarına neden olur. Böylelikle lipid peroksidasyonu başlamış olur (57).

Makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri ve birçok hücre hem NO hemde süperoksit aynı anda üretebilir. Üretilen süperoksit radikalleri, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından H₂O₂'e dönüştürülür. SOD ile NO süperoksit için yarışır fakat tepkime hızları farklı olduğundan NO ile süperoksit tepkimeye girerek peroksinitriti oluştururlar. Normal koşullarda SOD'un intraselüler seviyesi, süperoksitin intraselüler konsantrasyonundan yaklaşık olarak 1 milyon daha fazla olduğundan, çok düşük miktarlarda peroksinitrit oluşmaktadır. Patolojik koşullarda ise, hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonu artarak NO ve süperoksitin fazla salınmasıyla birlikte peroksinitrit

konsantrasyonu fazla olmaktadır (57).

2.3.5. Nitrotirozin

Tirozin nitrasyonu, tirozinin aromatik halkası üzerindeki C3 hidrojen atomunun bir nitro grubu ile yer değiştirerek 3-nitrotirozin (3-NT) oluşturmasıdır. Bu modifikasyonun oksidatif stresten kaynaklandığı kabul edilir. Biyolojik sistemlerde nitrasyona yol ačan birkaç yol vardır, ancak reaktif oksijen türleri her zaman olaya dahil olur ve açıklanan yolların çoęu, ilk olarak bir tirozin radikalinin oluşumunu ve ikinci olarak, tirozin radikalinin serbest radikal nitrojen dioksit ile reaksiyonu içerir (58,59).

İnsan dokularında/biyo-sıvılarında nitrotirozin oluşumu, güçlü bir enflamatuar bileşen içeren bir dizi insan hastalığı ile ilişkilidir. Enflamatuar ortamlarda, iki anahtar nitratlayıcı vardır; peroksinitrit ve myeloperoksidaz. Nitrotirozin, peroksinitrit oksidasyonunun stabil son ürünü olduğu kabul edilir. Biyolojik numunelerde artan 3-NT seviyeleri, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (54,59–61).

ELISA, HPLC, gaz kromatografisi/kütle spektrofotometrisi yöntemleri kullanılarak nitrotirozin düzeyleri saptanabilmektedir (58).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

- Biyokimya Otoanalizörü (Cobas İntegra 800, Roche, Germany)
- Biyokimya Otoanalizörü (Abott Architect c16000,USA)
- Derin Dondurucu (Haier, Çin)
- Buzdolabı (Profilo, Germany)
- Santrifüj (Hettich, Universal 320 RF, Germany)
- Otomatik multipipetler (Gilson, Germany)
- ELISA Plate Analyser (Thermo)
- Vortex karıştırıcı (İKA, USA)
- Etüv (Nüve)

3.2. Yöntem

Öncelikle Harran Üniversitesi Etik Kurulu' ndan onay alınarak çalışmaya başlandı (Ek-1). Çalışmaya alınacak tüm hasta ve yakınlarına ayrıntılı bilgi verilerek aydınlatılmış onam formları alındı.

Ekim 2022 ile Haziran 2023 tarihleri arasında, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Üroloji polikliniğine hidronefroz nedeniyle başvuran ve yapılan tetkik ve görüntülemeler sonucu ÜPBD tanısı konulan 50 hasta, çalışma grubu olarak çalışmaya alındı.

Hastalar çoğunlukla antenatal HN tanısı almış bu nedenle kliniğimize yönlendirilen hastalardan oluşmaktaydı. HN nedeni ile başvuran hastalara öncelikle anamnez alınması, tüm sistemleri kapsayan detaylı fizik muayene, soygeçmiş ve özgeçmiş özelliklerinin sorgulanması işlemleri yapıldı. Ayrıca hastaların demografik özellikleri kayıt altına alındı.

Tüm hastalara rutin olarak biyokimya, tam kan, tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve üriner sistem usg istemleri yapıldı ve sonuçları kayıt altına alındı. Vezikoüretal reflü ekartasyonu için hastalara voiding sistoüretrografi görüntülemesi yapıldı. Reflü saptanmayan hastalara ÜPBD tanısı dinamik nükleer renografi yardımı ile konuldu.

Hasta grubunda cerrahi tedavi kararı alma ölçütleri:

- Hastanın aynı taraf flank bölgede şiddetli ağrılarının olması ve tekralayan İdrar yolu enfeksiyonu
- Sintigrafik incelemede etkilenen taraf böbrek fonksiyonunun % 40'ın altında olması veya önceki sintigrafide göre %10'dan fazla fonksiyon kaybı olması
- Diüretikli sintigrafide T1/T2 nin > 20 dk olması
- Aralıklı USG'lerde pelvis Anterior-posterior çapında artış veya parankim kalınlığında ilerleyen düşüş saptanması

Yapılan incelemeler sonucunda ÜPBD tanısı alan ancak ılımlı obstrüksiyonu olan, cerrahi endikasyonu olmayan hastalar takip protokolüne alındı.

Kontrol grubu ise; yine aynı dönem içerisinde çocuk üroloji polikliniğine başvuran (sünnet istemi, labial sineşi vs.), fizik muayene ve anamnezde patoloji saptanmayan 50 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Kontrol grubuna, çalışma grubu ile aynı demografik özellikteki bireylerden seçilmesine özen gösterildi.

Çalışmaya katılım onamı vermeyenler, posterior üretral valvi olanlar, üreterovezikal bileşke darlığı saptananlar, daha önce üriner sistem cerrahisi geçirenler, eksternal genitalya anomalisi olanlar, birlikte üriner sistem taş hastalığı olanlar, nörojen mesanesi ve reflüya bağlı hidronefrozu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta (grup 1) ve kontrol (grup 2) grubundaki tüm bireylerden alınan kanlardan serum kısmı biyokimya laboratuvarından teslim alınarak -80°C'de saklandı. Hastaların çocuk olması nedeniyle bu şekilde serumlar toplanarak, hastalardan 2 defa kan alınma işlemi yapılmamış oldu.

Hasta (grup 1) ve kontrol (grup 2) gruplarında nitrozatif stres durumunun değerlendirilmesi, NO ; NOS ve ONOO- aktivitesinin belirlenmesiyle elde edildi.

Serum nitrik oksit (Nitrit/Nitrat) tahlili Cortas ve Wakid tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak yapıldı. Bu yöntem, serum örneklerinin Somogyi reaktifi ile deproteinizasyonunu, homojenat süpernatantın kadmiyum ile indirgenmesini ve Griess reaktifinin 545 nm'de oluşturduğu rengin spektrofotometrik ölçümünü içerir. Nitrik oksit seviyeleri, standart olarak kullanılan NaNO₂'nin (1-100 µM/L) oluşturduğu kalibrasyon eğrisinden hesaplandı. Sonuçlar µmol/L olarak ifade edildi (62).

Nitrik oksit sentaz aktivitesi, Durak ve arkadaşları tarafından açıklanan protokolle belirlendi. NOS aktivitesi, sülfanilik asidin nitrik oksit tarafından asit pH'ında diazotizasyonuna ve ardından N-(1-naftil) etilendiamin ile bağlanmasına dayanır. Bu kompleksin ürettiği renk değişimi spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kimyasal standart olarak sodyum nitroprusit kullanıldı. Sonuçlar U/ml olarak ifade edildi (63).

Peroksinitrit seviyeleri, Al Nimer ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak analiz edildi. Yöntemin temel prensibi ONOO⁻ fenolün aracılı nitrasyonu. 2 ml'lik nihai bir hacim elde etmek için 50 mM sodyum fosfat tamponu (pH 7.4) içindeki 5 mM fenole 10 mikrolitre serum eklendi. 37°C'de karanlık bir yerde 2 saat inkübasyonun ardından 15 µl 0.1 M NaOH eklendi ve numunelerin 412 nm dalga boyundaki absorbanları hemen kaydedildi. Nitrofenol verimi $s = 4400/M/cm$ 'den hesaplandı. ONOO⁻ seviyeleri mikromol/L olarak bulundu (64).

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan veriler için kontrol ve çalışma gruplarının değerlendirilmesinde Student's t-testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testleri kullanıldı ve bu değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

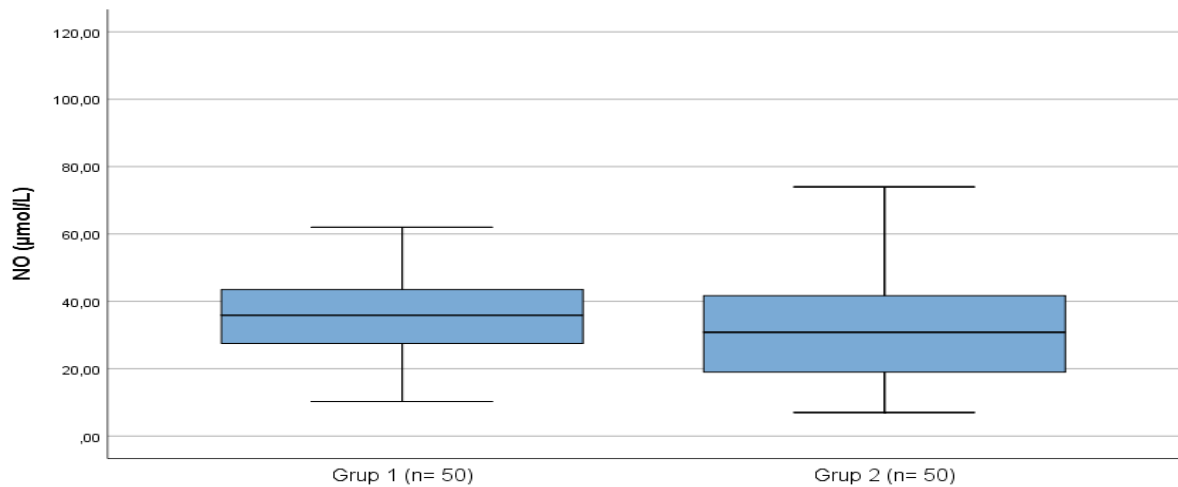
Çalışmaya alınan hasta grubundaki (Grup 1) 50 hastanın 43'ü erkek, 7'si kız olup yaş ortalaması 33,00 (80,25) ay idi. Kontrol grubundaki (Grup 2) 50 hastanın 46'sı erkek 4'ü kız olup yaş ortalaması 45 ,00 (71,00) ay idi, her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,223 ve p=0,525, sırasıyla). Hasta grubunun ortalama VKİ 17,74 (4,35), kontrol grubunun ise 18,02 (3,96) idi. Hasta ve kontrol grubu VKİ açısından benzerdi (p=0,929). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun demografik verileri, biyokimyasal sonuçları, serumdaki NO, NOS ve peroksinitrit sonuçlarıyla ilgili verileri Tablo-1 'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri ve labarotuvuar sonuçları

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	P değeri
Yaş (ay)	33,00 (80,25)	45 ,00 (71,00)	0,223
Cinsiyet (erkek/kız)	43/7	46/4	0,525
VKİ (kg/m²)	17,74(4,35)	18,02(3,96)	0,929
Üre (mg/dL)	23,14(± 7,73)	24,84(± 5,78)	0,216
Kreatinin (mg/dL)	0,40 (0,20)	0,40 (0,20)	0,529
CRP (mg/dL)	0,05(0,05)	0,05(0,05)	1,000
NO (µmol/L)	35,87(16,06)	30,83(22,83)	0,071
NOS (U/mL)	0,41(1,11)	0,64(1,12)	0,926
Peroksinitrit (µmol/L)	237,82(141,46)	213,84(48,07)	0,005

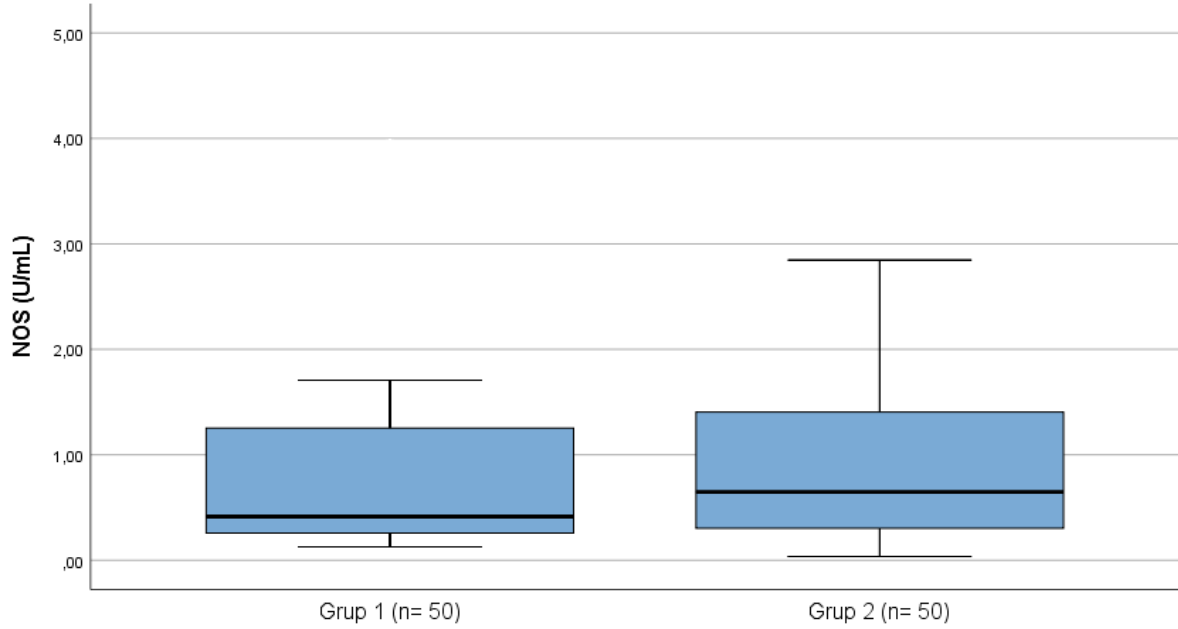
VKİ: Vücut kitle indeksi CRP: C-reaktif protein NO:Nitrik Oksit NOS:Nitrik Oksit Sentaz

Ortalama serumdaki NO değeri hasta grubunda 35,87 (16,06) µmol/L, kontrol grubunda ise 30,83 (22,83) µmol/L olarak bulundu. Hasta grubunun NO seviyesi kontrol grubundan yüksekti fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,071) (Grafik-1).



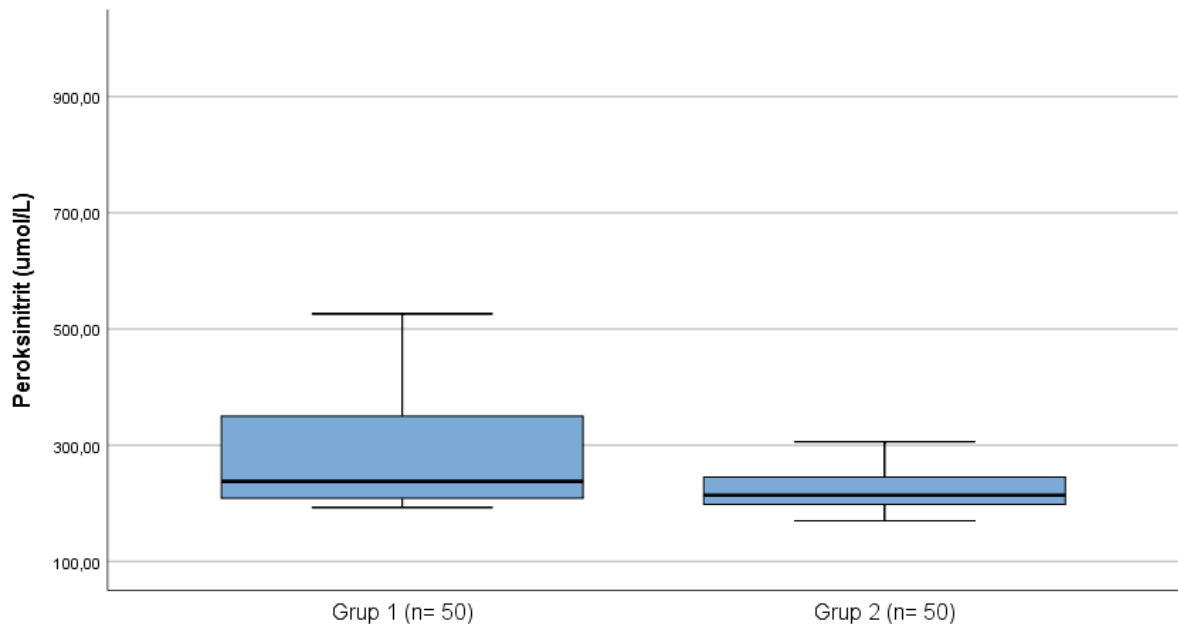
Grafik-1: Hasta ve kontrol grubunda NO seviyeleri

Ortalama serumdaki NOS değeri hasta grubunda 0,41 (1,11) U/mL, kontrol grubunda ise 0,64 (1,12) U/mL olarak bulundu. Kontrol grubunun NOS seviyesi hasta grubundan yüksekti fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,926) (Grafik-2).



Grafik-2: Hasta ve kontrol grubunda NOS seviyeleri

Ortalama serumdaki peroksinitrit seviyesi hasta grubunda 237,82 (141,46) $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise 213,84 (48,07) $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Hasta grubunun peroksinitrit seviyesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,005) (Grafik-3).



Grafik-3: Hasta ve kontrol grubunda peroksinitrit seviyeleri

Serum NO, NOS, peroksinitrit sonuçlarıyla, Society for fetal urology (SFU) hidronefroz grade, pelvik anterior posterior çapı (APÇ), diuretic technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) böbrek sintigrafisi ve parankim kalınlığı arasındaki ilişkinin anlamlı olup olmaması açısından yapılan pearson korelasyon analizinde istatistiksel anlam tespit edilmedi. Sonuçlar Tablo-2’de özetlendi.

Tablo-2: Serumdaki NO, NOS ve Peroksinitrit sonuçlarıyla AP Çap, Hidronefroz Grade, MAG3 Sintigrafisi ve Parankim Kalınlığı arasındaki ilişki

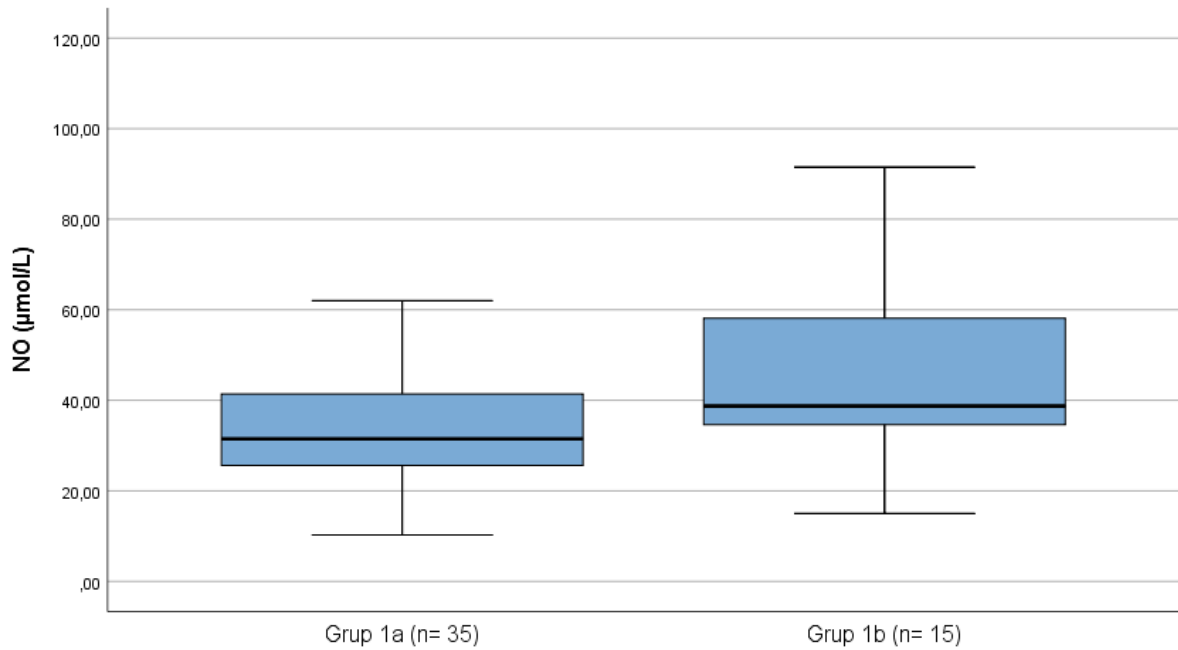
		NO	NOS	Peroksinitrit
AP Çap	Korelasyon Katsayısı	- 0,173	0,230	0,097
	P değeri	0,229	0,108	0,503
HN Grade	Korelasyon Katsayısı	- 0,134	0,073	0,034
	P değeri	0,352	0,617	0,813
Sintigrafisi (TRFK)	Korelasyon Katsayısı	0,348	- 0,071	- 0,250
	P değeri	0,013	0,622	0,079
Parankim Kalınlığı	Korelasyon Katsayısı	0,072	- 0,060	- 0,161
	P değeri	0,621	0,680	0,264
AP: anterior-posterior HN: Hidronefroz TRFK: Total renal fonksiyona katılım NO: Nitrik Oksit NOS: Nitrik Oksit Sentaz				

Hasta grubunda cerrahi müdahale gerekliliği olan (grup 1a) ve olmayan (grup 1b) hastaların demografik verileri, biyokimyasal sonuçları, serumdaki NO, NOS ve Peroksinitrit sonuçları Tablo-3’de özetlenmiştir. Ayrıca her iki grup arasındaki NO, NOS ve peroksinitrit seviyelerinin karşılaştırılmasını gösteren grafikler sırasıyla Grafik-4, Grafik-5 ve Grafik-6 da gösterilmiştir.

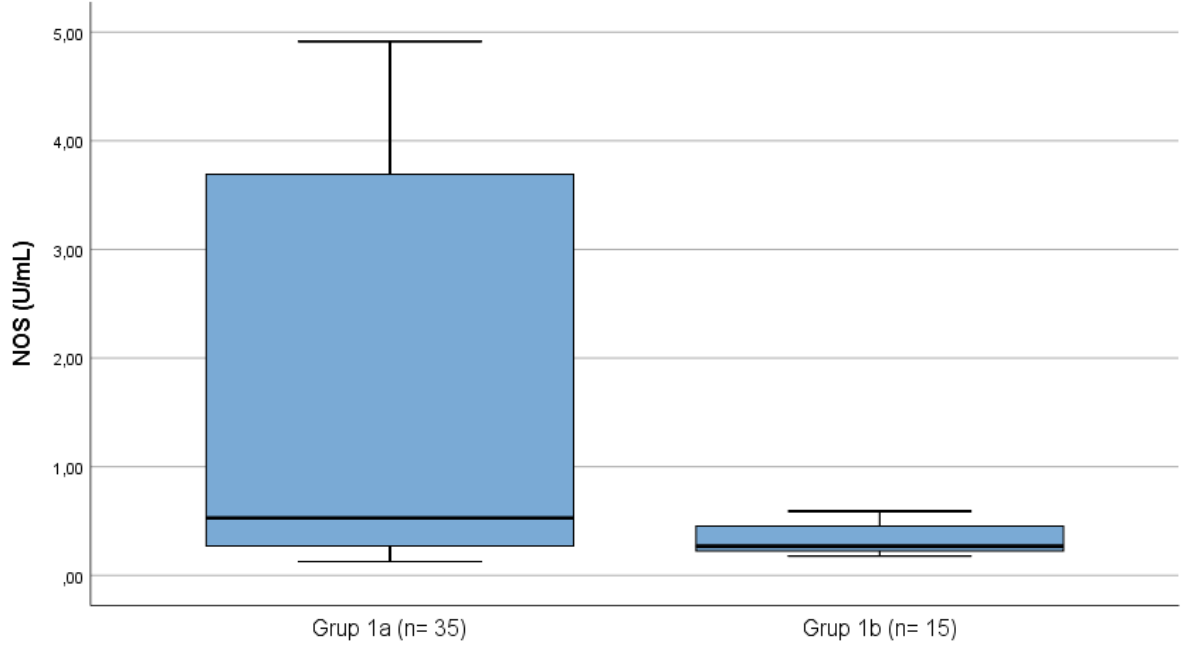
Tablo-3: Cerrahi müdahale gerekliliği olan ve olmayan hastaların demografik verileri ve labarotuvuar sonuçları

	GRUP 1a (n=35)	GRUP 1b (n=15)	P değeri
Yaş (ay)	36,00(81,00)	11,00(80,00)	0,641
VKİ (kg/m²)	17,75(4,38)	17,36(3,51)	0,791
Üre (mg/dL)	22,74(± 8,46)	24,07(± 5,82)	0,584
Kreatinin (mg/dL)	0,40(0,20)	0,30(0,10)	0,249
CRP (mg/dL)	0,05(0,05)	0,05(0,06)	0,796
Hidronefroz derecesi (SFU)	4,00(1,00)	2,00(1,00)	<0,001
AP çap (mm)	26,86(± 7,96)	14,53(± 6,86)	<0,001
TRFK (%)	45,00(11,00)	50,00(31,00)	0,023
Parankim kalınlığı (mm)	5,69(± 2,49)	9,13(± 2,82)	<0,001
Yön (Sağ/Sol/Bilateral)	10/16/9	5/9/1	0,299
İdrar dansitesi	1009,00(7,00)	1009,00(9,00)	0,865
NO (µmol/L)	31,50(18,25)	38,75(25,75)	0,057
NOS (U/mL)	0,52(3,64)	0,26(0,37)	0,018
Peroksinitrit (µmol/L)	274,12(202,84)	228,36(61,60)	0,391

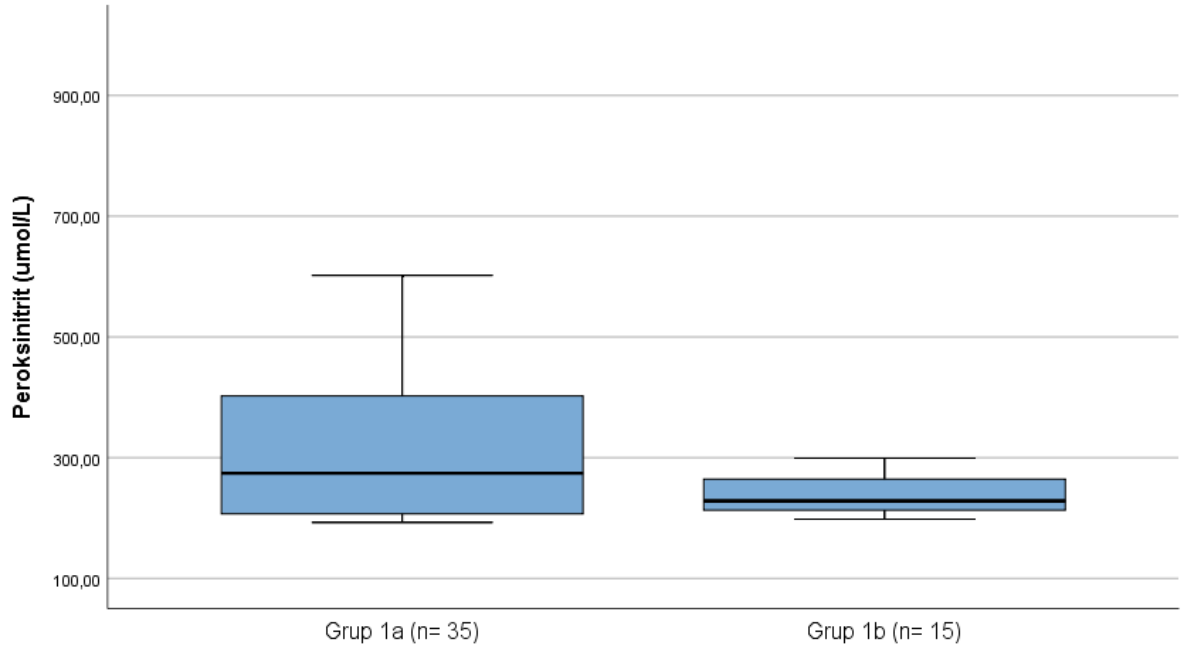
VKİ: Vücut kitle indeksi CRP: C-reaktif protein AP:Anterior-posterior TRFK:Total Renal Fonksiyona Katılım NO:Nitrik Oksit NOS:Nitrik Oksit Sentaz



Grafik-4: Cerrahi müdahale gerekliliği olan ve olmayan hastaların NO değerleri



Grafik-5: Cerrahi müdahale gerekliliği olan ve olmayan hastaların NOS seviyeleri



Grafik-6: Cerrahi müdahale gerekliliği olan ve olmayan hastaların peroksinitrit seviyeleri

5.TARTIŞMA

Üreteropelvik bileşke darlığı, özellikle üreteropelvik bileşkede bir tıkanıklık nedeniyle renal pelvisten üretere idrar akışının bozulması olarak tanımlanır. Tedavi edilmeyen ÜPBD, obstrüksiyona bağlı olarak toplayıcı sistemde artan basınçlara yol açabilir ve sonuçta interstisyel fibrozis, nefron kaybı ve renal ünite yetmezliğine ilerleyen organ hasarına yol açabilir (65). Bu amaçla, etkilenen böbreğin fonksiyonel kaybını önlemek için obstrüksiyonun etkin yönetimi zorunludur.

Günümüzdeki gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen bu hastaların yönetiminde halen görüş birliği bulunmamaktadır (66). Bu nedenle ÜPBD şüphesi olan hastaların tanı, tedavi zamanı ve takipte kullanılacak yeni metotlara, özellikle non-invaziv spesifik serum, idrar ve doku belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konudaki yapılmış çalışmalar az sayıda olmakla birlikte çoğu altta yatan patofizyolojiyi anlamaya yöneliktir ve takipte kullanılacak yöntemler konusunda maalesef elimizde yeterli veri bulunmamaktadır (67). Bu çalışmadaki temel amacımız ÜPBD ile NS belirteçleri (NO, NOS, Peroksinitrit) arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır. İkincil amacımız ise bu belirteçlerin cerrahi müdahale gerekliliğini öngörmedeki rolünün ortaya konulmasıdır.

İndüklenebilir NOS aktivitesi, akut veya kronik inflamasyon koşulları altında artar. Bu prooksidan enzim, L-arginin'den nitrik oksit üretir. NO immün yanıt ve inflamasyonun patogenezinde önemli bir habercidir (68). NO organizma için yararlı fizyolojik etkilerin oluşumuna aracılık ederken, fazla üretildiğinde sitotoksik etkilere sahiptir. NO güçlü bir sitotoksik ajan olan peroksinitriti oluşturmak üzere reaktif bir oksijen türü olan süperoksit anyonu ile reaksiyona girer (69). ONOO⁻ oksidasyon ve nitrasyon reaksiyonları yoluyla çeşitli biyomoleküllere zarar verebilen ve doğrudan DNA'ya saldırabilen güçlü bir ajandır (70). NO[·] ve ONOO⁻ tüm reaktif nitrojen türlerinin (RNT) ana molekülleridir. Üretilen RNT seviyeleri biyolojik sistem tarafından tolere edilebilecek seviyeyi aştığında, nitrozatif stres adı verilen bir duruma neden olur (71). Yaşlanma ve aralarında hipertansiyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, diyabet, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde OS ve NS yer aldığı bildirilmiştir (72,73). Ayrıca son dönemde ürolojik hastalıklarla olan ilişkisinde incelenmeye başlanmıştır (74-77).

Bazı deneysel çalışmalar, farelerde oluşturulan üreteral obstrüksiyonun neden olduğu renal hasarın oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir (78-81). Buna paralel olarak başka bir prospektif çalışmada, hidronefrozu çocuklarda da sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında önemli ölçüde daha yüksek oksidatif stres olduğu gösterilmiştir (77,91). Oksidatif strese neden olan süperoksit ve diğer ilgili reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, nitrik oksidin biyolojik etkilerini azaltır. Reaktif

türlerin etkileşimleri normal ve patolojik böbrek fonksiyonlarında önemli bir düzenleyici faktör olarak ortaya çıkmaktadır (72). RNT lerden NO ve NOS çok sayıda deneysel çalışmada ve az sayıda insan grubunda çalışılmıştır. Fakat literatürde çocuklarda peroksinitrit ile ÜPBD ilişkisini araştıran çalışmaya rastlamadık.

Obstrüktif üropati ile ilgili bilgilerimizin çoğu, cerrahi olarak manipüle edilmiş hayvan modellerinden elde edilmiştir ve konjenital obstrüktif hidronefrozun patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (91). Tek taraflı obstrüktif nefropati patogenezinin altında yatan mekanizmalar arasında nitrik oksidin ve dolayısıyla nitrik oksit sentazın, makrofaj infiltrasyonunda ve fibroblast proliferasyonunda artışa neden olarak rol oynadığı gösterilmiştir (2). Cabir ve ark. da yaptıkları bir hayvan çalışmasında üst üriner sistem obstrüksiyonunun NO sentezini bozduğunu ve oksidatif strese yol açarak böbrek hasarına yol açabilen fibrozis oluşturduğunu gösterdiler (82). Zhou ve arkadaşları da konjenital hidronefrozlu sıçanların etkilenen böbreklerinde iNOS ekspresyonunun down-regülasyonu yoluyla, NO' nun sitoprotektif etkisinin kaybolabileceğini veya zayıflayabileceğini doğruladılar (3). Hatta Cherla ve Jaimes, NO perkürsörü arginin verildiğinde, sentezlenen NO' nun böbrek hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu gösterdi (83). Bizim çalışmamızda ise doku örnekleri çalışılmasa da, hasta serumlarında kontrol gruplarına göre NOS seviyeleri daha düşüktü ve ek olarak NO radikali seviyeleri de yüksekti. Fakat bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,926$ ve $p=0.071$, sırasıyla) (Tablo-1). Deneysel çalışmalardan farklı olarak özellikle çocuklarda, nitrozatif stres markerı olan NO ve NOS ile ÜPBD arasında kuvvetli bir ilişki olmadığını düşünüyoruz.

Cabir ve ark. üst üriner sistem obstrüksiyonu oluşturdukları bir hayvan çalışmasında; doku ve plazmadaki NO ürünleri olan nitrit/nitrat düzeylerinin, deney grubunda kontrol ve sham gruplarına göre daha düşük olduğunu gösterdiler. Bu durumun üst üriner sistem obstrüksiyonu modelinde NO düzeylerinin azaldığının dolaylı bir göstergesi olduğu yorumunu yaptılar (82). Al-Mashhadi ve arkadaşları ise yukarıdaki çalışmaya zıt olarak, çocuklarda oksidatif stres ve nitrik oksit homeostazını inceledikleri bir çalışmada HN nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 16 çocukta cerrahi tedaviden önce ve sonra plazma nitrit seviyelerinin kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu buldular (77). Ek olarak yukarıda tartışılan hayvan çalışmalarından farklı olarak hidronefrozlu hastalarda genel NO homeostazının bozulmadığını ve aksine NO üreten sistemlerin aktivitesinin artabileceğini düşündüğünü belirttiler. Bizim çalışmamızda da NO radikali ve NOS seviyelerinin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p=0,071$ ve $p=0.926$, sırasıyla) (Tablo-1). Bizim çalışmamızdaki hasta sayısı ($n=50$) daha fazla olmakla birlikte bulgularımız NO homeostazı açısından Al-Mashhadi' nin çalışma sonuçlarını

destekler nitelikteydi. Ancak bu parametrelere ek olarak bizim çalışmamıza nitrozatif stresin daha güçlü bir belirteci olan peroksinitrit de dahil edilmiştir. Hasta grubunda ölçülen peroksinitrit seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). Bu bulgu ÜPBD ile nitrozatif stres arasında kuvvetli bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bizim bilgimize göre çalışmamız literatürde şimdiye kadar yapılmış en geniş serili pediatrik yaş grubu çalışması olma özelliği taşımaktadır. Bu bulgular ÜPBD tanısı alan hastalarda nitrozatif stresin artmış olmasıyla birlikte, NO homeostazının korunması için kompensatuar mekanizmaların da aktiflenebileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda serum peroksinitrit seviyelerinin hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmasına rağmen, yapılan korelasyon analizinde hastaların SFU hidronefroz grade, parankim kalınlığı, pelvis AP çapı ve sintigrafik TRFK ile korelasyon göstermediği görüldü (Tablo-2). Bu durum belkide hasta grubumuzdaki hidronefroz derecelerinin genellikle yüksek ve birbirine yakın olmasıyla ilişkili olabilir. Ya da oksidatif ve nitrozatif stres homeostazının korunmasını sağlayan ve kaynağını bilemediğimiz sistemik bir nedene bağlı olabileceği kanısındayız.

Hidronefrozlu çocuklarda cerrahi müdahale endikasyonları konusunda görüşler farklılık göstermektedir. Yenidoğanlarda klinik sonucu tahmin etmek için farklı üriner biyobelirteçlerin kullanılması önerilmiştir, ancak bu modellerin daha da iyileştirilmesi gerekmektedir (84,85). Kısmi ÜPBD' nin uzun vadeli fizyolojik sonuçlarına ilişkin yeni bilgilere dayanarak, hidronefrotik çocuklarda günümüzün ameliyatsız yönetiminin daha sonraki yaşamda hipertansiyon riskini azaltmak amacıyla yeniden gözden geçirilmesi önerilmektedir (86). Bizim çalışmamızda da nitrozatif stres parametrelerinin cerrahi gerekliliği belirlemedeki rolü de araştırılmıştır. Çalışmamızda hasta (grup 1) ve kontrol (grup 2) grupları arasındaki peroksinitrit seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmasına rağmen ($p=0,005$), alt grup analizinde grup 1a ve grup 1b arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,391$). Bu durum belkide bize, şu an için takip edilen grup 1b deki hastaların da yüksek NS' ye maruz kaldığını ve ilerleyen dönemde cerrahi müdahale gerekebileceği konusunda fikir veriyor olabilir. Fakat bizim çalışmamızın longitudinal bir çalışma olmaması ve takip süremizin kısa olması nedeniyle bu konuda uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat NOS aktivitesi grup 1a da daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.018$). Bu durum NO hemostazında çoklu mekanizmaların söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında NOS ve NO seviyelerindeki çelişki nedeniyle, cerrahi müdahale gerekliliğini değerlendirmede bu parametrelerin kararlı biyobelirteçler olmadığını düşünüyoruz. Aksine peroksinitrit seviyeleri bu konuda daha tutarlıdır ve gelecek vadetmektedir. Ancak bu ilişkinin etkinliğini ve muhtemel

mekanizmanın ortaya konulmasını sağlayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Zafrani ve ark. böbrek yetmezliğine giden yolun tek bir mekanizma yerine, enflamatuar, oksidatif ve nitrozatif faktörlerle karmaşık etkileşim içindeki hücrel mekanizmalardan oluşan bir orkestra ile açıklanabileceğini savundular (87). Üreter obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen retrograd glomerüler reflünün NO sentezini bozduğu ve buna paralel olarak böbrek fonksiyonlarını etkilediği de birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (72,88–90). Ancak NO sentezinin nasıl ve hangi mekanizma ile bozulduğu hala tam olarak bilinmemektedir (82). Bulgularımız bize, nitrozatif stresin ÜPBD patofizyolojisinde rol alabileceğini düşündürse, bu patolojinin böbrekte oluşturduğu sekonder etkilere bağlı olarakta NS' nin artmış olabileceğini göz önünde bulunduruyoruz.

Bizim bilgimize göre bu çalışma; çocuklarda ÜPBD ile nitrozatif stres ilişkisini araştıran literatürde şimdiye kadar yapılmış, vaka ve kontrol gruplarını içeren, en geniş serili, prospektif ve pilot çalışma olma özelliği taşımaktadır. Bunun yanında çalışmada doku örneği bulunmaması, takip süresinin kısalığı, 3 NT çalışılmaması ve 6 aydan küçük çocukların açlık sürelerindeki sınırlamalar nedeniyle birtakım limitasyonlara sahiptir.

6. SONUÇ

Yapılan tüm değerlendirmelere göre çocuklarda, nitrozatif stres belirteçleri olan NO ve NOS ile PBD arasında kuvvetli bir ilişki olmadığını düşünüyoruz. Fakat, daha güçlü bir nitrozatif stres belirteci olan peroksinitrit ile PBD arasında kuvvetli bir ilişki olabileceğini düşünüyoruz. Bu bulgular PBD tanısı alan hastalarda nitrozatif stresin artmış olmasıyla birlikte, NO homeostazının korunması için kompensatuar mekanizmaların da aktiflenebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında NOS ve NO seviyelerindeki çelişki nedeniyle, cerrahi müdahale gerekliliğini değerlendirmede bu parametrelerin kararlı biyobelirteçler olmadığını düşünüyoruz. Aksine peroksinitrit seviyeleri biraz daha tutarlıdır ve gelecek vadetmektedir. Ancak bu ilişkinin etkinliğini ve muhtemel mekanizmanın ortaya konulmasını sağlayacak, daha geniş serili, daha uzun takip süreli ve doku örneklerinin dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Devarakonda, C. K. V., Shearier, E. R., Hu, C., Grady, J., Balsbaugh, J. L., Makari, J. H., ... & Shapiro, L. H. A novel urinary biomarker protein panel to identify children with ureteropelvic junction obstruction—A pilot study. *Journal of pediatric urology*, 2020; 16(4): 466-7.
2. Alberti, C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology, decoupling of tout court pelvic dilatation-obstruction semantic connection, biomarkers to predict renal damage evolution. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012; 16(2): 213-9.
3. Zhou, Y., Takahashi, G., & Yonamine, K. Down-regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rat with congenital hydronephrosis. *International journal of urology*, 2003; 10(10), 536-43.
4. Thakur, N., Choudhary, S. S., Chethan, G. E., & Dey, S. Urokinase alteration and its correlation with disease severity and oxidative/nitrosative stress in buffalo calves with obstructive urolithiasis. *Research in veterinary science*, 2019; 127: 18-26.
5. Yoon, S., Eom, G. H., & Kang, G. Nitrosative stress and human disease: Therapeutic potential of denitrosylation. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(18): 9794-5.
6. James Kyle Anderson, Cadeddu JA. Surgical Anatomy of the Retroperitoneum, Adrenals, Kidneys, and Ureters. In: Lous R. Kavoussi ACN, Alan W. Partin, Craig A. Peters, editor. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia Saunders Elsevier; 2012; 10: 3-70.
7. Kogan B. A., “Disorders of the Ureter & Ureteropelvic Junction”, in *Smith’s General Urology*, ed. by Emil A. Tanagho, Jack W. McAninch and ebrary Inc. (New York: McGraw-Hill,, 2008; XI: 756-7.
8. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. In: Anafarta K, editor. *Temel Üroloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011; 4: 1-21.
9. Williams PL BL, Berry MM. *Gray’s anatomy*. 38 ed. New York: Churchill Livingstone; 1995;
10. Bohnenpoll T, Kispert A. Ureter growth and differentiation. *Semin Cell Dev Biol*. Aralık 2014;36:21-30.
11. D. Ruano-Gil, and A. Tejedo-Mateu, “Human Embryo (12 Mm) with Mesohydronephrosis and Ureterohydronephrosis”, *Acta Anat (Basel)*, 1975; 93: 135-40.
12. G. F. Murnaghan, “The Dynamics of the Renal Pelvis and Ureter with Reference to Congenital Hydronephrosis”, *Br J Urol*, 1958; 30: 321-9.
13. J. C. th Pope, J. W. Brock, 3rd, M. C. Adams, F. D. Stephens, and I. Ichikawa, “How They Begin and How They End: Classic and New Theories for the Development and Deterioration of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, Cakut”, *J Am Soc Nephrol*,

1999;10: 2018-28.

14. Griffiths DJ, Notschaele C. The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: 1. The dynamics of the isolated bolus. *Neurourology and Urodynamics*. 1983;2(2):155-66.
15. Foote J, Blennerhassett J, Wiglesworth F, Mackinnon K. Observations on the ureteropelvic junction. *The Journal of Urology*. 1970;104(2):252-7.
16. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023; ISBN 978-94-92671-19-6
17. Lous R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. Management of Upper Urinary Tract Obstruction. In: Nakada SY, editor. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012; 10: 1112-40.
18. Carr MC. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In: *Campbell's Urology Walsh PC, Retik AB (eds), WB Saunders, London 2002; 8: 1995-2006.*
19. J. A. Gosling, and J. S. Dixon, "Functional Obstruction of the Ureter and Renal Pelvis. A Histological and Electron Microscopic Study", *Br J Urol*, 1978; 50: 145-52.
20. A. B. Pinter, A. Horvath, and Z. Hrabovszky, "The Relationship of Smooth Muscle Damage to Age, Severity of Pre-Operative Hydronephrosis and PostOperative Outcome in Obstructive Uropathies", *Br J Urol*, 1997; 80: 227-33.
21. Park JM, Bloom DA. The pathophysiology of UPJ obstruction. Current concepts. *Urol Clin North Am*. 1998;25:161-9.
22. Gulmi FA, Felsen D, Vaughan ED Jr. Pathophysiology of the urinary tract obstruction. In: Walsh PC, Retik AB (eds), *Campbell's Urology WB Saunders, London 2002; 8: 411-62.*
23. A. Stenberg, L. Olsen, U. Engstrand, and A. E. Persson, "Pressure and Flow Measurements in the Partially Obstructed Ureter of the Rat", *Scand J Urol Nephrol*, 1988; 22: 279-88.
24. Basaklar AC. Konjenital Ureteropelvik Tıkanıklık, Basaklar AC (ed). *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Urolojik Hastalıkları Cilt 2*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2001;1259-87.
25. Salem, Y. H., Majd, M., Gil, H. et al.: Outcome analysis of pediatric pyeloplasty as a function of patient age, presentation and differential renal function. *The Journal of urology*, 1995; 154: 1889-90.
26. Ulman İ. Çocukda hidronefroz ve üriner obstrüksiyon. *Türkiye Klinikleri, J Pediatr Sci*. 2005;1:1-4.
27. Mouriquand P. Congenital anomalies of the pyeloureteral junction and the ureter. In: O'Neill, Rowe M (eds), *Pediatric Surgery (5th ed) Mosby-Year Book, St. Louis 1998; 1591- 607.*
28. Ebel KD. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. *Pediatr Radiol*. 1998;28:630-5.
29. M. E. Tublin, G. D. Dodd, 3rd, and V. P. Verdile, "Acute Renal Colic: Diagnosis with Duplex

- Doppler Us”, *Radiology*, 1994; 193: 697-701.
30. J. F. Platt, J. H. Ellis, and J. M. Rubin, “Renal Transplant Pyelocaliectasis: Role of Duplex Doppler Us in Evaluation”, *Radiology*, 1991; 179: 425-8.
 31. M. Mitterberger, G. M. Pinggera, R. Neururer, R. Peschel, D. Colleselli, F. Aigner, J. Gradl, G. Bartsch, H. Strasser, L. Pallwein, and F. Frauscher, “Comparison of Contrast-Enhanced Color Doppler Imaging (Cdi), Computed Tomography (Ct), and Magnetic Resonance Imaging (Mri) for the Detection of Crossing Vessels in Patients with Ureteropelvic Junction Obstruction (Upjo)”, *Eur Urol*, 2008; 53: 1254-60.
 32. A. J. Hendrikx, S. Nadorp, N. A. De Beer, J. B. Van Beekum, and S. Gravas, “The Use of Endoluminal Ultrasonography for Preventing Significant Bleeding During Endopyelotomy: Evaluation of Helical Computed Tomography Vs Endoluminal Ultrasonography for Detecting Crossing Vessels”, *BJU Int*, 2006; 97: 786-9.
 33. Bell ET. *Renal Disease*. Philadelphia, Lea &Febiger, 1946;
 34. Cohen B, Coldman SM, Kopilnick M, Khurana AV; Salik JO. Ureteropelvicjunction obstruction Its occurrence in 3 members of a single family.*J Urol*. 1978;120:361-4.
 35. Kass EJ. Pyeloplasti. In: Graham SD, editor. *Glenn Ürolojik Cerrahi*. 7 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2011;647-9.
 36. A. Wasilewska, K. Taranta-Janusz, W. Debek, W. Zoch-Zwierz, and E. Kuroczycka-Saniutycz, “Kim-1 and Ngal: New Markers of Obstructive Nephropathy”, *Pediatr Nephrol*, 2011; 26: 579-86.
 37. Mohamed A Taha, Ahmed A Shokeir, Hussein G Osman, Abd El-Aziz F Abd El, and Sami E Farahat, “Obstructed Versus Dilated Nonobstructed Kidneys in Children with Congenital Ureteropelvic Junction Narrowing: Role of Urinary Tubular Enzymes” *The Journal of urology*, 2007; 178: 640-6.
 38. S. P. Yang, A. S. Woolf, H. T. Yuan, R. J. Scott, R. A. Risdon, M. J. O’Hare, and P. J. Winyard, “Potential Biological Role of Transforming Growth FactorBeta1 in Human Congenital Kidney Malformations”, *Am J Pathol*, 2000; 157: 1633-47.
 39. P. Devarajan, “Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (Ngal): A New Marker of Kidney Disease”, *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2008; 241: 89- 94.
 40. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4(8):118-26.
 41. Bagchi K, Puri S. Free radicals and antioxidants in health and disease. *East Mediterranean Health Jr*. 1998;4:350–60.
 42. Aruoma OI. Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Food Chem Toxicol*. 1994;32:671–83.

43. Rao AL, Bharani M, Pallavi V. Role of antioxidants and free radicals in health and disease. *Adv Pharmacol Toxicol.* 2006;7:29–38.
44. Stefanis L, Burke RE, Greene LA. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Curr Opin Neurol.* 1997;10:299–305.
45. Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann Med.* 1991;23:573–81.
46. Mc Cord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000;108:652–9.
47. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:323-50.
48. Koşay S. Nitrik oksidin tanımı ve tarihçesi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi.* 1996;1-53.
49. Lowenstein CJ, Dimerman JL, Synder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med.* 1994;120:227-37.
50. Atakişi O, Atakişi E, Atabay T, Uzun M. L-Arjinin ve N-Nitro-L-Arjinin metil esteri uygulamasının beyin, karaciğer, böbrek dokusu nitrik oksit ve malondialdehit düzeylerine etkisi. *Kafkas Üniv Vet Fak Dergisi.* 2009; 15(1): 71-5.
51. Qureshi AA, Lerner LH, Lerner EA. Nitric oxide and the cutis. *Arch Dermatol.* 1996;132:889-93.
52. Weller R. Nitric oxide-a newly discovered chemical transmitter in human skin. *Br J Dermatol.* 1997;137:665-72.
53. Bruch-Oerharz D, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide and its implications in skin homeostasis and disease-a review. *Arch Dermatol Res.* 1998;290:643-51.
54. Radi R. Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2004;101(12):4003-8.
55. Dedon PC, Tannenbaum SR. Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation. *Arch Biochem Biophys.* 2004;423(1):12-22.
56. Patel RP, McAndrew J, Sellak H, White CR, Jo H, Freeman BA, Darley-Usmar VM. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1411 (2-3):385-400.
57. Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med.* 1998;19(4-5):221-357.
58. Knight AR, Taylor EL, Lukaszewski R, Jensen KT, Jones HE, Carré JE, vd. A high-sensitivity electrochemiluminescence-based ELISA for the measurement of the oxidative stress biomarker, 3-nitrotyrosine, in human blood serum and cells. *Free Radic Biol Med.* 20 Mayıs

2018;120:246-54.

59. Çakatay U, Telci A. Oksidatif protein hasarı ve saptanmasında kullanılan markerlar. İst.Tıp Fak. Mecmuası.2000;63:3-4.
60. Herce-Pagliai C, Kotecha S, Shuker DE. Analytical methods for 3-nitrotyrosine as a marker of exposure to reactive nitrogen species: a review.Nitric Oxide. 1998;2(5):324-36.
61. Ohshima H, Friesen M, Brouet I, Bartsch H. Nitrotyrosine as a new marker for endogenous nitrosation and nitration of proteins. Food Chem Toxicol. 1990;28(9):647-52.
62. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. Clin Chem. 1990;36(8):1440-3.
63. Durak I, Kavutcu M, Kaçmaz M, et al. Effects of isoflurane on nitric oxide metabolism and oxidant status of Guinea pig myocardium. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45(1):119-22.
64. Al-Nimer M, Al-Ani F, Ali F. Role of nitrosative and oxidative stress in neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Neurosci Rural Pract. 2012;3(1):41-4.
65. Kominsky HD, Johnson BA. Percutaneous management of ureteropelvic junction obstruction. Curr Opin Urol. 01 Temmuz 2023;33(4):345-50.
66. Boşoteanu M, Boşoteanu C, Deacu M, Aşchie M, Bordei P. Etio-pathogenic and morphological correlations in congenital hydronephrosis. Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol. 2011;52(1):129-36.
67. Alipour A, Mohammadjafari H, Rafiei A, Amjadi O. The Role of Urinary Biomarker Levels in Assessing the Presence and Severity of Ureteropelvic Junction Obstruction in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pediatr Rev. 10 Temmuz 2016;4(2):1-11.
68. Kobayashi Y. The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression during the induction and resolution of inflammation. J Leukoc Biol. Aralık 2010;88(6):1157-62.
69. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev. Ocak 2007;87(1):315-424.
70. Ahmad R, Hussain A, Ahsan H. Peroxynitrite: cellular pathology and implications in autoimmunity. J Immunoassay Immunochem. 2019;40(2):123-38.
71. Taskin S, Celik H, Cakirca G, Manav V, Taskin A. Nitric oxide synthase activity: A novel potential biomarker for predicting Alopecia areata. J Cosmet Dermatol. Aralık 2022;21(12):7075-80.
72. Araujo, M., and Welch, W. J. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006; 15: 72-7.
73. Halliwell, B. Oxidants and human disease: some new concepts. FASEB J. 1987; 1(5): 358-64.

- 74.** Soni Y, Softness K, Arora H, Ramasamy R. The Yin Yang Role of Nitric Oxide in Prostate Cancer. *Am J Mens Health*. 2020;14(1):1557988320903191
- 75.** Lee WC, Chuang YC, Chiang PH, Chien CT, Yu HJ, Wu CC. Pathophysiological studies of overactive bladder and bladder motor dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *J Urol*. Temmuz 2011;186(1):318-25.
- 76.** Bolat D, Oltulu F, Uysal A, Kose T, Gunlusoy B, Yigitturk G, vd. Effects of losartan on experimental varicocele-induced testicular germ cell apoptosis. *Andrologia*. Eylül 2016;48(7):840-6.
- 77.** Al-Mashhadi A, Checa A, Wählin N, Neveus T, Fossum M, Wheelock CE, vd. Changes in arterial pressure and markers of nitric oxide homeostasis and oxidative stress following surgical correction of hydronephrosis in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. Nisan 2018;33(4):639-49.
- 78.** Sugiyama H, Kobayashi M, Wang DH, Sunami R, Maeshima Y, Yamasaki Y, Masuoka N, Kira S, Makino H (2005) Telmisartan inhibits both oxidative stress and renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction in acatalasemic mice. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2670–80.
- 79.** Moriyama T, Kawada N, Nagatoya K, Takeji M, Horio M, Ando A, Imai E, Hori M Fluvastatin suppresses oxidative stress and fibrosis in the interstitium of mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2001; 59:2095–103.
- 80.** Kinter M, Wolstenholme JT, Thornhill BA, Newton EA, McCormick ML, Chevalier RL Unilateral ureteral obstruction impairs renal antioxidant enzyme activation during sodium depletion. *Kidney Int* 1999; 55: 1327–34.
- 81.** Kawada N, Moriyama T, Ando A, Fukunaga M, Miyata T, Kurokawa K, Imai E, Hori M Increased oxidative stress in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 1999; 56: 1004–13.
- 82.** Alan C, Kurt HA, Topaloğlu N, Ersay AR, Cakir DU, Başturk G. Nitric oxide and asymmetric dimethyl arginine (ADMA) levels in an experimental hydronephrotic kidney caused by unilateral partial ureteral obstruction. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2016;42(3):614-20.
- 83.** Cherla G, Jaimes EA. Role of L-arginine in the pathogenesis and treatment of renal disease. *J Nutr*. 2004;134:2801-6.
- 84.** Chevalier RL. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 157–68.
- 85.** Decramer S, Zurbig P, Wittke S, Mischak H, Bascands JL, € Schanstra JP. Identification of urinary biomarkers by proteomics in newborns: use in obstructive nephropathy. *Contrib Nephrol* 2008; 160: 127–41.

- 86.** Carlström M. Hydronephrosis and risk of later development of hypertension. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Ocak 2019;108(1):50-7.
- 87.** Zafrani L, Payen D, Azoulay E, Ince C. The microcirculation of the septic kidney. *Semin Nephrol*. Ocak 2015;35(1):75-84.
- 88.** Klahr S. Obstructive nephropathy. *Intern Med*. 2000;39:355-61.
- 89.** Lanzone JA, Gulmi FA, Chou SY, Mooppan UM, Kim H. Renal hemodynamics in acute unilateral ureteral obstruction: contribution of endothelium-derived relaxing factor. *J Urol*. 1995;153:2055-9.
- 90.** Ekinci S, Ciftci AO, Atilla P, Muftuoglu S, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Ureteropelvic junction obstruction causes histologic alterations in contralateral kidney. *J Pediatr Surg*. 2003;38:1650-5.
- 91.** Yılmaz MO. Çocuk üreteropelvik bileşke darlıklarında doku ve serumdaki tiol disülfide dengesinin incelenmesi [uzmanlık tezi]. Harran üniversitesi; 2017.

ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞI İLE NİTROZATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 20	% 19	% 2	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 16
2	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Ataturk Universitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to (school name not available) Öğrenci Ödevi	<% 1
5	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	explore.openaire.eu İnternet Kaynağı	<% 1

9	Öğrenci Ödevi	<% 1
10	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
12	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.jove.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
15	acikerisim.harran.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
16	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.egitimmekani.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	www.tard.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
19	doczz.net İnternet Kaynağı	<% 1