



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**TEK TARAFLI ÜRETEROPELVİK DARLIKLI HASTALARDA  
PROGNOSTİK BELİRTEÇLER**

**Dr. Yasin BAYRAM  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT**

**ADANA-2011**



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**TEK TARAFLI ÜRETEROPELVİK DARLIKLI HASTALARDA  
PROGNOSTİK BELİRTEÇLER**

**Dr. Yasin BAYRAM  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından  
TF2009LTP49 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

**ADANA-2011**

## TEŐEKKÜR

Pediatri uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emek ve gsterdikleri sabırları için tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma, ayrıca tezimi hazırlamamda büyük katkısı, çabası ve emeği bulunan tez hocam sayın Prof. Dr. Aysun Karabay Bayazıt'a,

Tezimin başlangıcında birlikte çalıştığım sayın hocam Prof. Dr. Aytül Noyan'a ve desteğinden dolayı sayın Prof. Dr. Ali Anarat'a, yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Sevgi Yavuz'a, tezimin biyokimyasal çalışmalarını yapan Biyokimya Uzmanı Sayın Rüksan Anarat ve ekibine, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Yaşar Sertdemir'e ve Biyoistatistik Anabilim Dalın'dan Dr. İlker Ünal'a, katkılarından dolayı arkadaşım Dr. Tuncay Duman'a, otomasyon sekreterimiz Meryem Çelik'e, personelimiz Hanifi Saban'a, laboratuvar teknisyeni Hürü Kaplan'a, tüm eğitimim süresince maddi ve manevi destek veren anne ve babama, uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında desteğinden dolayı kardeşim Ersin Bayram'a ve eşim Dr.Fatma Bayram'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
DESTEKLEYEN RESMİ KURULUŞ	IV
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Üreteropelvik Bileşke Darlığı	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Bulgular	2
2.2. Etyoloji	3
2.2.1. İntrensek Nedenler	3
2.2.2. Ekstresek Nedenler	4
2.3. Sekonder Üreteral Pelvik Bileşke Obstrüksiyonu	4
2.4. Eşlik Eden Anomaliler	5
2.5. Konjenital Obstrüktif Nefropatiye Katkıda Bulunan Faktörler	5
2.6. Hayvan Modellerinde Obstrüktif Nefropati	5
2.7. Nefron Sayısı	6
2.8. Obstrüktif Nefropati Patogenezi	6
2.9. Obstrüktif Nefropatinin Fonksiyonel Sonuçları	10
2.10. Obstrüksiyonun Giderilmesi Ardından İlerleme ve İyileşme	10
2.11.Obstrüktif Nefropati'nin İlerleme ve Şiddeti Üzerine Potansiyel Belirteçler	11
2.12. Klinik Belirti ve Bulgular	12
2.13. Tanı	13
2.13.1. Ultrasonografi	13
2.13.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	15

2.13.3. Radyonüklid Renografi	16
2.13.4. Basınç-Akım Çalışması	17
2.13.5. Biyokimyasal Parametreler	18
2.13.6. Transforming Growth Faktör $\beta$ 1	18
2.13.7. Monosit Kemoatraktan Protein-1(MCP-1)	21
2.13.7.1. MCP-1'in Yapısı	22
2.13.7.2. MCP-1'in Düzenlenmesi	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1 Hasta ve Kontrol Gurubu	24
3.2. Yöntemler.	25
3.3 İstatiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	53
EKLER	54

## **DESTEKLEYEN RESMİ KURULUŞ**

Bu alıŐma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından TF2009LTP49 proje numarası ile desteklenmiştir.

## TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Antenatal hidronefroz nedenleri	4
Tablo 2. Cerrahi indikasyonları	13
Tablo 3. Antenatal hidronefrozun derecelendirilmesi	14
Tablo 4. Opere hastaların verileri	28
Tablo 5. Opere edilen hastaların laboratuvar, radyolojik ve sintigrafik verileri	30
Tablo 6. Opere olmayan hastaların verileri	31
Tablo 7. Opere olmayan hastaların radyolojik ve sintigrafik verileri	32
Tablo 8. Sağlıklı kontrol grubunun verileri	33
Tablo 9. Grupların demografik özellikleri	34
Tablo 10. Grupların radyolojik, sintigrafik verileri	35
Tablo 11. Grupların idrar <i>MCP-1/Cr</i> ve <i>TGF-<math>\beta</math>1/Cr</i> oranları	37
Tablo 12. <i>MCP-1</i> , <i>TGF-<math>\beta</math>1</i> , operasyon süresi, <i>MCP-1/Cr</i> oranı, <i>TGF-<math>\beta</math>1/Cr</i> oranı, AP çap korelasyonu	39

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Obstrüktif nefropati patogenezi	8
Şekil 2. Fetal üriner sistem obstrüksiyonuna cevap olarak progenitör farklılaşma örnekleme	10
Şekil 3. A: Normal böbrekte renogram eğrisi B: Obstrüktif patern C: Şüpheli sonuç. Lasiks enjeksiyonundan sonra pelvikalisiel staz bir miktar boşalmakla birlikte kısmen devam ediyor	17
Şekil 4. TGF beta aracılı progresif nefron kaybı	21
Şekil 5. <i>TGF-β1</i> / kreatinin oranının gruplara göre dağılımı.	37
Şekil 6. <i>MCP-1</i> / kreatinin oranının gruplara göre dağılımı	38

## KISALTMALAR

<b>ark.</b>	: Arkadaşları
<b><math>\alpha</math> –SMA</b>	: Alfa düz kas aktin
<b>AP</b>	: Anteroposterior
<b>AP-1</b>	: Aktivatör protein 1
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>CC</b>	: CC motifli kemokin
<b>CHAK</b>	: Chemokine-activated killer
<b>Cr</b>	: Kreatinin
<b>CTGF</b>	: Bağ doku büyüme faktörü
<b>DMSA</b>	: Dimerkaptosüksinik asit
<b>DTPA</b>	: Dietilentriamin pentaasetik asit
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>eNOS</b>	: Endotelyal nitrik oksid sentaz
<b>End MT</b>	: Endotelyal mezenkimal değişim
<b>EMT</b>	: Epitelyal mezenkimal değişim
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>HS</b>	: Hipersensitif
<b>ICAM-1</b>	: İnterselüler adezyon molekülü
<b>IL-2</b>	: İnterlökin 2
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gama
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>L</b>	: Sol
<b>MAG-3</b>	: Merkптоasetiltriglisin-3
<b>MCP-1</b>	: Monosit kemoatraktan protein-1
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>mRNA</b>	: Messenger ribonükleid asit

<b>NAG</b>	: N-asetil- $\beta$ -D-glukozaminidaz
<b>NF-kB</b>	: Nükleer faktör kapa B
<b>PDGF</b>	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
<b>R</b>	: Sağ
<b>RI</b>	: Rezistivite indeksi
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen örnekleri
<b>TGF <math>\beta</math></b>	: Transforming growth faktör beta
<b>TMB</b>	: Tetrametilbenzidin
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>T <math>\frac{1}{2}</math></b>	: Yarılanma süresi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>UUO</b>	: Tek taraflı üreteral obstrüksiyon
<b>ÜPB</b>	: Üreteropelvik bileşke
<b>VATER</b>	: Vertebral defekt, imperfore anüs, trakeoözafagial fistül, radial ve renal displazi
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü 1
<b>VCUG</b>	: Voiding sistoüreterografi
<b>VUR</b>	: Vezikoüreteral reflü

## ÖZET

### **Tek Taraflı Üreteropelvik Darlıklı Hastalarda Prognostik Belirteçler**

**Amaç:** Bu çalışmada, opere ve non-opere tek taraflı üreteropelvik bileşke darlığı olan çocuklarda idrarda *MCP-1* ve *TGF-β1* atılımı ile üreteropelvik bileşke darlığının derecesi arasındaki ilişkiye bakmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen benzer yaşta olan 20 opere ve 26 non-opere tek taraflı üreteropelvik darlıklı hasta ile kontrol grubu olarak 22 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Tüm hasta ve kontrol gruplarının idrarlarında eşzamanlı *MCP-1*, *TGF-β1* ve kreatinin çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.

**Bulgular:** İdrar *MCP-1*/ kreatinin ve idrar *TGF-β1*/kreatinin oranları opere hasta grubunda non-opere ve sağlam gruplara göre belirgin yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Non-opere ve sağlam grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). İdrar *MCP-1*/ kreatinin ve idrar *TGF-β1*/kreatinin oranları ile ön-arka pelvis çapı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmezken ( $p>0,05$ ) sadece idrar *TGF-β1* düzeyi, ön-arka pelvis çapı ile korele bulundu ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada tek taraflı üreteropelvik bileşke darlığı olan çocukların izleminde özellikle operasyon kararı açısından prognostik bir marker olarak idrar *MCP-1* ve *TGF-β1* düzeylerinin bakılabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Üreteropelvik bileşke darlığı, idrar *MCP-1*, idrar *TGF-β1*, idrar kreatinin

## ABSTRACT

### Prognostic Markers in Unilateral Ureteropelvic Junction Obstruction

**Objective:** In the present study, it is aimed to determine the correlation between urine excretion of *MCP-1*, *TGF- $\beta$ 1* and the severity of the ureteropelvic junction obstruction in operated and non-operated children diagnosed as unilateral ureteropelvic junction obstruction.

**Material and Methods:** The study was performed in Pediatric Nephrology Department of Cukurova University Medical Faculty. Twenty operated and 26 non-operated patients with unilateral ureteropelvic junction obstruction and 22 healthy children within similar ages were included. *MCP-1*, *TGF- $\beta$ 1* and creatinine were concurrently measured in the urine examples of both patient and health groups. The results were statistically analysed in Cukurova University, Faculty of Medicine, department of Biostatistics.

**Results:** The ratio of urine *MCP-1*/creatinine and *TGF- $\beta$ 1*/creatinine was statistically higher in operated patients compared to non-operated patients and healthy children ( $p < 0,05$ ). No statistical difference was found between the non-operated and control groups ( $p > 0,05$ ). There was no significant correlation between the ratio of urine *MCP-1*/creatinine, *TGF- $\beta$ 1*/creatinine and antero-posterior diameter of pelvis ( $p > 0,05$ ). Urine levels of *TGF- $\beta$ 1* was correlated with antero-posterior diameter of pelvis ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Urine *MCP-1* and *TGF- $\beta$ 1* might be used as prognostic markers in the follow-up of children with unilateral ureteropelvic junction obstruction particularly for determination of the time of the surgery.

**Key Words:** Ureteropelvic junction obstruction, urine *MCP-1*, urine *TGF- $\beta$ 1*, urine creatinine

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üreteropelvik bileşke (ÜPB) obstrüksiyonu, doğumsal veya edinsel hastalıklar sonucu böbrek pelvisindeki idrarın üretere yetersiz aktarımı olarak tanımlanır. Çocuklarda hidronefrozun en yaygın sebebidir. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu sıklığı 1:1500 olarak bildirilmiştir. Yapılan pek çok araştırmaya rağmen obstrüktif nefropatili çocuk, infant ve fetuslarda değerlendirme ve yönetimle ilgili temel sorular halen açığa kavuşmamıştır. Renal ultrasonografi, diüretikli radyonüklid renal tarama ve plazma kreatinin konsantrasyonu gibi böbrek yapı ve fonksiyonunu gösteren klinik ölçümler, hastaların gelecek seyri açısından zayıf belirteçlerdir.

**Transforming growth faktör-β1 (TGF β1):** Doku hasarlanmasından sonra iyileşme sürecinde ana modulatördür. *TGF-β1*'in böbrekte sentezinin artışı, kollajen birikimi ve skar gelişimi izler. Dokuda fibrozis gelişiminde anahtar rol oynar, üst üriner sistem obstrüksiyonuna cevap olarak dokuda *TGF-β1* ekspresyonuna neden olan moleküler olaylar uyarılır ve renin-anjiyotensin sisteminde up-regulasyona neden olan histolojik değişiklikler gelişir. Üriner *TGF-β1* düzeyi böbrekte gelişen sklerotik ve fibrotik süreci yansıtır, renal hastalık progresyonunu ve tedavinin etkisini değerlendirmede non invaziv araç olarak kullanılabilir.

**Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1):** Güçlü ve spesifik kemotaktik özellikleri iyi bilinen monosit aktivasyon faktörüdür. Tek taraflı ÜPB obstrüksiyonunda MCP-1 ekskresyonu interstiyel makrofaj sayısı ile korele şekilde artar. Deneysel hidronefrozda MCP-1'in interstiyel fibrozis progresyonuna yol açtığı görülmüştür. İdrar MCP-1 düzeyi, ÜPB darlığında interstiyel inflamasyonun derecesini yansıtır. ÜPB darlığı olan hastalarda idrar MCP-1 düzeyleri sağlıklı bireylere göre 4 kat artmıştır.

Bu çalışmanın amacı antenatal hidronefroz ile başvuran çocukların ameliyat olan ve olmayan gruplarında farklı ve belirleyici olabilecek olan parametrelerin saptanması; ayrıca idrarda MCP-1 ve *TGF β1* ekskresyonuyla üreteropelvik bileşke darlığının derecesi ve böbrek ön-arka pelvis çapı ve böbrek fonksiyonlarının korelasyonuna bakmaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Üreteropelvik Bileşke Darlığı**

Üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlığı, doğumsal veya edinsel hastalıklar sonucu böbrek pelvisindeki idrarın üretere yetersiz aktarımı olarak tanımlanır. Çocuklarda hidronefrozun en yaygın sebebidir. Üst üriner sistem dilatasyonu yaygın bir konjenital anomalidir. Çocuklarda ve infantlarda böbrek hasarlanmasının en önemli saptanabilen nedenini konjenital obstrüktif nefropati oluşturmasına rağmen, bu hastalığın doğal seyri az anlaşılabilmiş ve terapötik girişim için endikasyonlar son derece tartışma yaratmıştır. Son 20 yılda prenatal ultrasonografinin kullanımıyla konjenital hidronefroz prevalansı 20 kat artmıştır.

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Konjenital obstrüktif nefropati fetusun üriner sistemindeki gelişim bozukluğundan kaynaklanır. En sık nedeni üreteropelvik bileşkede obstrüksiyonudur (sıklık 1:1500). Konjenital obstrüktif nefropatinin nedenleri çok faktörlü ve poligeniktir ve vakaların çoğunun sebebi bilinmemektedir. Bell tarafından 32360 kişilik otopsi serisinde hidronefroz insidansı % 3,8 (% 3,9 erkek, % 3,6 kız) olarak rapor edilmiştir.<sup>1</sup> Yapılan pek çok araştırmaya rağmen obstrüktif nefropatili çocuk, infant ve fetuslarda değerlendirme ve yönetimle ilgili temel sorular halen açığa kavuşmamıştır. Böbrek ultrasonografisi, radyonüklid diüretikli sintigrafiler ve plasma kreatinin konsantrasyonu gibi, var olan böbrek yapısı ve fonksiyonunu gösteren klinik ölçümler, hastaların böbrek fonksiyonları açısından zayıf belirteçlerdir.

#### **2.1.2. Bulgular**

Üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlığı tüm yaş gruplarında görülebilir. Obstrüktif üropati genellikle asemptomatiktir, hastaların çoğunda hidronefroz raslantısal olarak saptanır. Antenatal USG ile neonatal dönemde ve semptomatik bulgusu olanlarda hayatın geç dönemlerinde sık rastlanma eğilimindedir. Olguların % 25'i hayatın ilk yıllarında tanı alır, bu olguların çoğu perinatal dönemde tespit edilmiş ve tanı

konmuştur. ÜPB darlığı fetal böbreğin toplayıcı sisteminin belirgin dilatasyonunun en sık sebebidir. Toplayıcı sistem dilatasyonlarının yaklaşık % 48'ni oluşturur. Multikistik displastik böbrek insidansını oldukça artırır. Neonatal dönem dışında, ÜPB darlığı çocukluk ve adolesanda daha az sıklıkta görülür. Sıklıkla neden ÜPB'yi çaprazlayan aberran alt pol parankim damarıdır.<sup>2</sup>

Obstrüksiyon erkeklerde kızlardan daha sık görülür, özellikle yenidoğan döneminde oran 2:1'i geçer. Sol taraf lezyonlar kısmen neonatal dönemde daha baskındır (yaklaşık % 67). Bilateral ÜPB darlığı, olguların % 10 ile % 40'da hem aynı zamanda hemde farklı zamanlarda gözlenir. Genellikle 6 aydan küçük infantları etkiler ve birden fazla kuşağı da etkilediği de bilinmektedir.<sup>3</sup>

## **2.2. Etyoloji**

ÜPB darlığının gerçek sebebi embriyolojik, anatomik, fonksiyonel ve histolojik açılardan araştırılmasına rağmen henüz net değildir. ÜPB'de daralmanın gelişim duraklaması sonucu mu veya üreterin tam olmayan rekanalizasyonu sonucu mu oluştuğu bilinmemektedir.

### **2.2.1. İntrensek nedenler**

İntrensek üreteropelvik bölge darlığının nedeni henüz tam olarak belirlenememiş olsa da myojenik ve nöronal disfonksiyona bağlı olduğu öne sürülmektedir. ÜPB darlığının piyeloplasti sırasında saptanan tipik bulgusu, ÜPB'deki üreter segmentinde daralmadır. Kas lifleri, kas kasılmalarının fonksiyonel bozukluğuna yol açacak şekilde geniş olarak ayrılır ve etkinliği azalır. Starr ve arkadaşları, normal yaşlılarıyla karşılaştırıldığında, 1 yaşın altındaki çocuklarda obstrükte böbreğin ÜPB kompleksinin iç longitudinal kas dallarının sayısında ve lamina muskulariste belirgin bir artış olduğunu vurgulamışlardır.<sup>4</sup> Üreteropelvik bölgedeki sirküler kasın gelişimi sırasında meydana gelen olası defekt ya da kas hücrelerinin arasında kollajen liflerin içeriğindeki değişiklik olduğu düşünülmektedir.

İntrensek ÜPB obstrüksiyonunun diğer sebepleri; valvuler mukozal kıvrımlar, persistan fetal kıvrımlar ve üst üriner sistem polipleridir. Konjenital kıvrımlar gelişimin 4. ayından sonra fetusun üst üreterindeki en sık bulgudur ve yenidoğan dönemine kadar persistan kalabilir. Epitelyal kıvrımlar, gestasyonun erken döneminde üreteral uzunluk

oluşumu ile birlikte üreter ve çocuğun büyüme oranlarının uyuşmasına sekonder oluşur. Yenidoğanda erişkinden daha kısa olan transvers üreterin uzunluk rezervini sağlar. Östling, sıklıkla kontralateral ÜPB obstrüksiyonlu çocuklarda bu kıvrımları tanımlamakta ve bu nedenle ÜPB obstrüksiyonunun bir prekürsörü olduğunu düşünmektedir. Östling kıvrımlarının günümüzde obstrüktif olmayan ve çocuğun lineer büyümesi ile kaybolan kıvrımlar olduğu düşünülmektedir. Kas içeren ve ÜPB'deki yüksek yerleşimli valvuler yapı gösteren persistan fetal kıvrımlar obstrüksiyon yapabilir.<sup>2</sup>

### 2.2.2. Ekstresek nedenler

Aberran, aksesuar veya erken dallanan alt pol damarı ekstresek ÜPB darlığının en sık nedenidir. Bu damarlar ÜPB ya da proksimal üreterin önünden geçer ve mekanik obstrüksiyona yol açar. Aberran damarın mı yoksa intresek daralmanın obstrüksiyona neden olduğu net değildir. Üreterin aşırı açılanması inflamatuvar sürece bağlı olarak ÜPB komşuluğunda görülür. İki nokta obstrüksiyonu, ÜPB'de üreterin kıvrım yapmasıyla ve üreterin damarı çaprazladığı noktada görülür.<sup>2</sup>

**Tablo 1. Antenatal hidronefroz nedenleri<sup>5</sup>**

Fizyolojik / geçici hidronefroz
Persistan nonobstrüktif hidronefroz
Pelviüreteral darlık
Veziköüreteral darlık
Posterior üretral valv
Megaüreter
Multikistik displastik böbrek
Üreterosele
Ektopik üreter
Üretral atrezi
Renal kist
Urakal kist

### 2.3. Sekonder Üreteral Pelvik Bileşke Obstrüksiyonu

ÜPB obstrüksiyonu olguların % 10'unda şiddetli veziköüreteral reflü (VUR) ile birlikte görülebilir. Üreter, reflüye yanıt olarak uzar ve kıvrımlı hal alabilir. Böyle bir

durumda ilk problem veziköüretal reflü (VUR) olarak gündeme getirilse de öncelik, obstrüktif lezyonun düzeltilmesidir.<sup>2</sup>

#### **2.4. Eşlik Eden Anomaliler**

Konjenital renal malformasyonlar sıklıkla ÜPB obstrüksiyonu ile birlikte dir. Diğer ürolojik anomaliler, etkilenen infantların % 50'de bulunabilir. ÜPB darlığı, diğer böbrekte de en sık karşılaşılan anomalidir, olguların % 10-40'ında görülür. Renal displazi ve multikistik displastik böbrek, kontralateral lezyonların diğer en sık görülenleridir.<sup>2</sup> Çocukların % 5'de unilateral renal agenezi bildirilmiştir. ÜPB darlığı, duplike toplayıcı sistemin, at nalı böbreğin veya ektopik böbreğin hem üst hem de alt yarısında olabilir. ÜPB darlığına veziköüretal reflü (VUR) eşlik edebilir. VUR sıklıkla düşük derecelidir ve büyük bir olasılıkla spontan rezolüsyona uğrar. Ciddi durumlarda, yüksek dereceli VUR'un daha önce belirtildiği gibi ÜPB üzerine derin etkileri olabilir. Diğer organ sistemlerinin anomalileri sıklıkla kalıtım paterni olmaksızın gözlenir. ÜPB darlığı, VATER'li (vertebral defekt, imperfore anüs, trakeoözafagial fistül, radial ve renal displazi) çocukların % 21'de bildirilmiştir. Son yapılan çalışmalardan birinde bu hastalarda, yüksek oranda hidronefroz, ÜPB obstrüksiyonu veya VUR bildirilmiştir.

#### **2.5. Konjenital Obstrüktif Nefropatiye Katkıda Bulunan Faktörler**

Üriner sistem gelişiminde genetik ve genetik olmayan faktörler rol oynar. Renin-angiotensin sistemindeki veya kalsinörindeki delesyon ÜPB darlığındakine benzer şekilde anormal üreteral peristaltizme yol açar.<sup>6-8</sup> Diğer konjenital anomalilerde olduğu gibi üriner sistem anomalileri de çoğunlukla poligeniktir.

#### **2.6. Hayvan Modellerinde Obstrüktif Nefropati**

Konjenital obstrüktif nefropati patofizyolojisini araştırmak için fetal koyun ve primatları içeren çeşitli hayvan modelleri kullanılmıştır.<sup>9,10</sup> Fetal koyunlardaki tek taraflı üreteral tıkanıklık hidronefroza, renal kistik ya da displastik değişikliklere ve böbrek büyümesinde farklılıklara yol açabilir.<sup>11</sup> Fetal *Rhesus* maymununda deneysel tek taraflı üreteral tıkanıklık kortikal üreterik kanalın dallanmasını engeller ve glomerüler bazal membran yapısını değiştirir.<sup>12</sup>

İnsanda nefrogenez 34. gestasyon haftasında tamamlanır ve nefron matürasyonu hayatın ilk 6 ayı boyunca devam eder.<sup>13</sup> İlginç olarak yenidoğan farelerde veya sıçanlarda nefrogenez doğum sonrası da devam eder.<sup>14-16</sup> Nefrogenez süresine bağlı olarak sıçan veya fare doğumda, insandaki midtrimestere; 7 günlük iken ise insanda tam miadında doğumdaki nefrogenez sürecine karşılık gelir.<sup>17</sup> Nefron matürasyonu sıçanlarda doğumdan sonra ikinci haftaya kadar devam eder.<sup>18</sup> Tek taraflı üreteral obstrüksiyon gelişmesi glomerüller ve tubuler matürasyonu engeller.<sup>19,20</sup> Tubuler apopitoz obstrüktif nefropatili insan fetus ve infantlarda tanımlanmıştır.<sup>21</sup> Fetal *Rhesus* maymunlarında ÜPB obstrüksiyonu, hem kist formasyonunu hem de podosit ve toplayıcı kanal hücrelerinde apopitozu uyarır.<sup>22</sup> Renal tubuler apopitoz yenidoğan farede tek taraflı üreteral tıkanıklığın sonucudur ve tubuler atrofi ile ilişkilidir.<sup>23</sup> Tek taraflı üreteral obstrüksiyonu takiben yenidoğan farelerde hem nekroze olan proksimal tubuler hücreler hem de genişlemiş toplayıcı kanallardaki epitelyal hücreler apopitoza uğrar.<sup>24</sup> Tubuler atrofi ve interstisiyel fibrozis parsiyel üreteral obstrüksiyonu izleyen 14 günde, tam obstrüksiyon durumuna göre daha az ciddidir.<sup>25</sup> Özellikle obstrükte büyüyen böbreğin ciddi üreteral stenozunda (üreter çapında yaklaşık % 70 azalma) böbrek ciddi oranda hasarlanır, buna karşın üreterin % 60'dan az daraldığı durumlarda böbrek gelişimi korunur.<sup>25</sup> Ek olarak sağlam olan karşı böbrekte tıkanıklık süresi ile doğru orantılı olarak kompensatuvar büyüme olur.<sup>26</sup>

## **2.7. Nefron Sayısı**

Üreteropelvik bileşke darlıklı çocuk veya infantlarda nefron sayısı azalır. Karşı böbrekte multistik böbrek, renal agenezi veya renal hipoplazi insidansı anlamlı olarak artışı gösterilmiştir.<sup>27,28</sup> Obstrükte böbrekte uzun süreli izlemde böbrek yetmezliğine ilerleme riski artmıştır. Yenidoğan sıçanlarda hem parsiyel hem de tam tek taraflı üreteral obstrüksiyonda, obstrüksiyon ciddiyeti ile orantılı olarak nefron sayısının azaldığı gösterilmiştir.<sup>29,30</sup>

## **2.8. Obstrüktif Nefropati Patogenezi**

Obstrüktif nefropati gelişimi tubuler dilatasyon, hücre ölümü, interstisiyel inflamasyonu izleyen glomerüller hasar ve ilerleyici interstisiyel fibrozis ile karakterize birbirini izleyen olaylar zinciridir (Şekil 1). Bir çalışmada, ÜPB darlıktan dolayı

piyeloplasti yapılan 61 çocuğun % 73'nün biyopsisinde glomerüler değişiklikler saptanmıştır.<sup>31</sup> Glomerüler yoğunlukta artış ve proksimal/ distal boyut oranındaki azalma obstrüksiyonun şiddetiyle korelasyon gösterir ve piyeloplasti sonrası çocuklarda fonksiyonel azalmanın işareti olarak öne çıkmıştır. Bu da neonatal farede parsiyel UO sonrasında gözlenen fonksiyonel değişikliklerle örtüşmektedir. TGF-  $\beta$ <sup>32</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>33</sup>, Fas<sup>34</sup>, p53<sup>35</sup>, kaspaz<sup>33</sup> ve seramid<sup>36</sup> tarafından renal tubuler apoptoz aktive edilir. Apoptoz, epidermal growth faktör (EGF) gibi yaşam faktörlerinin azalmasıyla uyarılır (Şekil 1).<sup>37</sup>

Parsiyel üreteral obstrüksiyonlu yenidoğan farelerde, vasküler endotelial büyüme faktörü tubulde inhibe olurken podositlerde uyarılır.<sup>38</sup> Tek taraflı üreteral obstrüksiyonlu (UUO) yenidoğan farede, renal eNOS (endotelial nitrik oksit sentaz) baskılanmıştır.<sup>39</sup> eNOS erişkinde damarda sınırlı iken yenidoğanda tubullerde yerleşmiştir ve tubuler hücreler için yaşam faktörü şeklinde davranmaktadır.<sup>40</sup>

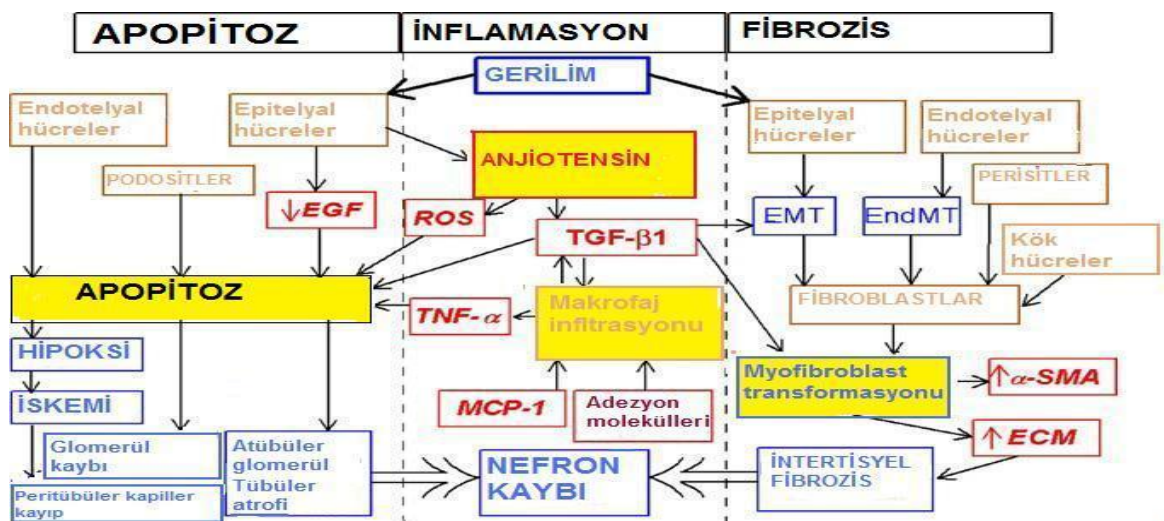
İnflamasyon anjiotensin, kemokinler, adezyon molekülleri (selektin, integrinler, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)- monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve osteopontin) artışıyla oluşur.<sup>41</sup> Kronik UUO anjiotensin, TGF- $\beta$ 1, bağ doku büyüme faktörü (CTGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve plasminojen aktivatör inhibitör-1 ile yönetilen intertisyel fibrozise yol açar.<sup>41</sup> Prenatal tanılı olup erken dönemde piyeloplasti geçiren çocuklarda intertisyel nefropati erken yaşlarda gelişir ve böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olur.<sup>42</sup> Ağır ÜPB darlıklı çocukların böbreğinde intertisyel fibrozis meydana gelir.<sup>42</sup> Evre 4 hidronefroz nedeniyle piyeloplasti yapılan çocuklarda ağır intertisyel fibrozis saptanmıştır.<sup>43</sup> Evre 4 hidronefrozlu bu hastalarda piyeloplastideki gecikme, daha fazla intertisyel makrofaj infiltrasyonu, daha düşük glomerüler filtrasyon hızı ve eNOS aktivitesine bağlı olduğu düşünülen düşük kalsiyum/ kalmodulin oranı ile ilişkilidir.<sup>40,43</sup> ÜPB darlıklı infant ve çocuklardan yapılan böbrek biyopsisinde tubuler dilatasyon belirgin değilken,<sup>31</sup> kronik UUO'lu fetal koyunlarda ciddi tubuler dilatasyon mevcuttur.<sup>9,44</sup> Nefronun tüm komponentleri proksimalden distal tubullere kadar artmış intratubuler hidrostatik basınçlı üriner sistem obstrüksiyonu nedeniyle etkilenir.<sup>45</sup> Piyeloplasti sırasında ÜPB darlıklı infant ve çocuklarda renal tubuler apoptoz belirgin özellik olmamasına rağmen,<sup>46</sup> apoptoz, alt üriner sistem obstrüksiyonu olan fetus ve infantlarda mevcuttur.<sup>21,47</sup> Tubuler dilatasyon,

direk olarak apoptozu uyaran gergin tubuler epitelyal hücrelerde aksiyal gerilim meydana getirir (Şekil 1).<sup>24</sup>

Obstrüktif böbrek hasarı için 3 ana yol vardır:

- 1) Apoptoz ve hücre ölümü
- 2) İnterstisyel inflamasyon
- 3) İnterstisyel fibrozis

İdrarın aşağıya doğru akımdaki tıkanıklığa bağlı olarak genişleyen mekanik gergin tubuller, apoptoz ya da tubuler epitelyal hücrelerde epitelyal-mezenkimal değişime neden olur. Hasarlı epitelyal hücreler, EGF'ü inhibe eder ve *TGF-β1* salınımını ve reaktif oksijen örneklerini (ROS) uyaran lokal renin-anjiyotensin sistemini aktive eder. Bunların sonucunda interstisyel makrofaj göçü, *MCP-1*, adezyon molekülleri ve *TNF-α* üretimi oluşur. Bunlar da epitelyal, endotelyal hücrelerin ve podositlerin apoptozuna katkıda bulunarak böbrekte hipoksi ve iskemi gelişimine yol açıp hasarı artırır. Epitelyal hücrelerde (EMT), endotelyal hücrelerde (End MT), perisit veya kök hücrelerde fibroblastların miyofibroblastlara dönüşüp  $\alpha$  düz kas aktin ( $\alpha$ -SMA) eksprese etmesi gibi fenotipik dönüşüm gerçekleşir. Dönüşümden sonraki hücreler ekstrasellüler matriksin ilerleyici interstisyel fibrozisle genişlemesine katkıda bulunur. Sonuçta nefronun tüm yapılarında ilerleyici kayıp gelişir (Şekil 1).



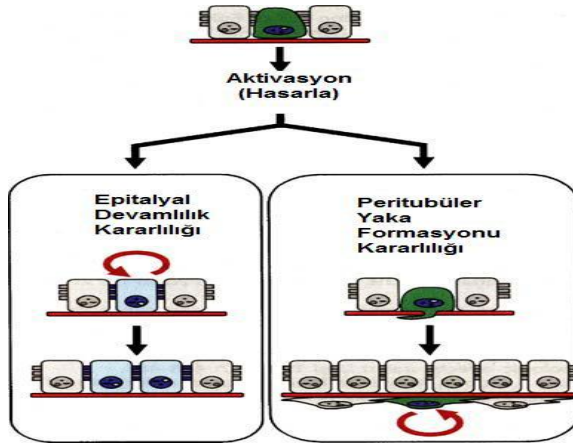
Şekil 1. Obstrüktif nefropati patogenezi<sup>48</sup>

Obstrükte böbrekte yerleşmiş olan makrofajlardan selektin gibi adezyon molekülleri ve tubuler hücrelerde apoptozu uyaran faktörler salınır (Şekil 1).<sup>48-50</sup> Kronik UUO'lu juvenil sıçanlarda *MCP-1*'in böbrekten salınımı ve idrarla atılımı obstrüksiyonun derecesine paralel olarak artar.<sup>51</sup> UUO'lu sıçanlarda proksimal tubulden *TGF-β1* salınımının uyarıldığı,<sup>52</sup> insan proksimal tubuler hücrelerinin fibroblasta dönüşümü ve kollajen sentezini uyaran *TGF-β1* ve *PDGF* sekresyonundaki artış gösterilmiştir.<sup>53</sup> Multikistik böbreğin üreteral atreziden kaynaklandığı ve obstrüktif nefropatinin aşırı formu olduğu düşünülmektedir. Multikistik böbreklerde α-düz kas aktin, lumikan ve kalponinin yenidoğan farede UUO sonrasında olduğu gibi arttığı belirtilmiştir.<sup>39,54</sup> Uzamış UUO takiben interstisiyel alanlar fenotipik olarak endotelial hücreler, perisitler veya epitelyal hücrelerden kaynaklanan fibroblastlar yanı sıra, yerleşik çoğalan fibroblastlar ve hematopoetik kök hücreler tarafından istila edilir.<sup>17,55</sup>

Kronik UUO, fetal primatlarda medüller toplayıcı kanallar interkalad hücrelerinde epitelyal-mezenkimal değişime (EMT) yol açıp α-düz kas aktin salgılayan peritubuler hücre formasyonunun oluşumuna yol açar.<sup>56</sup> Bazı toplayıcı kanal hücreleri epitelyal-mezenkimal değişim geçirirerek intertisyuma göç ederken, kalan ana hücreler tubuler bütünlüğü devam ettirmek üzere çoğalır (Şekil 2).<sup>56</sup> EMT ile medüller progenitör hücrelerin azalması, tubuler onarım ve uzamış obstrüksiyonun gerektirdiği yeniden yapılanmayı sınırlayabilen obstrüktif tubuler hasarın başlangıç cevabıdır (Şekil 2).<sup>56</sup> Devam eden UUO'da fibroblastlar α-düz kas aktin eksprese eder ve miyofibroblasta dönüşürek aktive olurlar ve progresif interstisiyel fibrozise neden olan *TGF-β1*, *TNF-α* gibi fibrojenik sitokinlerin üretimine yol açarlar.<sup>19</sup> Kronik UUO'da yenidoğan sıçanlarda aktivitesi renin-anjiotensin sistemi ile artan *TGF-β1*'in böbrekten salınımı artar (Şekil 1).<sup>57,58</sup> Oksidatif stres, UUO'dan kaynaklanan renal tubuler ve intertisyel hasarda önemli rol oynar<sup>59</sup> ve oksidatif hasarı azaltmaya yönelik stratejiler intertisyel fibrozisi azaltır.<sup>60</sup> Kronik böbrek hastalığı olanlarda anjiotensin bloke olur ve malondialdehit (oksidatif stres belirteci) ve *MCP-1* idrarda azalır.<sup>61</sup> UUO sonrası sadece renal oksidanlar artmaz, mekanik gerilime uğrayan renal tubuler hücreler veya *TGF-β1*'e cevap olarak endojen antioksidanların aktivitesi de azalır.<sup>62,63</sup>

## 2.9. Obstrüktif Nefropatinin Fonksiyonel Sonuçları

Böbrek kan akımı vazokonstriktörler ve vazodilatörler arasında dengeyle saptanır. Tromboksanlar, konjenital tek taraflı hidronefrozu sığınlarında glomerül filtrasyon hızının azalmasına neden olur.<sup>64</sup> Obstrükte böbrekte üretilen vazodilatör prostoglandinler, anjiotensin II üretimi ile uyarılır.<sup>65</sup> UUO takiben vazokonstrüksiyona katkı yapan endotelinli ve vazodilatasyona katkı yapan nitrik oksitli endotelial faktörler renal vasküler tonus düzenlenmesine katkıda bulunur.<sup>66,67</sup> İnsanlarda proksimal tubul fonksiyon bozukluğu konjenital obstrüktif nefropatinin erken fonksiyonel sonucu olarak görülmekte iken distal tubul anormallikleri daha geç gelişir.<sup>68,69</sup>



Şekil 2. Fetal üriner sistem obstrüksiyonuna cevap olarak progenitör farklılaşma örnekleme<sup>56</sup>

Üriner sistem obstrüksiyonunda toplayıcı tüp epitelindeki progenitör hücreler tubuler hasara, esas hücre popülasyonunda (mavi hücreler) epitelyal bütünlüğü sürdürmek için genişleme, çoğalma ve/ veya, artan intraluminal basınca cevap olarak, miyofibroblastik fenotipe EMT (yeşil hücreler) aracılığı ile peritübuler yaka hücrelerine dönüşüm gibi bir dizi yolla yanıt verebilir.

## 2.10. Obstrüksiyonun Giderilmesi Ardından İlerleme ve İyileşme

ÜPB obstrüksiyonu nedeniyle tek taraflı piyeloplasti olan çocuklarda uzun süreli bir gözlem çalışması, radyonüklid renografi ile ölçülen renal fonksiyonda bir hasta dışında tüm hastalarda iyileşme göstermiş, ancak 33 hastanın 14'ünde anormal renal fonksiyonun devam ettiği gösterilmiştir.<sup>70</sup> İlginç bir nokta, 1 yaş öncesi ameliyatlarda

renal fonksiyon ciddi şekilde iyileşirken, 1 yaş üzeri 6 hastanın sadece 1 tanesinde normalleşme olmuştur.<sup>70</sup> Antenatal ÜPB darlığı teşhisi konulan 343 hastadaki gözleme dayalı retrospektif çalışmada % 50'den fazlası, sonunda cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymuştur.<sup>71</sup> ÜPB obstrüksiyondan dolayı piyeloplasti olan çocuklarda artan fraksiyonel sodyum atılımı ile görülen proksimal tubuler disfonksiyon, böbrek hasarına işaret eder.<sup>72</sup> Gelişmekte olan böbrekte UUO'ya bağlı renal hasarın şiddeti obstrüksiyonun şiddetine ve de obstrüksiyonun süresine bağlıdır.<sup>19,25,26,73</sup> Glomerül filtrasyon hızı obstrüksiyondan sonra 1 ayda normal olmasına rağmen (kalan nefronlarda hiperfiltrasyonla) obstrüksiyon düzeldikten 1 yıl sonra glomerüler filtrasyon hızının % 80 azaldığı ve proteinüri geliştiği saptanmıştır.<sup>74</sup> Özellikle glomerüler skleroz, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozisin hem hidronefrotik hem de karşı böbrekte arttığı gösterilmiştir.<sup>74</sup> Bu sonuçlar karşı böbrekte de, böbrek lezyonlarında ve hiperfiltrasyon hasarında geç ilerlemeyi gösterir. Kronik parsiyel UUO, obstrükte böbrekte büyümeyi hasarlandırır ve karşı böbrekte kompanse edici büyümeyi uyarır, obstrüksiyon düzeldikten sonra her iki böbrekte büyüme normale döner. UUO sonucu olarak nefronlarda kayıp olmasına rağmen, kalan nefronlar başlangıçta bu kaybı fonksiyonlarını arttırarak kompanse ederler.<sup>19</sup>

### **2.11. Obstrüktif Nefropati'nin İlerleme ve Şiddeti Üzerine Potansiyel Belirteçler**

Konjenital üriner sistem obstrüksiyonu normal böbrek gelişimini engelleyen ya da engelleyebilecek şekilde idrar akışındaki azalmadır. Müdahaleyi zamanlamada, iyileşme ve tedavide yanıtı izlemede daha gelişmiş metotlara ihtiyaç vardır.

Biyobelirteçler, normal biyolojik sürecin, patolojik sürecin veya farmakolojik yanıtın tedavi edici müdahaleye nasıl yanıt verdiğini objektif bir şekilde gösterebilecek karakteristikler olarak tanımlanır. Radyonüklid tarama ve plazma kreatin konsantrasyonu bu amaçlar için yetersizdir. Böbrek hasarları ile ilgili biyobelirteçler idrarda araştırılabilir. *TGF-β1* şiddetli obstrüktif nefropatisi olan çocuklarda artar ve sensitivitesi % 95'tir.<sup>75</sup> UUO'u olan neonatal farede olduğu gibi, *TGF-β1* obstrüktif nefropatisi olan insan fetusunun, genişlemiş tubullerini çevreleyen stromasında eksprese edilir.<sup>76</sup> ÜPB obstrüksiyonu olan çocuklarda *TNF-α* ve *MCP-1*'in idrar atılımı artarken

*EGF* azalır.<sup>43,77</sup> Erişkin farede, üriner *MCP-1* konsantrasyonu parsiyel UUO'nun şiddetiyle orantılı olarak artar.<sup>51</sup>

İskemik böbrek hasarında olduğu gibi UUO, tubuler epitelyal değişikliklere, apoptoza veya nekroza bağlı ölüme benzer şekilde proksimal tubuler hipoksiyi ve oksidan hasarlanmayı uyarır. Tek bir üriner biyobelirtecinin tek başına obstrüksiyonun şiddeti ve tedaviye cevabını ölçmek için yeterli olması çok zordur. Bu nedenle birden fazla belirteç gereklidir ve ilerleyen hasar ve büyüme ile biyobelirteçlerin bir kısmı artarken, bir kısmı azalır.

## **2.12. Klinik belirti ve bulgular**

ÜPB obstrüksiyonlu yenidoğan ve süt çocuklarının çoğu asemptomatiktir, daha büyük çocukların çoğu semptomlarından dolayı saptanır. Önceleri, infantlarda palpe edilen kitlelerden dolayı ÜPB obstrüksiyonu tanısı konulurdu. Günümüzde, prenatal ultrasonografinin hemen hemen her yerde kullanımı ile ÜPB obstrüksiyonu tanısı artmıştır. Bu durum değerlendirmedeki yaklaşımımızı değiştirmiştir. Asemptomatik infantta bile ÜPB obstrüksiyonu saptanabilir. Gelişme geriliği, beslenme güçlükleri, üriner sistem enfeksiyonuna sekonder sepsis, ağrı ya da nefrolitiazise bağlı hematüri sonucu tanı alan süt çocukları mevcuttur. Üriner sistem enfeksiyonu neonatal dönem sonrası etkilenen çocukların % 30'da görülen bulgudur. Daha büyük çocuklarda epizodik yan ya da üst abdominal ağrı ile birlikte bulantı ve kusma belirgin bulgular olabilir. Tek başına aralıklı kusma intermittan ÜPB obstrüksiyonuna bağlı olabilir. ÜPB obstrüksiyonu sadece siklik kusma ve/ veya abdominal ağrı epizodu sırasında belirgin hale gelebilir. Çocukların % 25'inde görülen hematüri, minör abdominal travma sonrası oluşabilir. Bu hematüri dilate toplayıcı sistemin mukozal damarlarının rüptürü ya da hasarı sonucudur. Genç erişkinde, kısmen diürez süresince olan epizodik yan ya da abdominal ağrı sık bir bulgudur. Nadiren, ÜPB obstrüksiyonlu bir hasta hipertansiyonla gelebilir. Patofizyologlar, genişlemiş toplayıcı sistem nedeniyle kan akımında azalma olduğunu ve bununda fonksiyonel renin bağımlı hipertansiyonla sonuçlanan bir iskemiye neden olduğunu düşünmektedirler.

Tablo 2'de hastaların cerrahi enikasyonları özetlenmiştir.

**Tablo 2. Cerrahi Endikasyonları**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış fonksiyon (&lt; % 40)</li><li>• Devam eden ve ilerleyen hidronefroz</li><li>• Progresif bozulma</li><li>• Febril ciddi enfeksiyon, semptomlar</li><li>• Tek taraflı belirgin hidronefroz (AP çap&gt;50 mm)</li><li>• Soliter böbrekte ciddi hidronefroz</li><li>• Ciddi (&gt;30 mm) bilateral hidronefroz</li></ul>
---

### **2.13. Tanı**

Prenatal hidronefrozun değerlendirilmesinde değişik öneri ve algoritmeler uygulanmıştır. Postnatal ultrasonografi, genellikle hidronefrozun derecesini yanlış hesaplamaya yol açan rölatif oligürinin düzelmesi amacıyla 3. güne kadar ertelenir. Fetal ve neonatal böbrek, medullar bölge ve piramisin sonolüsent görünümüne sekonder olarak ultrasonografide hidronefrotik görülebilir. Bu görünüm hayatın 3. ayında meydana gelen parankimal maturasyondan sonra kaybolma eğilimindedir. İleri incelemeler, infantların %13-42'sinde görüldüğü bildirilen VUR'u ekarte etmek için voiding sistoüretrogram ya da nükleer voiding sistoüretrogram çalışmalarını içerir. Bazı çalışmalarda, VUR saptanan hastalarda erkek baskınlığı bildirilmekteyken, diğer çalışmalarda kızlar ve erkekler arasında fark bulunmamıştır. Her bir çalışma 5 mm ya da daha büyük renal pelvik ölçüsü olan infantların postnatal araştırılması gerekliliğinin üzerinde durur ve normal bir postnatal ultrasonografi görüntülemenin VUR varlığını göstermediği görüşünü destekler. Devam eden obstrüksiyon, sadece fonksiyonel değişikliğe yol açmakla kalmaz aynı zamanda böbreğin fonksiyonel potansiyelini de bozar.

#### **2.13.1.Ultrasonografi**

Ultrasonografi (USG), çocuklarda hidronefrozunu değerlendirmede standart yöntemdir. Renal pelvis boyutu (anteroposterior çap) ile obstrüksiyon ilişkilendirilebilir fakat bu ne obstrüksiyon tanısı koydurur ne de hidronefrozun düzeldiği ya da kötüleştiğine dair bilgi verebilir. Özellikle yenidoğan hidronefrozunu doğumdan sonra

geçici olarak kaybolabilir ya da zamanla hidronefroz ve mesane doluluğu ile değişebilir. Hidronefrozu tanımlamada yapılan ardışık çalışmalar yenilikler getirmiştir. Ultrasonografinin tanısal doğruluğunu arttırmak için renal parankim/ pelvikalisiyel bölge ölçülmeli ve konvensiyonel diüretik renografi ile karşılaştırılmalıdır. 1,6'dan küçük oran obstrüktif bir süreçle koreledir ve piyeloplasti gerektirir, 1,6'dan büyük oranlı hastalar ise güvenle izlenebilir.<sup>79</sup> Bu ölçümler anteroposterior (AP) çap ölçümlerinden daha kesindir ama gerçekte her biri operatöre bağlıdır. Tek başına pelvik çaptan daha anlamlı olarak pelvikaliektazinin miktarını yansıtır.

Seri USG ölçümleri, hidronefrozun karşısındaki normal böbreğin büyüme oranlarındaki değişiklikleri takip ederek obstrüksiyonun varlığını ya da yokluğunu teyit eder.<sup>80</sup> Bir böbreğin obstrüksiyonu, büyüme oranını etkileyerek kontrolateral eşinde fonksiyonel değişikliğe yol açar. Obstrüksiyonlu böbreğin tüm fonksiyonlarında bir azalma olmamakla birlikte kontralateral böbreğin büyüme oranlarında bir artış görülür. Bu tekniğin başka merkezlerde uygulanmasıyla unilateral hidronefroz ve kontralateral renal uzunluk arasında belirgin bir korelasyon gösterilememiştir.

Antenatal hidronefrozun derecelendirilmesi renal parankim ve pelvikalisiyel sistemin sonografik görüntülerine göre Uluslararası Fetal Üroloji Derneği Derecelendirme sistemi ve renal pelvis AP çapına göre yapılır (Tablo 3).

**Tablo 3. Antenatal hidronefrozun derecelendirilmesi<sup>5</sup>**

<b>Evre</b>	<b>Pelvis ve kaliksler</b>	<b>Renal parankim kalınlığı</b>
0	Normal	Normal
I	Pelviste hafif dilatasyon	Normal
II	Pelviste orta derecede dilatasyon fakat kaliksler normal	Normal
III	Pelviste belirgin dilatasyon ve kalikslerde dilatasyon	Normal
IV	İleri derecede pelvikalisiyel dilatasyon	İncelmiş

Pelvis AP çap 5-10 mm arasında ise hafif, 10-15 mm arasında ise orta, 15 mm ve üzerinde ise ileri derecede hidronefroz olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalar fetal renal pelvis çapı 20 mm üzerinde olan olgularda % 94 cerrahi gerektiren anormallik ya da uzun süreli gözlem gerekliliği; 10-15 mm arasında olanlarda ise %50 anormal bir durum, 10 mm altında olanlarda ise % 3 oranında anormallik saptanmıştır. Renal pelvis

çapı 5-10 mm arasında olanlarda en sık neden vezikoüreteral reflü, 10 mm ve üzerinde (özellikle 15 mm üzerinde) ise pelviüreteral darlıktır.

Renal dupleks doppler USG, obstrüksiyonu tanımlamakta ümit vericidir. Rezistivite indeksi (RI) pik sistolik hızdan, en düşük diastolik hızın çıkarılması ve pik sistolik hıza bölünmesi olarak tanımlanır. Bir yaşından küçük çocuklar, 1 yaşın üzerindeki çocuklara göre (0,57) daha büyük RI (0,66) indeksine sahiptir. Hidronefrotik böbreklerde RI değerleri diüretik renografide obstrüktif paterni olan böbreklerden daha yüksektir (RI $\geq$ 0,75). Bu doppler çalışmalar furosemidin ilavesiyle modifiye edildiğinde, obstrüktif ve nonobstrüktif böbrekler arasında farklılıkları belirginleştirir. İlâveten, başarılı piyeloplasti sonrası bu hastaların izlemi RI'in normalleştiğini göstermektedir (ortalama preoperatif RI: 0,87, ortalama postoperatif RI: 0,63).

### **2.13.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

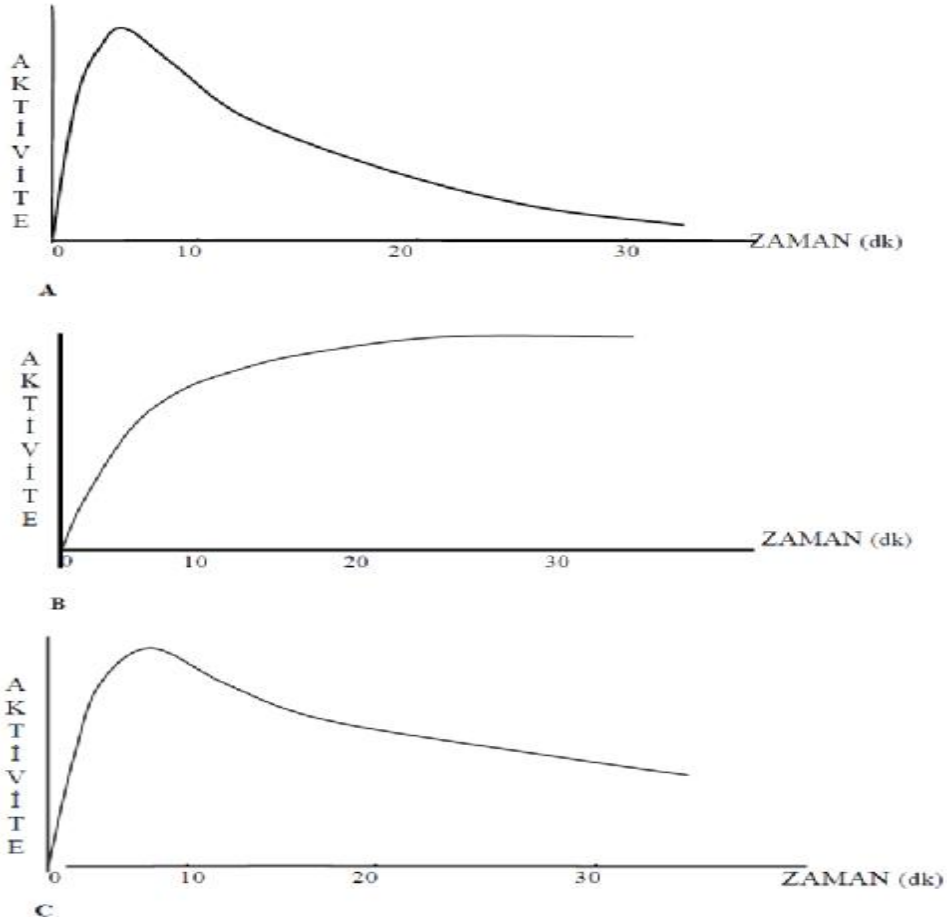
Yeni, ultrahızlı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) renal kan akımı, anatomi ve üriner atılımı değerlendirmede eşsiz avantajlara sahiptir. Kontrassız MRI çalışmalarının anatomik incelemesi unilateral konjenital hidronefrozu olan bir fare modelinde kortikal medüller bileşke ve hidronefrotik pelvisin dilatasyonunu gösterir. Kontrast gadolinium dietilentriamin pentaasetik asit (DTPA) enjeksiyonundan sonra hidronefrotik böbreğin ilgili bölgesinin sinyal intensitesi nonhidronefrotik böbreğinkinden daha az kortikal azalma, azalmış kan akımı, daha az medüller azalma ve gecikmiş kontrast atılımı ile farklılık gösterir. Bu teknikler hem perfüzyon hem de fonksiyon hakkında bilgi sağlayabilecek tek çalışma özelliğini korumasıyla kabul görmeye başlamıştır. MRI ile renal perfüzyonun değerlendirilmesi akuzisyon tekniklerinin gelişimi ile mümkün hale gelmiştir ki bu, böbrekte ilk pasajda kontrast ajan geçişi boyunca hızlı sinyal değişikliklerini izleyerek uygun temporal rezolüsyonu sağlar. Son zamanda, manyetik olarak tabakalanmış böbreğe akan kandaki su protonları, kortikal ve medüller perfüzyonun noninvaziv olarak bölgesel ölçümünü kantite etmektedir.<sup>2</sup>

### 2.13.3. Radyonüklid Renografi

İntravenöz ürografi geçmişte ÜPB obstrüksiyonunu tanımlamada kullanılan ana radyolojik çalışmaydı. Radyonüklid renografi olan DTPA ise düşük plazma bağlanırlığı ve glomerüler filtrasyon ile itrah olması nedeni ile immatür veya nefropatisi olan böbreklerde suboptimal sonuç verir. Sadece glomerüler filtrasyonla atıldığından bu ajan GFR ölçümünün indirekt yoldan yapılmasını sağlar. Diferansiyel GFR, intravenöz enjeksiyondan 1 ve 3. dakikadan sonra her böbrekteki uptake miktarı karşılaştırılarak yapılır.<sup>2</sup>

Merkaptoasetiltriglisin (MAG-3) böbrekten başlıca tubuler sekresyonla temizlenir ve daha az olarak glomerüler filtrasyonla atılır. MAG-3, % 90 plazma bağlanırlığı ve tubuler sekresyon ile itrah edilmesi nedeni ile tercih nedenidir. Separe böbrek fonksiyonları, radyoaktivitenin yarılanma ömrü ve diüretiğe verilen cevap, obstrüksiyonu bize gösteren önemli kriterlerdir. MAG-3 efektif renal plasma akımını hesaplamada önemli bir ajandır. MAG-3 ile ölçülen diferansiyel renal plasma akımı, diferansiyel renal fonksiyonların iyi göstergesidir. Çünkü normal böbrek parankiminde uzun süreli kalmaz. MAG-3 ayrıca mükemmel görüntüleme özelliği de sağlar. İlaveten renal fonksiyon bozukluğu olan olgularda relatif olarak yüksek renal tubuler sekresyon özelliği ile diğer radyofarmitik ajanlardan daha etkilidir.<sup>2</sup>

Şekil 3'te normal ve obstrükte böbrekte renogram eğrisi gösterilmektedir.



Şekil 3. A. Normal böbrekte renogram eğrisi B: Obstrüktif patern C: Şüpheli sonuç. Lasiks enjeksiyonundan sonra pelvikalisiel staz bir miktar boşalmakla birlikte kısmen devam ediyor.<sup>78</sup>

#### 2.13.4. Basınç-Akım Çalışması

*Whitaker* (1978) böbrekte obstrüksiyonu, proksimal basıncı genel akım oranını geçecek kadar yükseltebilecek akımdaki duraksamalar olarak tanımlar. *Whitaker* testi böbreğin intrapelvik basıncının ölçümü amacıyla renal pelvis ve mesaneye kateter yerleştirilmesi ve böbreğe 10 ml/sn oranında sıvı infüzyonunu içermektedir. Böbrek ve mesane arasındaki basınç farkı böbrekteki obstrüksiyonun göstergesi olabilir. Hidronefrotik böbreklerin renal pelvis infüzyonu gerçekleştirilmiş ve zamanla basıncındaki azalma, basınç akım eğrisi olarak tanımlanmıştır. Beklenildiği gibi, yüksek fizyolojik akım oranında, infüzyon sırasında yükselmiş pelvik basınç olmadığından

renal üniteler, relatif olarak hızlı basınç azalmasına uğrar. İnfüzyon sırasında ise yüksek renal pelvik basınçlı üniteler daha yavaş basınç azalmasına uğrar. Diüretik nükleer renografi yarı ömürlerinin (T1/2) toplayıcı sistemin basınç dinamikleri ile ilişkisi yoktur. Basıncın yarıya inme süresi hem etkin idrar transportunu hemde relatif kompliyansı ve toplayıcı sistem volümünü yansıtır. Antegrad nefrostomi tekniği ile ilgili son özellikler ise kontrast materyalin şüpheli obstrüksiyonun önünde ilk görüldüğü andaki basınç olarak tanımlanan üreteral açılış basınç ölçümünü içerir. Renal pelvik basıncı 14 cmH<sub>2</sub>O'dan büyük tüm hastalarda basınç akım çalışmaları obstrüksiyonu gösterir.<sup>2</sup>

### **2.13.5. Biyokimyasal Parametreler**

Değişik biyokimyasal belirteçler obstrüktif üropatinin değerlendirilmesinde renal tubuler hasarın göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu belirteçler hasar değişikliğine dayanan araştırmaları içerir. N-asetil- $\beta$ -D-glukozaminidaz (NAG) ÜPB obstrüksiyonu olduğu düşünülen hastalarda ölçülmüş, üriner NAG seviyelerinin direkt böbrekten elde edilen idrarda önemli bir oranda yükseldiği gösterilmiştir. Buna rağmen mesaneden alınan idrarın, kontrol üriner NAG seviyeleri ile kıyaslandığında anlamlı bir ayırım sağlamadığı görülmüştür. Benzer bir gözlem, ÜPB obstrüksiyonlu çocuklarda idrar *TGF- $\beta$ 1* ölçümüyle yapılmıştır. *TGF- $\beta$*  mRNA varlığının hem klinik hem deneysel ÜPB obstrüksiyonu sonrasında renal pelviste kas ve kollajeni arttıran adaptif moleküler yanıtla ilişkili olduğu saptanmıştır. İdrarda saptanan ve kolaylıkla değerlendirilen bir biyokimyasal ya da moleküler belirteçler obstrüktif üropatinin tanı kolaylığını sağlamada çok büyük bir öneme sahiptir.

### **2.13.6. Transforming growth faktör $\beta$ 1**

*Transforming growth factor- $\beta$*  (*TGF- $\beta$* ), ilk olarak fare hücrelerinin büyümesini uyaran faktör olarak tanımlanmıştır. *TGF- $\beta$*  renal tubuler epitelyal hücreler, makrofajlar ve interstisiyel fibroblastlardan sentezlenir.<sup>81</sup> Doku hasarı sonrası iyileşmede ana düzenleyicidir.<sup>82</sup> Transforming Growth Factor Beta (*TGF- $\beta$* ) stabil, çok fonksiyonlu bir polipeptid büyüme faktörüdür. *TGF- $\beta$* 'nın *TGF- $\beta$ 1*, *TGF- $\beta$ 2*, *TGF- $\beta$ 3*, *TGF- $\beta$ 4*, *TGF- $\beta$ 5* olarak bilinen en az 5 izoformu mevcuttur. Aminoasit sekansları % 70-80 oranında benzerlik gösterir. Çeşitli *TGF- $\beta$*  izotipleri pek çok biyolojik aktiviteye katılırlar ve

farklı aktivitelere dair birkaç örnek mevcutsa da hücreler üzerine etkileri çoğu durumda niteliksel olarak aynıdır.

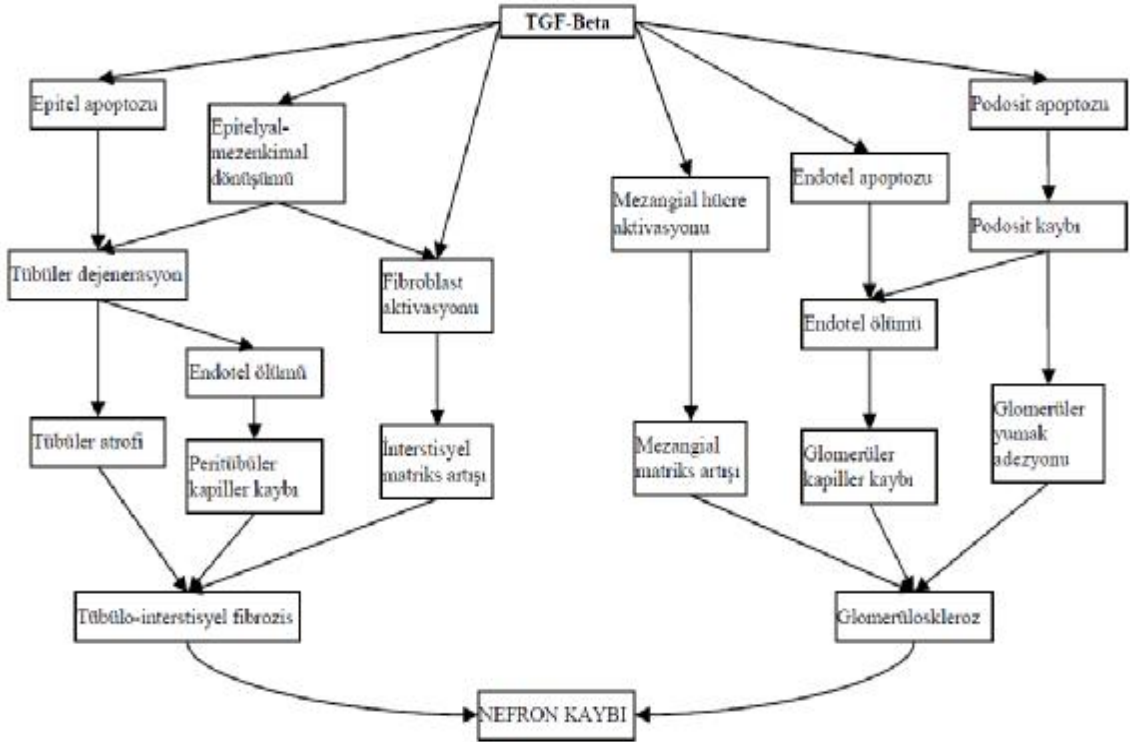
112 aminoasid içeren 2 polipeptid zincirinden oluşur. Hücre içinde her monomer bir prepropeptide dönüşür. Postranslasyonel modifikasyon ile prepropeptidlerden pro-*TGF-β* oluşur. *In vitro* biyolojik aktiviteleri benzer olmasına rağmen *in vivo* aktiviteleri farklıdır. Hücre dışına salınan inaktif pro-*TGF-β*'nin N terminal uçları proteolitik olarak uzaklaştırılır ve olgun *TGF-β* oluşur. Matür *TGF-β* etki edeceği hedef dokulara kadar stabil kalmasını sağlayan latent proteinlerle kompleks oluşturur. Latent proteinlerden ayrılan *TGF-β*, hücre yüzeyindeki tip 1 ve tip 2 serin/treonin kinaz reseptörleri ile etkileşir. Aktive olan kinaz sinyal ileti molekülleri olan Smad2, Smad3, Smad4'ü fosforiller ve hücre çekirdeği içine sinyal iletimi sağlar.<sup>83</sup>

Normalde inaktif veya latent bir kompleks olarak salgılanır. *TGF-β1* fibrozisteki rolü en belirgin olan izoformdur.<sup>84</sup> *TGF-β1* en belirgin olarak trombositlerin alfa granüllerinde, monosit ve makrofajlarda bulunur.<sup>85</sup> Kronik glomerülonefrit ve diabetik nefropati gibi ilerleyici böbrek hastalıklarının farklı nedenleri olmasına rağmen, sonunda böbrekte olan aşırı ekstrasellüler madde birikiminden kaynaklanan intertisyel fibrozis ile glomerüloskleroz ve tubuler atrofi gibi histolojik değişiklikler görülür. Bu benzer patolojik özellikler, yaygın patolojik faktörlerin skar gelişimini yönlendirebileceğini göstermektedir.

Palmer ve arkadaşları ilk olarak tek taraflı obstrükte böbrekli çocuklarda idrarda *TGF-β1* artışını göstermiştir.<sup>86</sup> ÜPB darlıklı çocukların böbrek dokusunda *TGF-β1* konsantrasyonu artmıştır.<sup>87,88</sup> Takip eden daha sonraki çalışmalar ciddi tek taraflı hidronefrozu çocuklarda idrar *TGF-β* konsantrasyonunun kontrol grubuna göre 3-4 kat arttığını doğrulamıştır.<sup>82,75,89</sup> Furness ve ark. mesane idrar belirtecini (*TGF-β1*) üst üriner sistem obstrüksiyonu ile korele ve % 90 daha duyarlı olduğunu göstermiştir.<sup>75</sup> Furness ve arkadaşlarının çalışmasında yaşları 1 ay ile 17 yaş arası (ortalama 5 ay) obstrüktif hidronefroz için opere olan 30 çocuktaki hidronefroz, fetal üroloji derneği sınıflamasına göre evre 3 veya üzerindedir. 26 çocukta diüretik fazında renografide uzamış boşalma paterni ile tanı konulmuştur. *TGF-β1*'in mesane idrarındaki düzeyinin cerrahi öncesi ve sonrası tek taraflı ÜPB ile korelasyonu değerlendirilmiştir.<sup>19,28</sup> Taha ve ark. hastalarda cerrahi öncesi idrarda ortalama *TGF-β1* düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olduğunu saptamıştır.<sup>82</sup> Cerrahi öncesi idrar

*TGF-β1* düzeyi cerrahi sonrası 1 ayda geçici olarak artarken takip eden 1 yıllık izlemde önemli oranda azalır. Taha ve ark. ÜPB darlıklı çocuklarda piyeloplasti sonrası idrar *TGF-β1* düzeyinin uzun süreli izlemde non-invaziv araç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.<sup>82</sup> Tüm hastaların hidronefroz derecesi 3 ve üzerinde olup, cerrahi öncesi ve izlem sırasında *TGF-β1* düzeyi ile renografik klirens arasında doğru orantı saptamamışlardır.<sup>82</sup> Almodhen ve arkadaşları yenidoğanda idrar *TGF-β1* düzeyi ile hidronefroz derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir.<sup>90</sup> Çalışmada tek taraflı prenatal hidronefrozlu 42 yenidoğan dahil edilmiştir. Bu hastalar VCUG, renal ultrasonografi, idrar *TGF-β1*, grade 3 veya 4 hidronefrozlu olanlar diüretik renal taramayı içeren postnatal programla izlenmiştir. Onbir hastada piyeloplasti uygulanmış, 31 hasta gözlenmiştir. Prenatal hidronefrozlu yenidoğanlarda cerrahi gereksinimini, idrar *TGF-β1* düzeyi (ortalama Z noktası 17 pg/mmol kreatinin) yaşamın ilk 3 ayında % 82 duyarlılık ve % 84 özgüllükte göstermiştir. İdrar *TGF β1* konsantrasyonunun çalışma boyunca hidronefroz derecesi ile benzer şekilde değiştiğini göstermişlerdir.<sup>90</sup> ÜPB obstrüksiyonunun orta formlarında idrar *TGF-β1* değeriyle ilgili araştırma olmaması *TGF-β1*'in idrar belirteci olarak günümüzde kullanımını kısıtlamaktadır.<sup>91</sup> *TGF-β1* düzeyindeki artışın obstrüktif nefropatiye spesifik olmadığını, IgA nefropatisi, membranöz nefropatili nefrotik sendrom hastaları gibi diğer tip nefropatiler ve diyabetik nefropatili hastalarda da artabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak çalışmalar, *TGF-β1* düzeyinin kalıcı hasarı inhibe eden tedavi yanıtı ve glomerüler hasar ciddiyeti ile korele olduğunu göstermiştir.<sup>92</sup> Tüm çalışmalar idrar *TGF-β1* düzeyinin ciddi ÜPB obstrüksiyonunda arttığını göstermiştir. Bu çalışmalar idrar *TGF-β1* salınımının ciddi ÜPB obstrüksiyonu ile iyi korele olduğunu ve bunu doğrulamak için yeterli ve kontrollü prospektif çalışmalar gerektiğini göstermiştir. Bununla birlikte idrar belirteci olarak *TGF-β1* değeri, ÜPB obstrüksiyonun hafif formlarında kararlı olarak kalır.



Şekil 4. TGF beta aracılı progresif nefron kaybı<sup>93</sup>

### 2.13.7. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) aynı zamanda monosit kemotaktik protein-1 olarak da anılır. MCP-1 kemokinler olarak bilinen kemotaktik sitokinler ailesine aittir. MCP-1'in kemotaksisten başka biyolojik aktiviteler sergilediği gösterilmiştir. CHAK (CC-Chemokine-activated killer) olarak bilinen katil hücrelerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu indükleyebilir.

Monosit kemotaktik protein (MCP-1) CC kemokin alt ailesinin bir üyesidir ve CCL2 adındaki gen tarafından kodlanır. CCL2 17. kromozomun q12 lokusunda bulunur ve bu gen 3 ekzona sahiptir. CCL2 geninin ürettiği kemokin olan MCP-1 sadece mononükleer hücrelerin aktivasyonu ve inflamasyon bölgesine getirilmesiyle ilişkili kalmayıp, ayrıca sitokin sentezi ve inflamatuvar süreçte de ilişkilidir. *MCP-1*, monositler, lenfositler vasküler düz kas hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, mezangial hücreler, tubuler epitelyal hücreler ve endotelyal hücreler tarafından TNF- $\alpha$ , interferon- $\alpha$ , lipopolisakkarid, interlökin-1, *PDGF* ve okside LDL dahil inflamatuvar uyarıcıya cevap olarak üretilir. *MCP-1*'in değişik fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. *In vitro* *MCP-1* subnanomolar konsantrasyonda monositlerin kemotaksisini

indükleyebildiği, T hücrelerinin bir alt grubunu ve IL-2'nin aktive ettiği doğal öldürücü hücreleri bölgeye getirdiği tespit edilmiştir. Monositler ise sadece kemotaksisi indüklemekle kalmaz ayrıca oksidatif stresi, araşidonik asit salınımını ve kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikleri de indükler. MCP-1, hedef hücre özgüllüğünden dolayı, ateroskleroz, neoplazi, inflamatuvar hastalıklar ve HIV (**H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus) dahil mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize olan çeşitli hastalıklarda patojenik bir rol oynar.<sup>94</sup>

### **2.13.7.1. MCP-1'in Yapısı**

*MCP-1* tipik olarak molekül ağırlıkları 9 ve 13 kDa olan iki predominant formda sekrete edilir. Bu formlar farklı O-glikozilasyon sonucu oluşurlar. Disakkarit galaktoz-β-3d-N-asetilgalaktozamin *MCP-1*'in 13 kDa'luk formunda bulunmasına rağmen 9 kDa'luk izoformunda bulunmaz. *MCP*'lerin amino terminal bölgesi biyolojik aktiviteleri için çok önemlidir. 1-6. kalıntılar *MCP*'lerin kemotaktik aktiviteleri için gereklidir ve Asp-3'un aktivitede anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Birinci pozisyondaki aminoasit ikincil yapı oluşumu için yada doğrudan reseptöre bağlanma için oldukça önemlidir.<sup>94</sup>

### **2.13.7.2. MCP-1'in düzenlenmesi**

*MCP-1*'in transkripsiyon düzeyinde regülasyonu *TNF-α*, interferon gama, PDGF ve stres faktörleri gibi uyarıcı ajanlar tarafından yapılır. Buna zıt olarak retinoik asit, glikokortikoidler ve östrojenin *MCP-1* ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu düzenleyici cevapların çoğunda proinflamatuvar nükleer faktör kapa B transkripsiyon faktörü (NF-kB) anahtar bir rol oynar. NF-kB ise *TNF-α*, IL-1, okside LDL ve homosistein gibi birçok patojenik uyarıcı tarafından hızlıca aktive edilir. Ayrıca reaktif oksijen türleri NF-kB ve aktivatör protein (AP-1) dahil bazı önemli transkripsiyon faktörleri için sinyal transdüksiyon mesajcısı olarak görev yaparlar. Ek olarak Anjiyotensin II ve Anjiyotensin III NF-kB aktivasyonuna bağlı bir mekanizma tarafından mononükleer hücreler ve mezengiyal hücrelerdeki *MCP-1* ekspresyonunu artırır. NF-kB aktivitesindeki artış mononükleer hücre infiltrasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca hem *MCP-1* hemde *ICAM-1* ve *VCAM-1* gibi adezyon moleküllerinin renal ekspresyonlarıyla da önemli derecede ilişkilidir. *MCP-1* geninin regülatör özellikleri

promotor bölgesinin bileşimi ve yapısıyla bağlantılıdır. *MCP-1* geninin promotor bölgesinin distal kısmı dimetilsülfat hipersensitif bölgenin (HS) etrafında  $\kappa B$  -1 ve  $\kappa B$ -2 olarak isimlendirilen *NF- $\kappa B$*  bağlanma bölgesi içerir. Hem  $\kappa B$  hemde HS bölgesi *TNF- $\alpha$*  tarafından *MCP-1*'in düzenlenmesi için gereklidir. Proksimal düzenleme bölgesi *TNF- $\alpha$* , *PDGF* ve *IFN- $\gamma$* 'nın indüklediği ekspresyon için gereklidir ve üç alt element içerir; GC kutusu, B kısmı ve bir *NF- $\kappa B$*  bağlanma bölgesi. GC kutusu *MCP-1* düzenlenmesinin bazı yönleriyle ilişkili olan Sp1'e bağlanır. B kısmı ve  $\kappa B$ -3 kutusu *in vivo* fonksiyonelken bu elementlere bağlanan faktörler belirlenememiştir.<sup>94</sup>

Diamond ve arkadaşları, immunhistokimyasal yöntemler kullanarak *MCP-1* salınımının tek taraflı üreteral obstrüksiyonlu (UUO) farede kuvvetle arttığını ve bu artan salınımın geçici olarak artan intertisyel makrofaj sayısı ile korele olduğunu göstermiştir.<sup>95</sup> *MCP-1*'in, böbrek intertisyumunun dolaşımındaki monositlerin, hücre içi sinyal akım mekanizmasını uyardığını öne sürmüşlerdir.<sup>95</sup> Bu, böbrek biyopsilerinde gözle görülür biçimde *MCP-1* gen ekspresyonu artışını ve böbrek ultrasonografisi, sistografi, intravenöz piyelografi ve MAG3 tarama ile tanı konulan UUO'lu hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ortalama 4 kat yüksek olan idrar *MCP-1* konsantrasyonu gözleyen, Grandaliano ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır.<sup>77</sup> Piyeloplastiden 4 ay sonra idrar *MCP-1* konsantrasyonu kontrol bireylerdekine yakın olarak azalır. Cerrahi sonrası idrar *TGF- $\beta 1$*  düzeylerindeki yavaş azalmanın tam aksine *MCP-1*'deki hızlı azalma, inflamatuvar cevabın (idrara *MCP-1* düzeyi örneğindeki gibi) fibrotik cevaptan daha hızlı olduğu düşünülmektedir. Bu gözlem, fare modelinde hidronefroz derecesi, hastalık seyri ve idrar *MCP-1* konsantrasyonunu karşılaştırmalı olarak değerlendiren Stephan ve arkadaşları tarafından da desteklenmektedir. Onların sonuçları renal pelvis idrar *MCP-1* konsantrasyonu ile obstrüksiyon derecesinin açıkça bağlantılı olduğunu göstermiştir. İdrar *MCP-1* konsantrasyonunun, konjenital ÜPB obstrüksiyonunda prognostik belirteç olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>51</sup>

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için 1992-2010 yılları arasında Çukurova Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 447 ÜPB obstrüksiyonu olan hasta arasından retrospektif tarama yapılarak çalışma grubularımıza uygun hastalar seçilmiştir. Çalışmaya alınan 46 çocuk hastanın 20'si tek taraflı üreteropelvik darlık nedeniyle opere olmuş, 26'si opere olmamıştı. DMSA (dimerkaptosüksinik asit) sintigrafisinde skarı, veziköüreteral reflü (VUR) gibi ek ürolojik anomalisi olan çocuklar veya aktif idrar yolu enfeksiyonu geçirenler çalışmaya alınmadı. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı için idrar kültüründe üreme esas alındı. Hastaların kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri normaldi. Ultrasonografide ön-arka pelvis çapları 5 mm altında olan ve idrar yolu enfeksiyonu olmayan 22 sağlıklı çocuktan kontrol grubu oluşturuldu.

Araştırma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Hasta ve sağlam çocuk kontrol grubundan idrar örneği alınırken ailelere çalışma içeriği anlatılarak onam alınmıştır.

#### 3.1. Hasta ve kontrol grubu

Hasta çocukların ailelerine telefon ile ulaşılarak çocuk nefroloji polikliniğine davet edildi. Şartlara uyan tek taraflı ÜPB obstrüksiyonlu, idrar yolu enfeksiyonu olmayan hastalardan idrar örnekleri alınarak -80 °C'de donduruldu. Kontrol grubu tamamen sağlıklı olup ultrasonografik bulguları ve tam idrar tetkiki normal olan gönüllü çocuklardan oluşturuldu. Tüm çocukların tam idrar tetkikleri çocuk nefroloji laboratuvarında yapıldı.

Hastaların dosya kayıtlarından operasyon öncesi ve sonrası ultrasonografi, VCUG, DMSA ve DTPA sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri kaydedildi. Opere olan grubun operasyon tarihi, operasyon tipi, doğum tarihi, başvuru tarihi, son kontrol tarihi, antenatal tanısı olup olmadığı, BUN, kreatinin değerleri, cinsiyetleri kaydedildi.

Çalışmaya toplam 68 çocuk alındı. Çalışmaya alınan çocuklar üç grup halinde incelendi. Tek taraflı ÜPB darlık nedeniyle opere olan 20 çocuk birinci grubu oluştururken, ikinci grup ise opere edilmeyip görüntüleme yöntemleri ile takip edilen 26

ÜPB darlıklı çocuktan oluştu. Kontrol grubu olan üçüncü grup, ultrasonografileri tamamen normal olup, idrar yolu enfeksiyonu geçirmeyen 22 sağlıklı çocuktan oluşuyordu.

### 3.2. Yöntemler

Çalışmaya sadece tek taraflı ÜPB darlığı olan, böbrek fonksiyonları normal ve DMSA'da skarı olmayan hastalar alındı. Hastalardan DMSA'da skarı olan, bilateral ÜPB darlığı olan, ek üriner sistem anomalisi (VUR gibi) ve böbrek fonksiyonları anormal olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar poliklinikte görülüp fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar ve aileleleri ile görüşülerek çalışma hakkında bilgi verilip onamları alındı. Hastaların tümüne ultrasonografi yapılip böbreklerinin antero-posterior çapları ölçüldü. Poliklinikte idrar örnekleri taze olarak alınıp  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de plastik tüpler içinde donduruldu. İdrar örnekleri laboratuvara soğuk zincir korunarak nakledildi. İdrar *MCP-1* ve *TGF- $\beta$ 1* kitleri Raybiotech firmasından, idrar kreatinin kiti ise Diazyme firmasından temin edildi. Kitlerin son kullanım tarihlerine dikkat edildi. Çalışmalar Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle yapıldı. İnsan *MCP-1* ve *TGF- $\beta$ 1* kitleri Avusturya üretimli Tecan Sunrise markalı, kreatinin kitleri ise Almanya orjinli DP modüler System cihazında çalışıldı. İnsan *MCP-1* ve *TGF- $\beta$ 1* kitleri 450 nm dalga boyunda okundu, kreatinin için ise Jaffe metodu kullanıldı.

Hastalarda prognostik belirteç olarak idrarda *MCP-1* ve *TGF- $\beta$ 1* çalışıldı. Bulunan değerler idrar kreatinin değerleri ile orantılandı.

*MCP-1* kitinden analiz işlemi ise aşağıdaki yollar ile yapıldı:

1. Tüm ayıraçları ve numuneleri kullanmadan önce oda ısısına ( $18-25^{\circ}\text{C}$ ) getirildi.
2. Her bir standardın 100  $\mu\text{l}$ 'si ve numune uygun kuyulara koyuldu. Kuyu kapatıldı ve oda ısısında 2,5 saat veya gece boyunca  $4^{\circ}\text{C}$ ' de "gentle shaking" ile inkübe edildi.
3. Solüsyon 1x yıkama solüsyonuyla 4 kere yikanıldı. Bir çok kanallı pipet veya otoyıkayıcı kullanarak her bir kuyuyu yıkama tamponuyla (300  $\mu\text{l}$ ) doldurmak suretiyle işlem yapıldı. Son yıkamadan sonra, aspire etmek ya da aktarmak yoluyla kalan yıkama tamponu uzaklaştırıldı. Plaka tersyüz edildi ve temiz kağıt havlularla kurulandı.

4. Her bir kuyuya 1x hazır biyotinlenmiş antikorun 100 µl'si eklendi. Oda ısısında "gentle shaking" ile 1 saat inkübe edildi.
5. Yıkama adım 3' teki gibi tekrarlandı.
6. Her bir kuyuya hazırlanmış Streptavidin solüsyonunun 100 µl' sini eklendi. Oda ısısında "gentle shaking" ile 45 dakika inkübe edildi.
7. Yıkamayı adım 3'teki gibi tekrarlandı.
8. Her bir kuyuya TMB Tek-Adım (One-Step) Substrat Ayırıcından (Madde H) 100 µl eklendi. Oda ısısında karanlıkta "gentle shaking" ile 30 dakika inkübe edildi.
9. Her bir kuyuya Durdurma Solüsyonundan (Madde I) 50 µl eklenip, hemen 450 nm' de okundu.

*TGF-β1* çalışma işlemi için aşağıdaki yöntem uygulandı:

1. Tüm ayıraçlar, numuneler ve standartları kitin talimatındaki gibi hazırlandı.
2. Her bir kuyuya 100 µl standart veya numune eklendi. İkibuçuk saat oda ısısında 4<sup>0</sup>C' de inkübe edildi.
3. Her bir kuyuya 100 µl hazırlanmış biyotin antikorunu eklendi. 1 saat oda ısısında inkübe edildi.
4. 100 µl hazırlanmış Streptavidin solüsyonu eklendi. 45 dakika oda ısısında inkübe edildi.
5. Her bir kuyuya 100 µl TMB Tek-Adım (One-Step) substrat ayırıcısı eklendi. 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
6. Her bir kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. Hemen 450 nm' de okundu.

İdrar kreatinin ise *Jaffe* metodu ile çalışıldı.

Elde edilen sonuçlar *TGF-β1* için ng/ml, *MCP-1* için pg/ml, kreatinin içinse mg/dl olarak verildi. *TGF-β1* ve *MCP-1* kreatinine oranı ng/g Cr olarak hesaplandı.

### 3.3. İstatistiksel değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde *SPSS 18.0* paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında *Ki Kare* test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada *Kruskal Wallis* testi kullanıldı. Bazı sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Sperman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Çoklu karşılaştırmalarda *Bonferroni* düzeltmesi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar üç grup halinde incelendi. Birinci grup opere ÜPB darlığı olan grup, ikinci grup ise opere olmadan takip edilen ÜPB darlıklı hastalar, üçüncü grup ise sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuydu. Opere gruptaki hastaların 7'si kız (% 35), 13'ü erkek (% 65) idi. Hastaların yaşları 1-14 yıl arasındaydı. Yaş ortalaması opere grupta  $8,25 \pm 3,51$  olarak saptandı. Hastaların 6'sı (% 30) sağ ÜPB darlıklı, 14'ü (% 70) sol ÜPB darlıklıydı. Hastaların ortalama tanı yaşı 4,65 idi. Hastaların hepsi piyeloplasti ameliyatı olmuştu. Ortalama ameliyat sonrası geçen süre ise 4,45 yıl olarak saptandı.

Tablo 4'te araştırmaya alınan opere 20 hastanın verileri gösterilmiştir.

**Tablo 4. Opere hastaların verileri**

No	Hasta	Tanı Yaşı (Yıl)	Yaş (Yıl)	Cins	ÜPB Darlığı (Sağ/ Sol)	Operasyon Tarihi	Piyeloplasti Tipi (Sağ/Sol)
1	A.Y	0,5	1	K	Sol	02/03/2010	Sol
2	A.R	7,5	12,5	E	Sağ	29/06/2006	Sağ
3	A.Z	5	7	E	Sol	06/01/2006	Sol
4	B.Ö	7	6,5	E	Sol	06/10/2005	Sol
5	B.S	0,3	7	E	Sol	10/01/2005	Sol
6	B.G	6	7,5	K	Sağ	23/02/2009	Sağ
7	E.A	4,5	6,5	E	Sağ	20/07/2005	Sağ
8	E.S	5	10	E	Sol	11/02/2009	Sol
9	İ.Ç	5	9,5	K	Sol	22/08/2005	Sol
10	İ.Ö	2,5	6	E	Sol	27/07/2009	Sol
11	M.E	0,1	5	K	Sol	12/10/2009	Sol
12	N.D	0,1	12,5	E	Sol	27/01/2004	Sol
13	R.S	5,5	6	E	Sağ	12/02/2007	Sağ
14	S.T	6	10	E	Sağ	14/07/2008	Sağ
15	S.T	4	14	K	Sol	10/08/2010	Sol
16	S.G	5	5,5	E	Sol	23/07/2010	Sol
17	S.B	13,5	14	K	Sol	14/06/2002	Sol
18	Y.D	7	12,5	E	Sağ	05/01/2004	Sağ
19	İ.G	2	4,5	E	Sol	03/08/2008	Sol
20	N.G	6,5	9,5	K	Sol	29/11/2010	Sol

ÜPB: Üreteropelvik bileşke

Opere olan gruptaki hastaların tümünün BUN, kreatinin değerleri normaldi. DMSA sintigrafilerinde böbrekte skar ve atrofi saptanmadı. 1, 10, 16 numaralı hastalar dışında DTPA sintigrafisinde böbrek fonksiyonları normaldi. 1 numaralı hastanın DTPA'da sağ böbrek fonksiyonu % 72 sol böbrek fonksiyonu % 28 saptandı. 16 numaralı hastanın DTPA'da sağ böbrek fonksiyonu ise % 90 sol %10 olarak saptandı. Her iki hasta da yeni tanı almıştı (tanı yaşı 0,5 ve 5) ve çalışmaya alınma yaşı 1 ve 5,5 idi. Sol ÜPB darlığı olan her iki hastanın DTPA sintigrafisindeki bu bulgu sol ÜPB darlığının akut dönemdeki etkisine bağlandı. 1 numaralı hastanın son USG'de AP pelvis çapı 25 mm, 16 numaralı hastanın son USG'de sol AP pelvis çapı 15 mm olarak ölçüldü. 10 numaralı hasta da sol ÜPB darlıklıydı. Bu hastanın DTPA'da böbrek fonksiyonu diğer 2 hastaya göre daha az azalmıştı. Sağ böbrek fonksiyonu % 38, sol böbrek fonksiyonu ise % 62 idi. Opere olan gruptaki 12 hastanın yapılan VCUG tetkikinde vezikoüreteral reflü saptanmadı, 8 hastanın ise VCUG tetkiki yapılmamıştı..

Tablo 5'te opere olan hastaların laboratuvar, radyolojik ve sintigrafik verileri verilmiştir.

**Tablo 5. Opere edilen hastaların laboratuvar, radyolojik, sintigrafik verileri**

No	Hasta	BUN	Cr	İlk USG Böbrek boyutu (mm)	Son USG Böbrek boyutu (mm)	AP çap (ilk/mm)	AP çap (son/mm)	DMSA Skar	DTPA (Sağ %)	DTPA (Sol %)	VCUG VUR Var:1 VURYok:2 Çekilmemiş:3
1	A.Y	15	0.5	R 45 L 50	R 68 L 66	30	25	Yok	72	28	2
2	A.R	9	0.5	R 95 L 105	R 114 L 115	40	6	Yok	57	43	2
3	A.Z	10	0.3	R 41 L 62	R 80 L 108	40	23	Yok	41	59	3
4	B.Ö	9	0.5	R 78 L 91	R 94 L109	28	20	Yok	52	48	3
5	B.S	6	0.4	R 51 L 71	R 137 L 96	28	27	Yok	54	46	2
6	B.G	12	0.5	R 124 L 104	R 120 L 101	20	18	Yok	41	59	2
7	E.A	14	0.6	R 51 L 71	R 83 L 113	28	12	Yok	47	53	3
8	E.S	12	0.4	R 84 L 104	R 110 L 116	28	8	Yok	50	50	3
9	İ.Ç	11	0.5	R 120 L 96	R 123 L 109	27	18	Yok	40	60	2
10	İ.Ö	11	0.3	R 63 L 60	R 85 L 89	31	10	Yok	38	62	2
11	M.E	7	0.2	R 65 L 68	R 70 L 69	26	14	Yok	51	49	3
12	N.D	9	0.5	R 90 L 100	R 99 L 106	40	29	Yok	46	54	2
13	R.S	13	0.2	R 79 L 69	R 79 L 85	30	17	Yok	49	51	3
14	S.T	15	0.5	R 101 L91	R 143 L 106	48	52	Yok	46	54	2
15	S.T	15	0.5	R 98 L 100	R 124 L 120	44	27	Yok	47	53	2
16	S.G	5,4	0.2	R 80 L 65	R 82 L 67	15	15	Yok	90	10	3
17	S.B	14	0.6	R 88 L 86	R115 L120	19	35	Yok	56	44	2
18	Y.D	13	0.4	R 107 L 87	R 121 L 117	28	21	Yok	52	48	2
19	İ.G	12	0.2	R 70 L 110	R 82 L 85	60	15	Yok	51	49	3
20	N.G	13,6	0.4	R 87 L 116	R 97 L 111	30	11	Yok	57	43	2

BUN: Kan üre azotu, Cr: kreatinin, R: Sağ, L: Sol, AP: Ön arka, VCUG: Voiding sistoüretrografi, DMSA: Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi, DTPA: Dietilen triaminpentaasetik asit sintigrafisi, USG: Ultrasonografi

Opere olmayan gruptaki hastaların ise 6'sı (% 23,1) kız, 20'i erkek (% 76,9) idi. Hastaların yaşları 2-14 yaş arasındaydı. Hastaların yaş ortalaması ise  $6,42 \pm 3,77$  olarak saptandı. Bu gruptaki tüm hastaların BUN ve kreatinin düzeyleri normal olarak saptandı. Hastaların 10'u (% 38,5) sağ ÜPB darlıklı, 16 hasta ise (% 61,5) sol ÜPB darlıklıydı. Hastaların ortalama tanı yaş 3,33 yaştı. Tablo 6'da opere olmayan hastaların verileri verilmiştir.

**Tablo 6. Opere olmayan hastaların verileri**

No	Hasta	Tanı Yaşı (Yıl)	Yaş (Yıl)	Cins	ÜPB Darlığı (Sağ/ Sol)	BUN	Cr
1	A.A	0,1	1,5	E	Sol	10	0,3
2	A.K	2,5	7	E	Sol	6	0,4
3	A.K	0,3	3	E	Sol	4	0,2
4	A.B	4,5	7	K	Sol	8	0,4
5	B.Ş	1,5	3	E	Sol	30	0,5
6	E.T	1,5	5,5	E	Sağ	13,3	0,6
7	E.B	0,8	4,5	E	Sağ	11	0,5
8	E.D	0,1	4	E	Sağ	21	0,5
9	E.Y	9	10	K	Sol	11	0,4
10	H.S	0,1	1,5	E	Sağ	6,5	0,2
11	M.A	0,1	6,5	E	Sol	7	0,2
12	M.K	12	14	E	Sol	9	0,5
13	M.G	0,3	3,5	E	Sol	4	0,2
14	M.K	3	4,5	E	Sağ	18	0,4
15	M.E	9	9,5	E	Sağ	25	0,6
16	M.İ	7,5	12,5	E	Sol	9	0,5
17	N.E	0,4	3	K	Sol	11	0,3
18	R.B	0,1	2	E	Sol	13	0,3
19	Y.D	0,8	2,5	K	Sağ	15	0,5
20	Y.S	2	6	E	Sağ	22	0,6
21	Z.Ş	8,5	10	K	Sol	10,4	0,4
22	U.Ü	2	10	E	Sağ	14	0,6
23	A.B	2,5	14	E	Sol	12,3	0,4
24	İ.K	4	4,5	E	Sağ	14,1	0,3
25	M.T	9	9,5	K	Sol	12,6	0,7
26	İ.D	5	7,5	E	Sol	11	0,4

BUN: Kan üre azotu, Cr: Kreatinin, ÜPB: Üreteropelvik bileşke

Opere olmayan gruptaki hastaların DTPA’da böbrek fonksiyonları 16 ve 26 numaralı hastalar dışında normaldi. 16 numaralı hastanın DTPA’da sağ böbrek fonksiyonu % 72, sol böbrek fonksiyonu % 28 idi. 26 numaralı hastanın sağ böbrek fonksiyonu % 38, sol böbrek fonksiyonu % 62 saptandı. VCUG tetkiki yapılan 14 hastada VUR saptanmadı. Hastalarda 12’sinin VCUG tetkiki yapılmamıştı. Tablo 7’de opere olmayan hastaların radyolojik ve sintigrafik verileri verilmiştir.

**Tablo 7. Opere olmayan hastaların radyolojik ve sintigrafik verileri**

No	Hasta	İlk AP Çap	Son AP Çap	DMSA Skar	DTPA R%	DTPA L%	VCUG VUR Var:1 VUR Yok:2 Çekilmemiş:3
1	A.A	32	26	Yok	52	48	3
2	A.K	18	10	Yok	54	46	2
3	A.K	16	16	Yok	45	55	3
4	A.B	18	10	Yok	54	46	2
5	B.Ş	18	20	Yok	44	56	3
6	E.T	18	17	Yok	46	54	3
7	E.B	14	13	Yok	45	55	2
8	E.D	9	10	Yok	55	45	2
9	E.Y	14	9	Yok	49	51	2
10	H.S	32	18	Yok	52	48	3
11	M.A	23	9	Yok	55	45	2
12	M.K	32	21	Yok	49	51	2
13	M.G	16	18	Yok	45	55	3
14	M.K	15	15	Yok	53	47	2
15	M.E	18	16	Yok	52	48	2
16	M.İ	30	7	Yok	72	28	2
17	N.E	8	7	Yok	52	48	3
18	R.B	25	16	Yok	40	60	2
19	Y.D	13	10	Yok	44	56	3
20	Y.S	30	12	Yok	51	49	2
21	Z.Ş	30	13	Yok	49	51	3
22	U.Ü	20	23	Yok	55	45	3
23	A.B	16	18	Yok	43	57	3
24	İ.K	26	15	Yok	46	54	3
25	M.T	35	39	Yok	57	43	2
26	İ.D	48	45	Yok	38	62	2

R: sağ, L: sol, AP: ön arka, VCUG: voiding sistoüretrografi, DMSA:dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi, DTPA: Dietilen triaminpentaasetik asit.

Kontrol grubuna 22 sağlıklı çocuk alındı. Bu gruptaki 13 çocuk kız (% 59,1) ve 9 çocuk (% 40,9) erkekti. Çocukların yaşları 1-13 yaş arasındaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $6,25 \pm 3,17$  olarak saptandı. Çocukların AP pelvis çapları 5 mm altındaydı. Böbrek boyutları normaldi. Tablo 8’de sağlıklı kontrol grubunun verileri verilmiştir.

**Tablo 8. Sağlıklı kontrol grubunun verileri**

No	Adı soyadı	Yaş	Cins	Böbrek Boyutu (Sağ/mm)	Böbrek Boyutu (Sol/mm)	AP Çap (Sağ/mm)	AP Çap (Sol/mm)
1	S.A	7	K	83	86	4	4
2	N. K	2	K	72	78	4	4
3	E.B	4,5	E	83	84	4	4
4	S.A	1,5	K	68	70	4	4
5	A.D	9,5	E	90	100	4	4
6	E.Y	4	K	74	76	4	4
7	H.Ö	8	K	88	93	4	4
8	B.E	7	E	84	87	4	4
9	A.Ö	7,5	E	82	88	4	4
10	M.K	7	E	80	84	4	4
11	F.S	6	K	77	78	4	4
12	Z.K	8,5	K	69	62	4	4
13	B.G	11	K	88	80	4	4
14	H.K	13	E	106	109	4	4
15	M.K	9	K	77	75	3	3
16	M.K	9	K	74	78	3	3
17	U.Y	6,5	E	78	86	3	3
18	H.A	1	K	59	64	3	3
19	B.S	2,5	E	70	75	3	3
20	F.S	5	E	72	78	3	3
21	Y.G	5,5	K	78	76	3	3
22	S.B	2,5	K	68	71	3	3

AP: Anteroposterior

Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımında, opere grup yaş ortalaması  $8,25\pm3,51$ , median yaş 7, yaş aralığı 1-14 olarak saptandı. Opere olmayan gruptaki ÜPB darlıklı hastaların yaş ortalaması  $6,42\pm3,77$ , median yaş 6, yaş aralığı 2-14 arasındaydı. Kontrol grubunda ise yaş ortalaması  $6,25\pm3,17$ , median yaş 6,75 ve yaş aralığı 1-13 yaş arasındaydı. Gruplar arasında *Kruskal-Wallis* testiyle yapılan yaş analizinde istatistiksel fark yoktu ( $p>0,05$ ). Cinsiyet açısından tüm gruplara *Kruskal-Wallis* testiyle bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,036$ ). Bu nedenle gruplar kendi arasında cinsiyet açısından *Mann-Whitney U* testiyle ikili karşılaştırma yapıldı. Opere olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Opere olan ve kontrol grubu arasında, cinsiyet için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Opere olmayan ve kontrol grupları arasında cinsiyet için istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0,05$ ).

Tablo 9’de grupların demografik özellikleri verilmiştir.

**Tablo 9. Grupların demografik özellikleri**

Özellik	Opere Grup Ort±SD Median (Min-Max)	Opere Olmayan Grup Ort±SD Median (Min-Max)	Kontrol Ort±SD Median (Min-Max)	P
<b>Yaş</b> Ort±SD Median Aralık (Min-Max)	8,25±3,51 7 1-14	6,42±3,77 6 2-14	6,25±3,17 6,75 1-13	P 0,132
<b>Cins</b> Erkek n (%) Kız n (%)	13 (% 65) 7 (% 35)	20 (%76.9) 6 (% 23.1)	9 (% 40.9) 13 (%59.1)	P 0,036 p <sub>1-2</sub> 0,999 p <sub>1-3</sub> 0,411 p <sub>2-3</sub> 0,05

p: Tüm gruplar arasında p<sub>1-2</sub>:Opere olan ve olmayan gruplar arasında, p<sub>1-3</sub>:opere olan ve kontrol grupları arasında, p<sub>2-3</sub>:opere olmayan ve kontrol grupları arasında arasında

Çalışmadaki grupların radyolojik ve sintigrafik verileri incelendiğinde, DTPA verilerinde gruplar arasında *Kruskal-Wallis* testiyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmadı ( $p>0,05$ ). Opere grupta sağ böbrek DTPA fonksiyon ortalaması %  $51,85\pm11,77$ , median değeri % 50,50 ve fonksiyon aralığı % 38-90 olarak saptandı. Opere olmayan grupta ise sağ böbrek DTPA fonksiyon ortalamaması %  $49,88\pm6,75$ , median değeri % 50 ve fonksiyon aralığı % 38-72 bulundu.

Opere grubun sol böbrek DTPA fonksiyon ortalaması ise % 48,15±11,77, medianı % 49,5 ve fonksiyon aralığı % 10-62 saptandı. Opere olmayan grubun sol böbrek DTPA fonksiyon ortalaması % 50,12±6,75, median % 50 ve fonksiyon aralığı dağılımı % 28-62 arasında bulundu. Böbrek AP çapları incelendiğinde, gruplar arasında *Kruskal-Wallis* testiyle istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,001). Opere grubun böbrek AP çap ortalaması 20,15±10,63 mm, median değeri 18 mm ve AP çap dağılımı 6-52 mm arasında ölçüldü. Opere olmayan grubun ortalama böbrek AP çapı 16,65±8,94 mm, median değeri 15,50 mm ve AP çap aralığı 7-45 mm bulundu. Kontrol grubunda ise böbrek AP çap ortalaması 3,64±0,49 mm, median değeri 4 mm ve AP çap aralığı 3-4 mm saptandı. Opere grupla opere olmayan grubun AP çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Opere olmayan grupla kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (p=0,001). Benzer şekilde opere olmayan grupla kontrol grubu arasında da anlamlı fark vardı (p=0,001).

Tablo 10'da grupların radyolojik ve sintigrafik verileri verilmiştir.

**Tablo 10. Grupların radyolojik ve sintigrafik verileri**

Radyolojik ve Sintigrafik Veri	Opere Grup	Opere Olmayan Grup	Kontrol	P
<b>DTPA Sağ renal fonksiyon %</b>				
Ort±SD	51,85 ± 11,77	49,88 ± 6,75	Yok	0,790
Median	50,50	50		
Aralık (Min-Max)	38-90	38-72		
<b>DTPA Sol renal fonksiyon %</b>				
Ort±SD	48,15 ± 11,77	50,12 ± 6,75	Yok	0,790
Median	49,50	50		
Aralık (Min-Max)	10-62	28-62		
<b>Böbrek AP Çap</b>				
Ort±SD	20,15 ± 10,63	16,65 ± 8,94	3,64 ± 0,49	p 0,001
Median	18	15,50	4	p <sub>1-2</sub> 0,165
Aralık (Min-Max)	6-52	7-45	3-4	p <sub>1-3</sub> 0,001
				p <sub>2-3</sub> 0,001

p:Tüm gruplar arasında, p<sub>1-2</sub>:opere olan ve olmayan gruplar arasında, p<sub>1-3</sub>:opere olan ve kontrol grupları arasında, p<sub>2-3</sub> opere olmayan ve kontrol gruplar arasında

Grupların, idrar monosit kemotaktik protein-1 (*MCP-1*) ve transforming growth faktör beta1 (*TGF-β1*) ELISA yöntemiyle, kreatinin düzeyleri ise *Jaffe* yöntemiyle

incelendi. İdrar *MCP-1* ve *TGF- $\beta$ 1* değerleri, idrar kreatinine orantılandı. *MCP-1/ Cr* oranının gruplar arasında farklılığı *Kruskal-Wallis* testiyle değerlendirildi. Bu incelemede idrar *MCP-1/Cr* oranı için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0,001$ ). Bunun üzerine *Mann-Whitney U* testiyle ikili gruplar karşılaştırıldı.

Opere olan grubun idrar *MCP-1/ Cr* oranı ortalaması  $17,61\pm 16,94$  ng/gr Cr, median değeri 11,08 ve idrardaki atılımı ise 2,98-60,99 ng/gr Cr arasında saptandı. Opere olmayan grubun idrar *MCP-1/ Cr* oranı ortalaması  $7,57\pm 9,90$  ng/gr Cr, median değeri 4,46 ve idrar düzeyi ise 0,89-43,28 ng/gr Cr arasında bulundu. Kontrol grubunda ortalama idrar *MCP-1/ Cr* oranı  $6,50\pm 4,24$  ng/gr Cr, median değeri 4,65 ve 1,18-15,39 ng/gr Cr aralığında saptandı. Opere olan ve opere olmayan gruplar arasında idrar *MCP-1/ Cr* oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ). Opere olan grupla kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak *MCP-1/ Cr* oranında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,003$ ). Opere olmayan grupla kontrol grubu arasında ise *MCP-1/Cr* oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

İdrar *TGF- $\beta$ 1/ Cr* oranı ng/gr Cr olarak hesaplandı. Gruplar arasında idrar *TGF- $\beta$ 1/ Cr* oranı açısından *Kruskal-Wallis* testiyle karşılaştırma yapıldı. Analiz sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,016$ ). *Mann-Whitney U* testiyle ikili gruplar karşılaştırıldı. Opere olan grubun ortalama idrar *TGF- $\beta$ 1Cr* oranı ortalama değeri  $373,54\pm 167,86$ , median değeri 330,47 ve idrardaki düzeyi 191,48-795,58 ng/gr Cr aralığında saptandı. Opere olmayan grubun ise ortalama *TGF- $\beta$ 1/ Cr* oranı ortalama değeri  $293,83\pm 201,41$ , median değeri 230,34 ve idrardaki atılımı 103,14-864,54 ng/gr Cr aralığında saptandı. Kontrol grubunun ortalama *TGF- $\beta$ 1/ Cr* oranı  $257,18\pm 170,96$ , median değeri 192,77 ve idrar atılımı 71,74-746,06 ng/gr Cr aralığında bulundu. Gruplar arasında yapılan yapılan ikili karşılaştırmalarda opere olan grup ile opere olmayan grup arasında idrar *TGF- $\beta$ 1/ Cr* oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,021$ ). Opere olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,009$ ). Opere olmayan grupla kontrol grubu arasında ise istatistiksel açıdan *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Tablo 11’de grupların idrar *MCP-1/Cr* ve *TGF-β1/Cr* oranları verilmiştir.

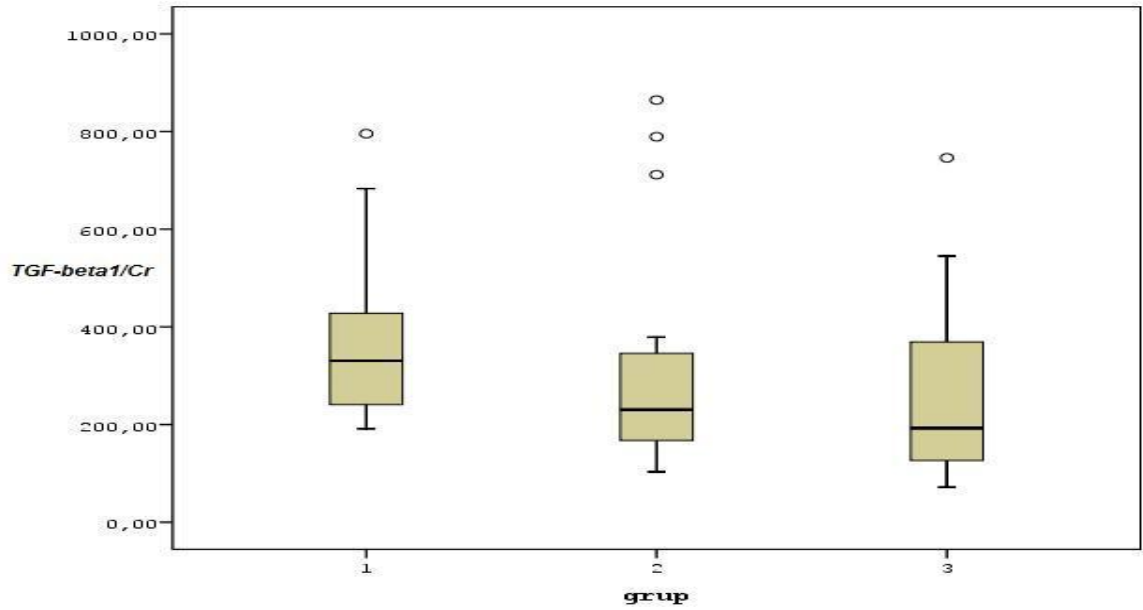
**Tablo 11. Grupların idrar *MCP-1/Cr* ve *TGF-β1/Cr* oranları**

Veri	Opere Grup	Opere Olmayan Grup	Kontrol Grubu	P
<b>MCP-1/ Cr ng/gr Cr</b>				
Ort±SD	17,61±16,94	7,57 ± 9,90	6,50± 4,24	P 0,001
Median	11,085	4,46	4,6550	P <sub>1-2</sub> 0,001
Aralık (Min-Max)	2,98-60,99	0,89-43,28	1,18-15,39	P <sub>1-3</sub> 0,003 p <sub>2-3</sub> 0,999
<b>TGF-β1/ Cr ng/ gr Cr</b>				
Ort±SD	373,54±167,86	293,83±201,41	257,18±170,96	p 0,016
Median	330,47	230,34	192,77	p <sub>1-2</sub> 0,021
Aralık (Min-Max)	191,48-795,58	103,14-864,54	71,74-746,06	p <sub>1-3</sub> 0,009 p <sub>2-3</sub> 0,444

p: Tüm gruplar arasında, p<sub>1-2</sub> :Opere olan ve olmayan gruplar arasında, p<sub>1-3</sub>:opere olan ve kontrol grupları arasında, p<sub>2-3</sub>: opere olmayan ve kontrol gruplar arasında, *TGF-β1*: Transforming growth faktör β1, *MCP-1*: Monosit kemoatraktan protein-1, Cr: Kreatinin

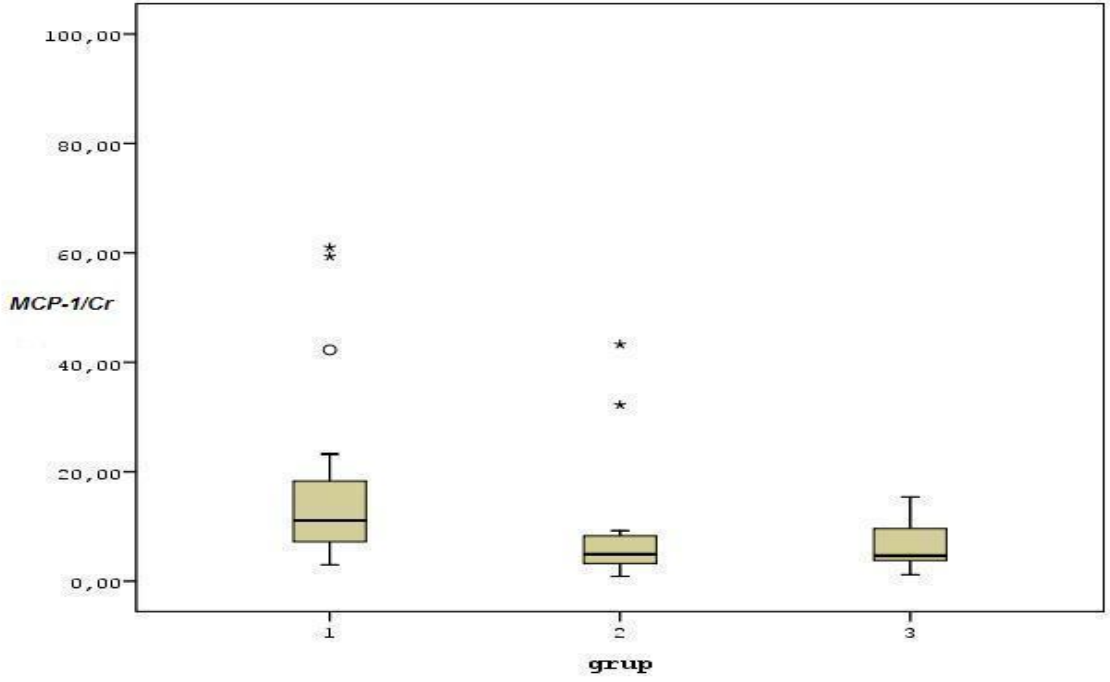
Şekil 5’te gruplara göre idrar *TGF-β1/ kreatinin* oranı dağılımı verilmiştir.

**Şekil 5. TGF-β1/ kreatinin oranının gruplara göre dağılımı**



Şekil 6’da gruplara göre idrar *MCP-1/ kreatinin* oranı dağılımı verilmiştir.

Şekil 6. İdrar MCP-1/ kreatinin oranının gruplara göre dağılımı



Hasta grupları arasında AP çap, operasyon süresi, *MCP-1*, *MCP-1/Cr* oranı, *TGF-β1*, *TGF-β1/Cr* oranları nonparametrik korelasyonla karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda AP çap ile *TGF-β1* düzeyi arasında zayıf korelasyon bulundu ( $r=0,270$ ,  $p=0.026$ ). *MCP-1/Cr* oranı ile *TGF-β1/Cr* oranı da zayıf korele saptandı ( $r=0,748$ ,  $p=0.001$ ). Operasyondan sonra geçen süre ile ise *MCP-1/Cr* oranı arasında zayıf bir korelasyon saptandı ( $r= 0,521$ ,  $p=0.009$ ).

Tablo 12’de veriler arasında korelasyon değerleri verilmiştir.

**Tablo 12. MCP-1, TGF-β1, operasyon süresi, MCP-1/Cr oranı, TGF-β1/Cr oranı, AP çap korelasyonu.**

Veriler	TGF-β1/Cr	MCP-1/Cr	TGF-β1	MCP-1	AP çap	Operasyon süresi
TGF-β1/Cr		r : 0,748* p: 0,001*	r: 0,485* p: 0,001*	r: 0,22 p: 0,071	r: 0,149 p: 0,226	r: 0,329 p: 0,156
MCP-1/Cr	r: 0,748* p: 0,001*		r: 0,292* p: 0,016*	r: 0,763* p: 0,016*	r: 0,088 P: 0,474	r: 0,571* p: 0,009*
TGF-β1	r: 0,485* p: 0,001*	r: 0,292* p: 0,016*		r: 0,086 p: 0,488	r: 0,270* p: 0,026*	r: 0,233 p: 0,324
MCP-1	r: 0,22 p: 0,071	r: 0,763* p: 0,001*	r: 0,086 p: 0,488		r: 0,012 p: 0,922	r: 0,307 p: 0,188
AP çap	r: 0,149 p: 0,226	r: 0,088 p: 0,474	r: 0,270* p: 0,026*	r: 0,012 p: 0,922		r: 0,354 p: 0,126
Operasyon süresi	r: 0,329 p: 0,156	r: 0,571* p: 0,009*	r: 0,233 p: 0,324	r: 0,307 p: 0,188	r: 0,354 p: 0,126	

TGF-β1: Transforming growth faktör β1, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, AP: Anteroposterior çap, Cr: Kreatinin

## 5. TARTIŞMA

Üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlığı, çocuklarda en sık rastlanan hidronefroz nedenidir. Günümüzde çocuklarda ÜPB darlığını göstermede altın standart sayılacak bir yöntem yoktur. Teşhis sıklıkla diüretikli renografi ve ardışık ultrasonografilerle böbreğin ön-arka çapının ve böbrek boyutlarının değerlendirilmesi gibi tekrarlanan görüntüleme yöntemlerine göre konulmaya çalışılır.<sup>2</sup> Son yıllarda bu hastalarda teşhiste invazif olmayan biyobelirteçlerin kullanılması gündeme gelmiştir. Günümüzde kısıtlı sayıdaki çalışmada, üreteropelvik bileşke darlığı olan çocukların idrar TGF- $\beta$  ve MCP-1'in klinik teşhis ve takipteki rolleri araştırılmıştır.<sup>77,82,87</sup>

ÜPB darlığının histolojik bulgusu ekstrasellüler matrikste kollajen depolanmasının artışıdır. TGF- $\beta$  sentezi genellikle dokudaki hasarlanmayı takiben, ekstrasellüler matriksteki kollajen dengesini değiştirecek şekilde artar. Kollajen dengesindeki değişiklikler, kollajenin üretimindeki artma, kollajenoliziste azalma ve matriks proteinlerinin sentezinin artması sonucunda meydana gelir. Üreteropelvik bileşke darlığı oluşturulan hayvan modellerinde, böbrekteki TGF- $\beta$  mRNA artışının fibrinogenezis ve apoptozis ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. ÜPB darlığı yapılan hayvan modellerinde üreteral ligasyonu takiben 3 gün sonra TGF- $\beta$  mRNA düzeylerinin belirgin şekilde arttığı, karşı tarafın TGF- $\beta$  mRNA düzeylerinde ise 2 hafta sonra bile bir değişiklik oluşmadığı gösterilmiştir. ÜPB darlığı olan insanlarda böbrek pelvisinin duvarında TGF- $\beta$  mRNA düzeylerinin, vezikoüreteral reflüsü olan çocukların distal üreter TGF- $\beta$  mRNA düzeylerine göre belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Palmer ve ark. ÜPB darlığı olan 13 çocuk olgusunun operasyon sırasında böbrek pelvisi ve mesanesinden alınan idrar örneklerinin TGF- $\beta$  değerlerini, vezikoüreteral reflüsü olup üreteral reimplantasyon yapılan 11 çocuğun idrar kesesinden direkt alınan idrardaki TGF- $\beta$  ve kontrol grubunun idrar TGF- $\beta$  değerlerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada ÜPB darlığı olan çocukların böbrek pelvisinden ve mesaneden alınan idrar örneklerinde TGF- $\beta$  değerlerinin (sırasıyla 82,4 $\pm$ 19,3 pg/ml ve 31,2 $\pm$ 8,2 pg/ml), kontrol (26,6 $\pm$ 6,3 pg/ml) ve VUR'lu çocukların idrar TGF- $\beta$  değerlerinden (22,1 $\pm$ 9,6 pg/ml)

daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ÜPB darlığı olan çocuklarda böbrek pelvisinden alınan idrar TGF- $\beta$  değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmasına rağmen, ÜPB darlığı olan çocukların mesanesinden direkt alınan idrardan ölçülen TGF- $\beta$  değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmacılar TGF- $\beta$ 'nin renal parenkimde üretilip toplayıcı sisteme salındığını ve toplayıcı sistemde obstrüksiyonu olan çocuklarda üretimin belirgin bir şekilde arttığını savunmuşlardır.<sup>86</sup> Taha ve ark.'larının tek taraflı ÜPB darlığı olan 35 çocukta yaptıkları bir çalışmada, hastaların idrar örneklerinde TGF- $\beta$  operasyondan önce ve operasyondan 1, 2, 3, 6, 9 ve 12 ay sonra ölçülmüş ve ameliyat öncesi ölçülen değerlerin kontrol grubundan istatistiksel olarak belirgin derecede daha yüksek olduğu göstermişlerdir. Operasyon öncesi TGF- $\beta$  değerlerinin, operasyon sonrası değerlerle karşılaştırıldığında, TGF- $\beta$  en düşük değerleri operasyondan sonraki bir yılda saptanmıştır.<sup>82</sup> Furness ve ark. ve Liatsikos ve ark.'larının yaptıkları farklı çalışmalarda ÜPB darlığı olan çocuklarda, idrar TGF- $\beta$  değerlerinin kontrol grubuna göre dört kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir.<sup>75,96</sup>

Çalışmamızda opere olan grubun idrar TGF- $\beta$ 1/ Cr ort $\pm$ SD'si 373,54 $\pm$ 167,86 ng/gr Cr, opere olmayan grubun TGF- $\beta$ 1/ Cr ort $\pm$ SD'si 293,83 $\pm$ 201,41 ng/gr Cr, kontrol grubunun TGF- $\beta$ 1/Cr ort $\pm$ SD'si 257,18 $\pm$ 170,96 ng/gr Cr bulundu. Gruplar arasında yapılan yapılan ikili karşılaştırmalar da opere olan grubun idrar TGF- $\beta$ 1/ Cr oranı, opere olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,021). Aynı şekilde opere olan grupla sağlıklı kontrol grubu arasında idrar TGF- $\beta$ 1/Cr oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,009). Ancak opere olmayan grupla sağlıklı kontrol grubu arasında idrar TGF- $\beta$ 1/Cr değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Çalışmamızda ki hastaların operasyon olmadan önceki idrar TGF- $\beta$ 1/Cr değerleri bulunmamaktadır. Piyeloplasti idrar TGF- $\beta$ 1/ Cr düzeylerini azaltır.<sup>77,82</sup> idrar TGF- $\beta$ 1/ Cr değerlerinin piyeloplastiden bir ay sonra arttığı ve operasyondan 12 ay sonra operasyon önceki düzeylerine ulaştığı gösterilmiştir.<sup>82</sup> Bu bulgu operasyondan sonraki yıllar içinde bile böbreğin profibrotik sitokin olan TGF- $\beta$ 'ya maruz kaldığını göstermektedir. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da İdrar TGF- $\beta$ 1/ Cr'nin opere olan hasta grubunda, opere olmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olması, bu çocukların opere olana kadar geçen sürede tam obstrüksiyona maruz kalan böbreklerinde ikincil olarak gelişen renal

inflamasyon, fibroblast infiltrasyonu ve renal fibrozis gibi süreçlerin kısmen de olsa operasyon sonrası devam ettiğini düşündürmüştür.

Böbreğin obstrüksiyona ikincil olarak artan AP çapı ile beraber fonksiyon gören renal parenkimde bası nedeniyle zaman içinde azalma, profibrotik sitokin salınımında artış ve neticede interstisyel fibrozis gelişmektedir. Çalışmamızda hastaların böbrek ön-arka çaplarının büyüğü ile *TGF-β1* düzeyi arasında zayıf da olsa bir korelasyon bulunmuştur (  $r= 0,270$ ,  $p= 0,026$ ). Bu korelasyon çok kuvvetli bir korelasyon olmasa da bu bulguyu ÜPB darlığının derecesine paralel bir şekilde artan böbrek AP çapının fibrotik sitokinlerin salınımındaki artışın indirekt bir göstergesi olduğunu düşünebiliriz.

Monosit kemotaktik protein (MCP-1) bir kemokin olup sitokin sentezi ve inflamatuvar süreçte de yer alır. Monositler, lenfositler, vasküler düz kas hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, mezangial hücreler, tubuler epitelyal hücreler ve endotelyal hücrelerde inflamatuvar uyarıya yanıt olarak sentezlenir ve salınırlar.<sup>94</sup> Diamond ve arkadaşları, tek taraflı üreteral obstrüksiyonlu (UUO) farede *MCP-1* salınımının belirgin arttığını, bu artışın interstisyel makrofaj sayısı ile korele olduğu ve böylece *MCP-1*'in, renal interstisyumda yer alan monositlerin hücre içi sinyal akım mekanizmasını uyardığını öne sürmüşlerdir.<sup>95</sup> Grandaliano ve arkadaşları ise UUO'lu hastaların idrarlarında MCP-1 konsantrasyonunu sağlam gruba kıyasla 4 kat daha yüksek bulmuşlar ve böbrek biyopsilerinde *MCP-1* gen ekspresyonu artışını göstermişlerdir.<sup>77</sup> Stephan ve arkadaşları fare modelinde hidronefroz derecesi, hastalık seyri ve idrar *MCP-1* konsantrasyonunu karşılaştırmalı olarak değerlendirmiş ve renal pelvis idrar *MCP-1* konsantrasyonu ile obstrüksiyon derecesinin korele olduğunu göstermiştir. İdrar *MCP-1* konsantrasyonunun, konjenital ÜPB obstrüksiyonunda prognostik belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır.<sup>51</sup>

Çalışmamızda idrar *MCP-1/ Cr* oranı opere olan grupta  $ort\pm SD$   $17,61\pm 16,94$  ng/gr Cr, opere olmayan grupta  $7,57\pm 9,90$  ng/gr Cr, kontrol grubunda ise  $6,50\pm 4,24$  ng/gr Cr bulundu. Opere olan ve opere olmayan gruplar arasında ve opere grupla kontrol grubu arasında idrar *MCP-1/ Cr* oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,003$ ); opere olmayan grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

İdrar *MCP-1/Cr* oranının en fazla, opere olan grupta tespit edilmiş olması, bu gruptaki çocukların opere olana kadar geçen sürede uzun süre ciddi obsrükte kalmasıyla

böbreklerde MCP-1 sentezini arttığını düşündürmektedir. Hasta grubunda ortalama MCP-1 değerlerinin diğer gruplara göre neredeyse üç misli daha fazla olması bu hastalarda inflamatuvar sürecin devam ettiğini düşündürmektedir. Özellikle opere hasta grubundaki idrar *MCP-1/ Cr* oranındaki artış literatürde daha önceki yapılmış çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızdaki idrar *MCP-1/Cr* oranının opere olmayan ve sağlam kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark taşımaması, tam obstrüksiyon olmayan durumlarda yani idrar akışının bozulmadığı durumlarda MCP-1 sentezinin artmadığını düşündürmektedir.

Opere olan ve olmayan hastaların split renal fonksiyonları DTPA ile değerlendirildiğinde gruplar arasında fark olmadığını görüyoruz. Dolayısıyla renal fonksiyonlar korunmasına rağmen TGF- $\beta$  ve MCP-1 değerlerinin operasyondan sonra bile yüksek seyretmesinin, split fonksiyonlar normal olsa bile daha önce başlayan inflamatuvar sürecin devam ettiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda *MCP-1/ Cr* oranı ile *TGF- $\beta$ 1/ Cr* oranı arasında zayıf da olsa bir korelasyon saptanması ( $r= 0,748$ ,  $p= 0,001$ ) profibrotik, inflamatuvar süreci destekleyen bir bulgudur.

Üreteropelvik bileşke darlığı olan çocuklarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Antenatal tanılı bazı çocuklarda ÜPB darlığı takip ile zaman içerisinde düzelmekte, bazılarında düzelmeyip split renal fonksiyonlarda bozulmaya gidiş ile piyeloplasti kararı alınmaktadır. Çocuklarda piyeloplasti kararını alırken görüntüleme yöntemleri yanında bir takım biyokimyasal belirteçler kullanılabir mi sorusu ile yola çıkan çalışmalardan biri olan çalışmamızda opere olan hastaların TGF- $\beta$  ve MCP düzeylerinin operasyondan sonraki yıllarda bile anlamlı olacak şekilde yüksek olması, bu parametrelerin ÜPB darlıklı hastaların takibinde kullanılabilecek belirteçler olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada tek taraflı üreteropelvik bileşke darlığı olan çocukların izleminde ve de özellikle operasyon kararı almada prognostik bir belirteç olarak idrar *MCP-1* ve *TGF- $\beta$ 1* düzeylerinin bakılabileceği sonucuna varılmıştır.

## 6. SONUÇLAR

1. Bu çalışma için 1992-2010 yılları arasında Çukurova Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen hastalar arasından retrospektif tarama yapılarak çalışma grubularımıza uygun hastalar seçilmiştir. Çalışmaya alınan 46 çocuk hastanın 20'si tek taraflı üreteropelvik darlık nedeniyle piyeloplasti operasyonu olmuş, 26'si opere olmamıştı. 22 sağlıklı çocuktan kontrol grubu oluşturuldu.

2. Opere gruptaki hastaların 7'si kız (% 35), 13'ü erkek (% 65) idi. Hastaların yaşları 1-14 ay arasındaydı. Yaş ortalaması opere grupta  $8,25 \pm 3,51$  olarak saptandı. Hastaların 6'sı (% 30) sağ ÜPB darlıklı, 14'ü (% 70) sol ÜPB darlıktı. Hastaların ortalama tanı yaşı 4,65 yıldı. Hastaların hepsi piyeloplasti ameliyatı olmuştu. Ortalama ameliyat sonrası geçen süre ise 4,45 yıl olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastalardan DMSA (dimerkaptosüksinik asit) sintigrafisinde skarı, vezikoureteral reflü (VUR) gibi ek ürolojik anomalisi ve idrar yolu enfeksiyonu olanlar çalışma alınmadı. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı için kültür üremesi esas alındı. Hastaların kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri normaldi.

3. Opere olmayan gruptaki hastaların ise 6'sı (% 23,1) kız, 20'i erkek (% 76,9) idi. Hastaların yaşları 2-14 yaş arasındaydı. Hastaların yaş ortalaması ise  $6,42 \pm 3,77$  olarak saptandı. Bu gruptaki tüm hastaların BUN ve kreatinin düzeyleri normal olarak saptandı. Hastaların 10'u (% 38,5) sağ ÜPB darlıklı, 16 hasta ise (% 61,5) sol ÜPB darlıktı. Hastaların ortalama tanı yaşı 3,33 yaştı. Opere olmayan gruptaki hastaların tümünün BUN, kreatinin değerleri normaldi. DMSA sintigrafilerinde skar, böbreklerinde atrofi saptanmadı. Ek üriner anomalisi ve idrar kültürüne göre idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

4. Kontrol grubuna 22 sağlıklı çocuk alındı. Bu gruptaki 13 çocuk kız (% 59,1), 9 çocuk (% 40,9) erkekti. Çocukların yaşları 1-13 yaş arasındaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $6,25 \pm 3,17$  olarak saptandı. Çocukların AP pelvis çapları 5 mm altındaydı. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu yoktu.

5. Gruplar arasında *Kruskal-Wallis* testiyle yapılan yaş analizinde istatistiksel fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

6. Cinsiyet açısından tüm gruplara *Kruskal-Wallis* testiyle bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,036$ ). Opere olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Opere olan ve kontrol grubu arasında, cinsiyet için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Opere olmayan ve kontrol grupları arasında cinsiyet için istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0,05$ ).

7. Çalışmadaki grupların, DTPA verilerinde gruplar arasında *Kruskal-Wallis* testiyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). Opere grupta sağ böbrek DTPA fonksiyon ortalaması %  $51,85\pm 11,77$ , median değeri % 50,50 ve fonksiyon aralığı % 38-90 idi. Opere olmayan grupta ise sağ böbrek DTPA fonksiyon ortalaması %  $49,88\pm 6,75$ , median değeri % 50 ve fonksiyon aralığı % 38-72 bulundu. Opere grubun sol böbrek DTPA fonksiyon ortalaması ise %  $48,15\pm 11,77$ , median % 49,5 ve fonksiyon aralığı % 10-62 saptandı. Opere olmayan grubun sol böbrek DTPA fonksiyon ortalaması %  $50,12\pm 6,75$ , median % 50 ve fonksiyon aralığı dağılımı % 28-62 arasında bulundu.

8. Böbrek AP çapları incelendiğinde, gruplar arasında *Kruskal-Wallis* testiyle istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ). Opere grubun böbrek AP çap ortalaması  $20,15\pm 10,63$  mm, median değeri 18 mm ve AP çap dağılımı 6-52 mm arasında ölçüldü. Opere olmayan grubun ortalama böbrek AP çapı  $16,65\pm 8,94$  mm, median değeri 15,50 mm ve AP çap aralığı 7-45 mm bulundu. Kontrol grubunda ise böbrek AP çap ortalaması  $3,64\pm 0,49$  mm, median değeri 4 mm ve AP çap aralığı 3-4 mm saptandı. Opere ve opere olmayan grupların AP çapı ile kontrol grubunun AP çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,001$ ).

9. İdrar *MCP-1/Cr* oranı için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0,001$ ). Opere olan grubun idrar *MCP-1/Cr* oranı ortalaması  $17,61\pm 16,94$  ng/gr Cr, median değeri 11,08 ve idrardaki atılımı ise 2,98-60,99 ng/gr Cr arasında saptandı. Opere olmayan grubun idrar *MCP-1/Cr* oranı ortalaması  $7,57\pm 9,90$  ng/gr Cr, median değeri 4,46 ve idrar düzeyi ise 0,89-43,28 ng/gr Cr arasında bulundu. Kontrol grubunda ortalama idrar *MCP-1/Cr* oranı  $6,50\pm 4,24$  ng/gr Cr, median değeri 4,65 ve 1,18-15,39 ng/gr Cr aralığında saptandı. Opere olan ve opere olmayan gruplar arasında idrar *MCP-1/Cr* oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ). Opere olan grupla kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak *MCP-1/Cr* oranında anlamlı

farklılık saptandı ( $p=0,003$ ). Opere olmayan grupla kontrol grubu arasında ise *MCP-1/Cr* oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**10.** İdrar *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranı ng/gr Cr olarak hesaplandı. Gruplar arasında idrar *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranı açısından *Kruskal-Wallis* testiyle karşılaştırma yapıldı. Analiz sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,0016$ ). Opere olan grubun ortalama idrar *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranı ortalama değeri  $373,54\pm 167,86$ , median değeri 330,47 ve idrardaki düzeyi 191,48-795,58 ng/gr Cr aralığında saptandı. Opere olmayan grubun ise ortalama *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranı ortalama değeri  $293,83\pm 201,41$ , median değeri 230,345 ve idrardaki atılımı 103,14-864,54 ng/gr Cr aralığında saptandı. Kontrol grubunun ortalama *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranı  $257,18\pm 170,96$ , median değeri 192,77 ve idrar atılımı 71,74-746,06 ng/gr Cr aralığında bulundu. Gruplar arasında yapılan yapılan ikili karşılaştırmalarda opere olan grup ile opere olmayan grup arasında idrar *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,021$ ). Opere olan grupla kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,009$ ). Opere olmayan grupla kontrol grubu arasında ise *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**11.** Hasta grupları arasında AP çap, operasyon süresi, *MCP-1/Cr* oranı, *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranları nonparametrik korelasyonla karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda AP çap ile *TGF- $\beta$ 1* düzeyi arasında zayıf korelasyon bulundu ( $r=0,270$ ,  $p=0,026$ ).

**12.** *MCP-1/Cr* oranı ile *TGF- $\beta$ 1/Cr* oranı arasında zayıf korelasyon saptandı ( $r=0,748$ ,  $p=0,001$ ).

**13.** Operasyon süresi ile ise *MCP-1/Cr* oranı arasında zayıf korelasyon saptandı ( $r=0,571$ ,  $p=0,009$ ).

**14.** Bu çalışmada tek taraflı üreteropelvik bileşke darlığı olan çocukların izleminde ve de özellikle operasyon kararı almada prognostik bir belirteç olarak idrar *MCP-1* ve *TGF- $\beta$ 1* düzeylerinin bakılabileceği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. **Bell ET.** Renal Disease. Philadelphia, Lea &Febiger, **1946**
2. **Carr MC.** Çocuklarda üreteropelvik bileşke anomalileri ve cerrahisi. In: . Campbell MF., . Harrison JH, Eds , *Urology, Vol. I (3rd ed.)*. Philadelphia, Saunders 1995-2006
3. **Cohen B, Coldman SM, Kopilnick M, Khurana AV; Salik JO.** Ureteropelvicjunction obstruction lts occurrence in 3 members of a single family.*J Urol* **1978**;120:361-364
4. **Starr NT, Maizels M, Chou P, Brannigan R, Shapiro E.** Microanatomy and morphometry of the hydronephrotic obstructed renal pelvis in asymptomatic infants. *J Urol* **1992**; 148: 519
5. **Bak M, Tümay D, Serdaroğlu E.** Doğum öncesi üriner anomali saptanan olguların izlemi. *Türkiye Klinikleri J Peditr.* **2007**; 16:255-263
6. **Miyazaki Y, Tsuchida S, Nishimura H, Pope JC, Harris RC, McKanna JM, Inagami T, Hogan BM, Fogo A, Ichikawa I.** Angiotensin induces the urinary peristaltic machinery during the perinatal period. *J Clin. Invest* **1998**; 102:1489–1497
7. **Miyazaki Y, Tsuchida S, Fogo A, Ichikawa I.** The renal lesions that develop in neonatal mice during angiotensin inhibition mimic obstructive nephropathy. *Kidney Int.* **1999**; 55:1683–1695
8. **Chang CP, McDill BW, Neilson JR, Joist HE, Epstein JA, Crabtree GR, Chen F.** Calcineurin is required in urinary tract mesenchyme for the development of the piyeloureteral peristaltic machinery. *J Clin Invest* **2004**; 113:1051–1058
9. **Peters CA.** Obstruction of the fetal urinary tract. *J Am Soc Nephrol* **1997**; 8:653–663
10. **Matsell DG, Tarantal AF.** Experimental models of fetal obstructive nephropathy. *Pediatr Neph* **2002**; 17:470–476
11. **Peters CA, Carr MC, Lais A, Retik AB, Mandell J.** The response of the fetal kidney to obstruction. *J Urol* **1992**; 148:503–509
12. **Matsell DG, Mok A, Tarantal AF.** Altered primate glomerular development due to in utero-urinary tract obstruction. *Kidney Int* **2002**; 61:1263–1269
13. **MacDonald MS, Emery JL.** The late intrauterine and postnatal development of human renal glomeruli. *J Anat* **1959**; 93:331–340
14. **Larsson L, Aperia A, Wilton P.** Effect of normal development on compensatory renal growth. *Kidney Int* **1980**; 18:29–35
15. **Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Malienou R, Meulemans A, Merlet-Benichou C.** Effects of prenatal and postnatal exposure to gentamicin on renal differentiation in the rat. *Toxicology* **1987**; 43:301–313
16. **Hartman HA, Lai HL, Patterson P.** Cessation of renal morphogenesis in mice. *Dev Biol* **2007**; 310:379–387

17. **Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA.** Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int* **2009**; 75:1145–1152
18. **Larsson L, Maunsbach AB.** The ultrastructural development of the glomerular filtration barrier in the rat kidney: a morphometric analysis. *J Ultrastr Res* **1980**; 72:392–406
19. **Chevalier RL, Kim A, Thornhill BA, Wolstenholme JT.** Recovery following relief of unilateral ureteral obstruction in the neonatal rat. *Kidney Int* **1999**; 55:793–807
20. **Hilgers KF, Nagaraj SK, Karginova EA, Kazakova IG, Chevalier RL, Carey RM, Pentz ES, Gomez RA.** Molecular cloning of KS, a novel rat gene expressed exclusively in the kidney. *Kidney Int* **1998**; 54:1444–1454
21. **Poucell-Hatton S, Huang M, Bannykh S, Benirschke K, Masliah E.** Fetal obstructive uropathy: patterns of renal pathology. *Pediatr Dev Pathol* **2000**; 3:223–231
22. **Tarantal AF, Han VKM, Cochrum KC, Mok A, DaSilva M, Matsell DG.** Fetal rhesus monkey model of obstructive renal dysplasia. *Kidney Int* **2001**; 59:446–456
23. **Chevalier RL, Chung KH, Smith CD, Ficenc M, Gomez RA.** Renal apoptosis and clusterin following ureteral obstruction: the role of maturation. *J Urol* **1996**; 156:1474–1479
24. **Cachat F, Lange-Sperandio B, Chang AY, Kiley SC, Thornhill BA, Forbes MS, Chevalier RL.** Ureteral obstruction in neonatal mice elicits segment-specific tubular cell responses leading to nephron loss. *Kidney Int* **2003**; 63:564–575
25. **Thornhill BA, Burt LA, Chen C, Forbes MS, Chevalier RL.** Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: a new model of ureteropelvic junction obstruction. *Kidney Int* **2005**; 67:42–52
26. **Chevalier RL, Thornhill BA, Wolstenholme JT, Kim A.** Unilateral ureteral obstruction in early development alters renal growth: dependence on the duration of obstruction. *J Urol* **1999**; 161:309–313
27. **Snyder HM, Lebowitz RL, Colodny AH, Bauer SB, Retik AB.** Ureteropelvic junction obstruction in children. *Urol Clin North Am* **1980**; 7:273–290
28. **Valayer J, Adda G.** Hydronephrosis due to pelviureteric junction obstruction in infancy. *Brit J Urol* **1982**; 54:451–454
29. **Josephson S.** Experimental obstructive hydronephrosis in newborn rats: III. long-term effects on renal function. *J Urol* **1983**; 129:396–400
30. **Chevalier RL, Thornhill BA, Chang AY, Cachat F, Lackey A.** Recovery from release of ureteral obstruction in the rat: relationship to nephrogenesis. *Kidney Int* **2002**; 61:2033–2043
31. **Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, Borer JG, Diamond DA, Bauer SB, McLellan DL, Rosen S.** Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. *Kidney Int* **2006**; 69:137–143
32. **Miyajima A, Chen J, Lawrence C, Ledbetter S, Soslow RA, Stern J, Jha S, Pigato J, Lemer ML, Poppas DP, Vaughan ED Jr, Felsen D.** Antibody to transforming growth factor- $\beta$  ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* **2000**; 58:2301–2313
33. **Misseri R, Meldrum DR, Dinarello CA, Dagher P, Hile KL, Rink RC, Meldrum KK.** TNF-alpha mediates obstruction-induced renal tubular cell apoptosis and proapoptotic signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* **2005**; 288:F406–F411

- 34. Hughes J, Johnson RJ.** Role of Fas (CD95) in tubulointerstitial disease induced by unilateral ureteric obstruction. *Am J Physiol* **1999**; 277:F26–F32
- 35. Choi YJ, Mendoza L, Rha SJ, Sheikh-Hamad D, Baranowska-Daca E, Nguyen V, Smith CW, Nassar G, Suki WN, Truong LD.** Role of p53-dependent activation of caspases in chronic obstructive uropathy: evidence from p53 null mutant mice. *J Am Soc Nephrol* **2001**; 12:983–992
- 36. Malik RK, Thornhill BA, Chang AY, Kiley SC, Chevalier RL.** Renal apoptosis parallels ceramide content following chronic ureteral obstruction in the neonatal rat. *Am J Physiol* **2001**; 281:F56–F61
- 37. Chung KH, Chevalier RL.** Arrested development of the neonatal kidney following chronic ureteral obstruction. *J Urol* **1996**; 155:1139–1144
- 38. Burt LE, Forbes MS, Thornhill BA, Chevalier RL.** Renal vascular endothelial growth factor (VEGF) in neonatal obstructive nephropathy: I. Endogenous VEGF. *Am J Physiol* **2007**; 292: F158–F167
- 39. Silverstein DM, Travis BR, Thornhill BA, Schurr JS, Kolls JK, Leung JC, Chevalier RL.** Altered expression of immune modulator and structural genes in neonatal unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* **2003**; 64:25–35
- 40. Forbes MS, Thornhill BA, Park MH, Chevalier RL.** Lack of endothelial nitric-oxide synthase leads to progressive focal renal injury. *Am J Pathol* **2007**; 170:87–99
- 41. Chevalier RL.** Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. *Nat Clin Prac Nephrol* **2006**; 2:157–168
- 42. Han SW, Lee SE, Kim JH, Jeong HJ, Rha KH, Choi SK.** Does delayed operation for pediatric ureteropelvic junction obstruction cause histopathological changes? *J Urol* **1998**; 160:984–988
- 43. Valles P, Pascual L, Manucha W, Carrizo L, Ruttler M.** Role of endogenous nitric oxide in unilateral ureteropelvic junction obstruction in children. *Kidney Int* **2003**; 63:1104–1115
- 44. Ward RM, Starr NT, Snow BW, Bellinger MF, Pysner TJ, Zaino RJ.** Serial renal function in an ovine model of unilateral fetal urinary tract obstruction. *J Urol* **1989**; 142:652–656
- 45. Chevalier RL.** Chronic partial ureteral obstruction in the neonatal guinea pig. II: pressure gradients affecting glomerular filtration rate. *Pediatr Res* **1984**; 18:1271–1277
- 46. Lama G, Ferraraccio F, Iaccarino F, Luongo I, Marte A, Rambaldi PF, Esposito-Salsano M.** Pelviureteral junction obstruction: correlation of renal cell apoptosis and differential renal function. *J Urol* **2003**; 169:2335–2338
- 47. Winyard PJD, Nauta J, Lirenman DS, Hardman P, Sams VR, Risdon RA, Woolf AS.** Deregulation of cell survival in cystic and dysplastic renal development. *Kidney Int* **1996**; 49:135–146
- 48. Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC.** Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* **2010**; 25:687–697
- 49. Lange-Sperandio B, Cachat F, Thornhill BA, Chevalier RL.** Selectins mediate macrophage infiltration in obstructive nephropathy in newborn mice. *Kidney Int* **2002**; 61:516–524
- 50. Lange-Sperandio B, Fulda S, Vandewalle A, Chevalier RL.** Macrophages induce apoptosis in proximal tubule cells. *Pediatr Nephrol* **2003**; 18:335–341
- 51. Stephan M, Conrad S, Eggert T, Heuer R, Fernandez S, Huland H.** Urinary concentration and tissue messenger RNA expression of monocyte chemoattractant protein-1 as an indicator of the degree of hydronephrotic atrophy in partial ureteral obstruction. *J Urol* **2002**; 167:1497–1502

- 52. Fukuda K, Yoshitomi K, Yanagida T, Tokumoto M, Hirakata H.** Quantification of TGF- $\beta$ 1 mRNA along rat nephron in obstructive nephropathy. *Am J Physiol* **2001**; 281:F513–F521
- 53. Johnson DW, Saunders HJ, Baxter RC, Feld MJ, Pollock CA.** Paracrine stimulation of human renal fibroblasts by proximal tubule cells. *Kidney Int* **1998**; 54:747–757
- 54. Liapis H, Doshi RH, Watson MA, Liapis A, Steinhardt GF.** Reduced renin expression and altered gene transcript profiles in multicystic dysplastic kidneys. *J Urol* **2002**; 168:1816–1820
- 55. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG.** Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* **2002**; 110:341–350
- 56. Butt MJ, Tarantal AF, Jimenez DF, Matsell DG.** Collecting duct epithelial-mesenchymal transition in fetal urinary tract obstruction. *Kidney Int* **2007**; 72:936–944
- 57. Chung KH, Gomez RA, Chevalier RL.** Regulation of renal growth factors and clusterin by angiotensin AT1 receptors during neonatal ureteral obstruction. *Am J Physiol* **1995**; 268:F1117–F1123
- 58. Norwood VF, Carey RM, Geary KM, Jose PA, Gomez RA, Chevalier RL.** Neonatal ureteral obstruction stimulates recruitment of renin-secreting renal cortical cells. *Kidney Int* **1994**; 45:1333–1339
- 59. 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**; 56:1004–1013
- 60. Pat B, Yang T, Kong C, Watters D, Johnson DW, Gobe G.** Activation of ERK in renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction: modulation by antioxidants. *Kidney Int* **2005**; 67:931–943
- 61. Agarwal R.** Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol* **2002**; 284:F863–F869
- 62. 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**; 55:1327–1334
- 63. Ricardo SD, Ding G, Eufemio M, Diamond JR.** Antioxidant expression in experimental hydronephrosis: role of mechanical stretch and growth factors. *Am J Physiol* **1997**; 272:F789–F798
- 64. Hanss BG, Lewy JE, Vari RC.** Alterations in glomerular dynamics in congenital, unilateral hydronephrosis. *Kidney Int* **1994**; 46:48–57
- 65. Yanagisawa H, Morrissey J, Morrison AR, Purkerson ML, Klahr S.** Role of ANG II in eicosanoid production by isolated glomeruli from rats with bilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol* **1990**; 258:F85–F93
- 66. Hammad FT, Wheatley AM, Davis G.** Long-term renal effects of unilateral ureteral obstruction and the role of endothelin. *Kidney Int* **2000**; 58:242–250
- 67. Reyes AA, Martin D, Settle S, Klahr S.** EDRF role in renal function and blood pressure of normal rats and rats with obstructive uropathy. *Kidney Int* **1992**; 41:403–413
- 68. Foxall PJD, Bewley S, Neild GH, Rodeck CH, Nicholson JK.** Analysis of fetal and neonatal urine using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* **1995**; 73:F153–F157

- 69. Murer L, Addabbo F, Carosino M, Procino G, Tamma G, Montini G, Rigamonti W, Zucchetta P, della Vella M, Venturini A, Zacchello G, Svelto M, Valenti G.** Selective decrease in urinary aquaporin 2 and increase in prostaglandin E2 excretion is associated with postobstructive polyuria in human congenital hydronephrosis. *J Am Soc Nephrol* **2004**; 15:2705–2712
- 70. Boubaker A, Prior JO, Meyrat B, Delaloye AB.** Unilateral ureteropelvic junction obstruction in children: long-term followup after unilateral pyeloplasty. *J Urol* **2003**; 170:575–579
- 71. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, Rabinowitz R, Hain D, Hadas-Halperin I, Farkas A.** Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. *Eur Urol* **2006**; 49:734–739
- 72. Chiou YY, Chiu NT, Wang ST, Cheng HL, Tang MJ.** Factors associated with the outcomes of children with unilateral ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* **2004**; 171:397–402
- 73. Shi Y, Pedersen M, Li C, Wen JG, Thomsen K, Stodkilde-Jorgensen H, Jorgensen TM, Knepper MA, Nielsen S, Djurhuus JC, Frokiaer J.** Early release of neonatal ureteral obstruction preserves renal function. *Am J Physiol* **2004**; 286:F1087–F1099
- 74. Chevalier RL, Thornhill BA, Chang AY.** Unilateral ureteral obstruction in neonatal rats leads to renal insufficiency in adulthood. *Kidney Int* **2000**; 58:1987–1995
- 75. Furness PD III, Maizels M, Han SW, Cohn RA, Cheng EY.** Elevated bladder urine concentration of transforming growth factor- $\beta$ 1 correlates with upper urinary tract obstruction in children. *J Urol* **1999**; 162:1033–1036
- 76. Yang SP, Woolf AS, Yuan HT, Scott RJ, Risdon RA, O'Hare MJ, Winyard PJD.** Potential biological role of transforming growth factor- $\beta$ 1 in human congenital kidney malformations. *Am J Pathol* **2000**; 157:1633–1647
- 77. Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, Ranieri E, Monno R, Leggio A, Paradies G, Caldarulo E, Infante B, Schena FP.** MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* **2000**; 58:182–192
- 78. Dostbil Z., Taştekin G.** Üreteropelvik bileşke darlığı olan çocuklarda pelvikalisiyel staz ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkinin 99mTc-MAG3 sintigrafisi ile değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* **2008** ; 6 (3) :155 -162
- 79. Cost GA, Merguerian PA, Cheerasarn SP, Shortliffe LM.** Sonographic renal parenchymala and pelviciceal areas: New quantitative parameters for renal sonographic follow-up. *J Urol* **1995**;145:725-729
- 80. Koff SA, Peller PA, Young DC, Pollifrome DL.** The assessment of obstruction in the newborn with unilateral hydronephrosis by measuring the size of the opposite kidney. *J Urol* **1994**; 152:596-599.
- 81. Misseri R, Meldrum KK.** Mediators of fibrosis and apoptosis in obstructive uropathies. *Curr Urol Rep* **2005**; 6(2):140-5.
- 82. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, El-Aziz A, Farahat SE.** Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor- $\beta$  and epidermal growth factor. *BJU Int* **2007**; 99(4):899-903.
- 83. Yener SA.** Normotansif ve normoalbuminürik tip-2 diyabetik hastalarda metformin ve roziglitazon'un serum transforme eden büyüme faktörü beta ve plazma endotelin-1 düzeylerine etkisi. Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, **2005**.
- 84. Kaneto H, Morrissey J, Klahr S.** Increased expression of TGF- $\beta$  1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation. *Kidney Int* **1993**; 44:313–321

- 85. Seremetis GM, Maizels M.** TGF- $\beta$  mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* **1996**;156:261–266
- 86. Palmer LS, Maizels M, Kaplan WE, Firlit CF, Cheng EY.** Urine levels of transforming growth factor- $\beta$  1 in children with ureteropelvic junction obstruction. *Urology* **1997**; 50(5): 769-73.
- 87. Yang Y, Hou Y, Wang CL, Ji SJ.** Renal expression of epidermal growth factor and transforming growth factor- $\beta$ 1 in children with congenital hydronephrosis. *Urology* **2006**; 67(4): 817-21.
- 88. Yang Y, Zhou X, Gao H, Ji SJ, Wang C.** The expression of epidermal growth factor and transforming growth factor $\beta$ 1 in the stenotic tissue of congenital pelvi-ureteric junction obstruction in children. *J Pediatr Surg* **2003**;38:1656-60.
- 89. El-Sherbiny MT, Mousa OM, Shokeir AA, Ghoneim MA.** Role of urinary transforming growth factor- $\beta$ 1 concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children. *J Urol* **2002**; 168:1798-1800.
- 90. Almodhen F, Loutochin O, Capolicchio JP, Jednak R, El-Sherbiny MT.** The role of bladder urine transforming growth factor beta1 concentrations in diagnosis and management of unilateral prenatal hydronephrosis. *J Urol* **2009**; 182:292-298
- 91. Decramer S, Bascands JL, Schanstra JP.** Non-invasive markers of ureteropelvic junction obstruction. *World J Urol* **2007**; 25:457-65.
- 92. Tsakas S, Goumenos DS.** Accurate measurement and clinical significance of urinary transforming growth factor- $\beta$ 1. *Am J Nephrol* **2006**; 26:186–193
- 93. Doğan HT.** Fokal segmental glomeruloskleroz ve minimal değişiklik hastalığında podosit ilişkili proteinler ile tgf beta1, WT-1 ekspresyonunun değerlendirilmesi, histolojik ve klinik bulgularla korelasyonu. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.**2008.**
- 94. Bağcı G.** Diyabetik koroner arter hastalığında monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) A-2518G ve CCR2 reseptörü G190A gen polimorfizmlerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul. **2009.**
- 95. Diamond JR, Kees-Folts D, Ding G, Frye JE, Restrepo NC.** Macrophages, monocyte chemoattractant peptide-1, and TGF- $\beta$  1 in experimental hydronephrosis. *Am J Physiol* **1994**; 266:F926–F933
- 96. Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Bernardo NO, Kapoor R, Jabbour ME; Smith AD; Kusner L.** Endopyelotomy failure is associated with reduced urinary transforming growth factor beta-1 levels in patients with upper urinary tract obstruction. *J Endourol* **2001**:567-570.

## ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı** : Yasin BAYRAM
- Doğum Tarihi** : 23.12.1974
- Medeni Durumu** : Evli
- Adres** : Toros Mahallesi 78153 Sokak Mesut Apartmanı  
B Blok No:16  
Çukurova/ ADANA
- E- posta** : [dryasinbayram@gmail.com](mailto:dryasinbayram@gmail.com)
- Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
- Görev Yerleri** : Gündoğdu Sağlık Ocağı-Bucak /BURDUR  
Elmalı Devlet Hastanesi-Elmalı/ ANTALYA  
ÇÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
ADANA
- Yabancı Dil** : İngilizce

## EKLER

Ek 1. Opere hastaların laboratuvar sonuçları

No	Hasta	İdrar TGF-β1	İdrar MCP-1	İdrar Kreatinin	İdrar TGF-β1/Cr	İdrar MCP-1/Cr
1	A.Y	158	3,71	0,70	226,28	5,71
2	A.R	163	13,80	0,85	191,48	16,18
3	A.Z	154	3,44	0,48	317,60	7,09
4	B.Ö	154	3,41	0,69	220,65	4,93
5	B.S	154	3,47	0,36	425,10	9,58
6	B.G	165	7,53	0,32	508,28	23,23
7	E.A	174	7,01	0,73	236,01	9,52
8	E.S	158	8,41	0,19	795,58	42,27
9	İ.Ç	161	1,49	0,50	319,75	2,98
10	İ.Ö	150	9,54	0,56	265,14	16,9
11	M.E	161	3,54	0,41	385,26	8,49
12	N.D	152	12,15	0,61	246,19	19,7
13	R.S	167	2,37	0,39	421,91	6
14	S.T	152	3,35	0,35	430,55	9,52
15	S.T	176	15,27	0,25	683,05	59,34
16	S.G	163	4,85	0,66	245,71	7,33
17	S.B	167	27,69	0,45	368,01	60,99
18	Y.D	161	3,76	0,25	623,85	14,64
19	İ.G	142	5,24	0,41	341,20	12,59
20	N.G	142	9,92	0,64	219,37	15,32

İdrar TGF-β1: İdrar transforming growth faktör beta1, İdrar MCP-1: İdrar monosit kemoatraktan protein-1, Cr: Kreatinin

**Ek 2. Opere olmayan hastaların laboratuvar sonuçları**

No	Hasta	İdrar TGF-β1 (ng/ml)	İdrar MCP-1 (pg/ml)	İdrar Kreatinin (mg/ dl)	İdrar TGF-β1/Cr (ng/ gr Cr)	İdrar MCP-1/Cr (ng/ gr Cr)
1	A.A	126	3,13	1,22	103,14	2,56
2	A.K	152	14,83	0,46	330,00	32,22
3	A.K	166	3,29	0,44	374,86	7,43
4	A.B	145	3,35	1,04	139,63	3,23
5	B.Ş	130	3,54	0,82	158,78	4,31
6	E.T	148	3,22	0,42	345,63	7,55
7	E.B	155	2,58	0,21	711,60	11,86
8	E.D	141	3,42	0,71	196,50	4,77
9	E.Y	241	0,88	0,99	241,59	0,89
10	H.S	133	3,36	1,17	113,81	2,87
11	M.A	154	4,54	0,54	280,96	8,28
12	M.K	229	8,22	0,89	256,90	9,23
13	M.G	115	3,18	1,07	107,00	2,96
14	M.K	128	3,06	0,68	186,69	4,46
15	M.E	171	6,40	0,86	197,95	7,38
16	M.İ	158	3,81	0,41	379,21	9,2
17	N.E	152	7,60	0,17	864,54	43,28
18	R.B	154	2,96	0,19	789,34	15,16
19	Y.D	165	2,59	0,74	221,87	3,49
20	Y.S	161	3,76	0,74	216,00	5,05
21	Z.Ş	156	3,28	0,48	321,37	6,83
22	U.Ü	146	2,23	0,92	158,42	2,42
23	A.B	148,38	2,46	0,62	238,82	3,98
24	İ.K	123	2,55	0,72	168,98	3,49
25	M.T	154	2,23	0,92	167,47	2,42
26	İ.D	138	1,94	0,37	368,65	5,19

İdrar TGF-β1: İdrar transforming growth faktör beta1, İdrar MCP-1: İdrar monosit kemoatraktan protein-1, Cr: Kreatinin

**Ek-3. Kontrol grubunun laboratuvar sonuçları**

No	Hasta	İdrar TGF-β1 (ng/ml)	İdrar MCP-1 (pg/ml)	İdrar Kreatinin (mg/dl)	İdrar TGF-β1/Cr (ng/ gr Cr)	İdrar MCP-1/ Cr (ng/ gr Cr)
1	S.A	140	4,215	0,31	443,66	13,35
2	N. K	132	4,393	1,04	126,36	4,22
3	E.B	134	6,132	0,73	181,01	8,29
4	S.A	132	4,135	0,82	160,54	5,04
5	A.D	115	4,331	0,62	185,01	6,96
6	E.Y	138	3,718	0,72	189,54	5,11
7	H.Ö	142	4,473	1,17	120,05	3,79
8	B.E	119	3,940	1,22	97,64	3,22
9	A.Ö	132	4,295	0,30	436,42	13,4
10	M.K	127	4,135	1,04	122,50	3,97
11	F.S	146	3,594	0,26	545,04	13,8
12	Z.K	165	2,147	0,55	300,00	3,97
13	B.G	169	2,298	1,22	138,37	1,88
14	H.K	142	1,872	0,72	196,01	2,58
15	M.K	148	2,289	0,73	202,98	3,13
16	M.K	140	2,316	1,95	71,74	1,18
17	U.Y	150	2,076	0,48	310,18	4,27
18	H.A	171	2,280	0,22	746,06	9,92
19	B.S	138	8,750	0,56	242,66	15,39
20	F.S	140	3,443	0,35	390,13	9,59
21	Y.G	138	6,833	1,66	82,96	4,14
22	S.B	142	2,270	0,38	369,11	5,89

İdrar TGF-β1: İdrar transforming growth faktör beta1, İdrar MCP-1: İdrar monosit kemoatraktan protein-1, Cr: Kreatinin