

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**ÜNİLATERAL ÜRETERAL OBSTRÜKSİYONDA RENAL
HİSTOPATOLOJİ VE OKSİDATİF STRES PARAMATERLERİNE
OCTREOTİDE'İN ETKİSİ**

118712

UZMANLIK TEZİ

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

118712

Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER

ELAZIĞ-2002

İÇİNDEKİLER

I. ÖZET	1
II. ABSTRACT	2
III. GİRİŞ	3
A. OBSTRÜKTİF NEFROPATİ	3
A.1. Klasifikasyon, klinik ve laboratuvar bulgular	4
A.2. İnsidans	6
A.3. Etiyoloji	7
A.3.1. Akkiz Obstrüktif Nefropati	7
A.3.2. Konjenital Obstrüktif Nefropati	8
A.3.3. Nonobstrüktif Üriner Traktus Dilatasyonu	9
A.4. Patofizyoloji	9
A.4.1. Glomerüler Fonksiyon	9
A.4.2. Tubuler Fonksiyon	10
A.4.3. Tubulointerstisiyel Değişiklikler	11
A.5. İnterstisiyel Fibrozis	12
A.5.1. Renal İnterstisyumun Lökosit İnfiltrasyonu	12
A.5.2. İnfiltrat Lökositlerin Patofizyolojik Rolü	13
A.5.3. Obstrüktif Nefropatide Tubulointerstisiyel Değişiklikler	13
A.5.4. Obstrüktif Nefropatide İnterstisiyel Fibrozis Mekanizmaları	14
A.6. Obstrüktif Nefropatide Apoptosisin Rolü	16
A.7. İnterstisiyel Fibrozisin Engellenmesinde Farmakolojik Tedavi	17
B. OKSİDATİF STRES	19
B.1. Antioksidan Savunma Sistemleri	19
B.2. Antioksidanların Sınıflandırılması	20
B.3. Antioksidanların Etki Mekanizmaları	20
C. OCTREOTİDE	25
IV. GEREÇ VE YÖNTEM	26
IV. 1. Çalışma Düzeni	26
IV. 2. Biyokimyasal Doku İncelemeleri	26
IV. 3. Patolojik İncelemeler	27
IV. 4. İstatistiksel Analiz	27
V. BULGULAR	28
V. 1. Biyokimyasal İnceleme Sonuçları	28
V. 2. Histopatolojik İnceleme Sonuçları	30
VI. TARTIŞMA	34
VII. KAYNAKLAR	41
VIII. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Akkiz intrinsik obstrüktif nefropati nedenleri	5
Tablo 2. Akkiz ekstrinsik obstrüktif nefropati nedenleri	6
Tablo 3. Konjenital Obstrüktif Nefropati Nedenleri	6
Tablo 4. Antioksidan maddelerin sınıflandırılması	20
Tablo 5. Histopatolojik değerlendirmede hücresel infiltrasyon skorlaması	28
Tablo 6. Graplarda Oksidatif Stres Parametreleri	29
Tablo 7. Graplarda histopatolojik değişiklikler	31

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Gruplarda doku glutatyon peroksidaz enzim düzeyleri. * : p<0.0001 Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide	29
Şekil 2. Gruplarda doku süperoksit dismutaz enzim düzeyleri. * : p<0.0001 Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide	30
Şekil 3. Gruplarda doku malondialdehit düzeyleri. * :p<0.0001 Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide	31
Şekil 4. Gruplarda histopatolojik olarak saptanan interstisiyel fibrosis skorları. * : p<0.001 Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide	32
Şekil 5. Gruplarda histopatolojik olarak saptanan tubuler atrofi skorları. * : p<0.001 Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide	33
Şekil 6. Normal böbrekte interstisiyum ve tubuluslar. Masson-trichrom x200	33
Şekil 7. Interstisiyumda hafif bağ dokusu artımı (ok) ve seyrek iltihabî infiltrasyon. Masson-trichrom x200	34
Şekil 8. Interstisiyumda yoğun fibröz doku artımı (kısık ok) ve tubullerde atrofi (uzun ok) Masson-trichrom x200	34

KISALTMALAR

ACE:	Angiotensin Converting Enzyme
A II:	Angiotensin II
EGF:	Epidermal Growth Factor
GPx:	Glutatyon Peroksidaz
GFR:	Glomerular Filtration Rate
ICAM:	Intercellular adhesion molecule
IGF:	Insulin Like Growth Factor
MCP:	Monocyte Chemoattractant Peptide
MDA:	Malondialdehit
PDGF:	Platelet Derived Growth Factor
PMNL:	Polymorphonuclear leukocytes
SOD:	Superoksit Dismutaz
TGF:	Tranforming Growth Factor
TIMP:	Tissue Metalloproteinase
TNF:	Tumor Necrosis Factor
VCAM:	Vascular Cell Adhesion Molecule

I. ÖZET

Amaç: Obstrüktif nefropati boşaltım sisteminde akımı engelleyen, akut veya kronik olarak böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açan obstrüksiyonlarla karakterli bir klinik tablodur. Obstrüksiyon düzeltilene kadar böbrek fonksiyonlarının korunması prognozu etkiler. Bu çalışmada üreteral obstrüksiyon oluşturulan hayvanlarda böbrek dokusunda histopatolojik ve oksidatif stres parametrelerinde oluşan değişiklikleri ve bunlara octreotide'in etkilerini araştırıldı.

Yöntem: Kontrol, obstrüksiyon ve octreotide gruplarında 7'şer adet olmak üzere toplam 21 erkek Guinea pig çalışmaya alındı. Obstrüksiyon ve octreotide gruplarında unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturuldu. Obstrüksiyon grubuna ilaç uygulanmadı. Octreotide grubuna 7 gün süreyle 50 µg/gün octreotide intraperitoneal yoldan uygulandı. Çalışma sonunda 3 grupta böbrek dokusunda biyokimyasal olarak malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GPx), superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzim düzeyleri, histopatolojik olarak interstisiyel alanda fibrozis, inflamasyon ile tubuler ve glomerüler değişiklikler araştırıldı.

Bulgular: Obstrüksiyon grubunda GPx, SOD ve katalaz düzeyleri kontrol ve octreotide grubuna göre belirgin olarak düşük ($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$), MDA düzeyleri ile interstisiyel fibrozis, inflamasyon ve tubuler atrofi skorları anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.0001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Bütün parametrelerde kontrol ve octreotide grupları arasında farklılık yoktu.

Sonuç: Unilateral üreteral obstrüksiyonda antioksidan sistem baskılanarak oksidatif stres artışı ve buna paralel histopatolojik değişiklikler oluştu. Octreotide uygulaması ile oksidatif stres ve histopatolojik bozukluklar kontrol grubuna yakın değerlerde bulundu. Octreotide'in antifibrotik etkileri yanında obstrükte böbrekte oksidatif stresi azaltarak histopatolojik değişiklikleri azalttığı ve obstrüksiyon giderilene kadar renoprotektif olarak kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif nefropati, oksidatif stres, octreotide

II. ABSTRACT

Purpose: Obstructive nephropathy is characterized with acute or chronic failure of renal functions and with obstructions which block the urinary flow. Protecting the renal functions until the treatment of obstruction affects the prognosis. Renal histopathological changes and oxidative stress after urethral obstruction and the effects of octreotide on them were investigated experimentally.

Method: A total of 21 male Guinea pigs which formed the control, obstruction and octreotide groups each having 7 animals was included in the experiment. Unilateral urethral obstruction was established in the octreotide and obstruction groups. The obstruction group was not administered drug. The octreotide group was applied 50 µg/day octreotide for 7 days intraperitoneally. The renal tissues of the 3 groups were evaluated for the levels of malondialdehyde (MDA), glutathion peroxidase (GP, superoxide dismutase (SOD) and catalase biochemically and for the tubular and glomerular changes as well as interstitial fibrosis and inflammation histopathologically.

Results: The levels of GPx, SOD and catalase were significantly lower in the obstruction group versus the octreotide and control groups ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$). However, the MDA levels and the scores of interstitial fibrosis, inflammation and tubular atrophy were observed to be significantly higher ($p < 0.0001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Significance was found in none of the parameters between the octreotide and control groups.

Conclusion: Increase in oxidative stress together with histopathological changes as the result of suppression of the antioxidant system were observed in unilateral urethral obstruction. Octreotide application resulted in similar outcome with the controls in oxidative stress parameters and histopathological changes. Beside its antifibrotic effect, octreotide was thought to decrease the histopathological changes by preventing from oxidative stress in urethral obstruction and might be considered as a renoprotective agent until the treatment of the obstruction.

Key Words: Obstructive nephropathy, oxidative stress, octreotide.

III. GİRİŞ

Obstruktif nefropati akut veya kronik olarak böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açan, boşaltım sisteminde prognoz ve tedavi şekli obstrüksiyonun şiddeti ve zamanı ile direkt ilişkili olan obstrüksiyonlarla seyreden bir klinik tablodur. Tedavi edilmeyen üriner obstrüksiyonlarda renal fonksiyonların ilerleyici ve irreversibl kaybı sonucu son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir.

Obstrüksiyon sonucu üriner traktusun proksimalinde basınç artışına bağlı olarak çok sayıda yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşur. Obstrüksiyon nedeni ile bir çok vazoaktif faktör ve sitokinlerin etkisi ile glomerüler ve özellikle interstisiyel alanlarda patolojik değişiklikler ortaya çıkar. Obstruktif nefropati gelişiminde lökosit infiltrasyonu en önemli rolü oynar. Renal hasar oluşumunda prostaglandinler, angiotensin II, growth faktörler, nitrik oksit gibi faktörler yanında serbest oksijen radikallerinin de rolü olduğu bildirilmiştir. Üreteral obstrüksiyonlarda plazma ve renal kortekste lipid peroksidasyonunun ve fibrojenik sitokinlerin düzeylerinin ve buna bağlı olarak interstisiyel matris sentezinin arttığı saptanmıştır (87,88).

Octreotide doğal somatostatinin sentetik bir analogudur. Octreotidin, organizmada bir çok growth faktör ve hormonun inhibitörü olması yanında antiinflamatuvar, antifibrotik ve antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada kısa dönem unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturulan hayvanlarda böbrek dokusunda oluşan histopatolojik ve oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikler ile bunlara octreotidin etkisinin araştırılmıştır.

A. OBSTRUKTİF NEFROPATİ

Obstruktif nefropati, hidronefroz ve obstruktif üropati üriner traktusun obstrüksiyonları ve bunun sonuçlarının oluşturduğu tabloya verilen eş anlamlı terimlerdir. Obstruktif nefropati akut, kronik veya sinsi olarak böbrek fonksiyonlarında azalmaya yol açabilen boşaltım sisteminde akımı engelleyen obstrüksiyonlarla karakterli bir klinik tablodur. Tedavi edilebilir patolojilere bağlı olarak geliştiği için diğer böbrek hastalıklarından farklıdır. Obstrüksiyon üretra, mesane, üreter ve renal pelviste konjenital veya akkiz

olarak anatomik veya fonksiyonel bozukluklara bağlı olarak veya ekstrinsik hastalıklara bağlı olarak gelişebilir (1).

Obstrüksiyona bağlı olarak üreter traktusun proksimalinde basınç artışına bağlı olarak çok sayıda yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşur. Üreteropelvik bileşkede obstrüksiyon sonucu hidronefrozis ile birlikte hidroüreter tablosu ortaya çıkar. Böbreklerin fonksiyonel veya yapısal olarak etkilenmelerine ise obstruktif nefropati denir (1,2).

Tedavi edilmeyen üreter obstrüksiyonlarda renal fonksiyonların progressif ve irreversibl kaybı ve devamında son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Obstruktif nefropati renal hastalıklar içinde tamamen tedavi edilebilen az sayıda hastalıktan biridir. Bu nedenle açıklanamayan akut veya kronik böbrek yetmezliği tanılarında ayırıcı tanıda mutlaka yer alır. Prognoz ve tedavi şekli tamamen obstrüksiyonun yeri, şiddeti ve zamanı ile direkt ilişkilidir (1-3,4).

A.1. Klasifikasyon Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Obstruktif nefropatinin klasifikasyonu, obstrüksiyonun yeri, süresi tıkanmanın şiddeti ile ilişkilidir. Obstrüksiyon süresi açısından akut (saatler ve günler içinde), subakut (günler ve haftalar içinde) ve kronik (aylar ve yıllar içinde) olarak üç gruba ayrılır. Obstrüksiyonun lokalizasyonu renal tubuluslardan üretral meatusa kadar herhangi bir yerde olabilir (Tablo 1). Üreteral tıkanma tek (unilateral obstrüksiyon) veya iki taraflı olabilir (bilateral obstrüksiyon). Obstrüksiyonun derecesi parsiyel veya komplet olabilir (1).

Obstrüksiyon süreci klinik ve laboratuvar olarak ta değerlendirilebilir. Akut obstrüksiyonda tipik olarak ani başlayan ağrı vardır. Unilateral pelvik veya üreteral obstrüksiyonda kolik tarzında şiddetli bel ağrısı varlığı nefrolitiazis veya papiller nekrozis gibi intraluminal bir patolojiyi düşündürür. Mesane çıkışında obstrüksiyon varlığında suprapubik bölgede dolgunluk ve ağrı vardır. Kostovertebral hassasiyet veya suprapubik kitle fizik muayene ile saptanabilir. İki taraflı böbrek varlığında tek taraflı obstrüksiyon durumunda idrar ve serum incelemelerinde patoloji saptanamayabilir. İntrinsik bir patolojide makroskopik veya mikroskopik hematüri görülebilir. Tek başına veya obstrüksiyonla birlikte infeksiyon varlığında piüri veya bakteriyüri

saptanabilir. Bilateral veya tek böbrekli kişilerde unilateral obstrüksiyonlarda akut böbrek yetmezliğinin klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkar (1,2,5,6).

Subakut veya kronik obstrüksiyonlarda bulgular genellikle sinsidir. Hasta asemptomatik olabilir. Bazen obstrüksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak bel ağrısı ve suprapubik ağrı görülebilir. Bu hastalarda poliüri ve noktüri sık görülür. Mesane çıkış obstrüksiyonlarında idrar yapmada ve durdurulmasında güçlük vardır. İleri derece hidronefroz varlığında umblikusa kadar büyüeyebilen böbrekler palpasyon ile saptanabilir (1,2). Bu durumda idrar bulguları akut obstrüksiyon ile benzerlik gösterir. Proteinüri genellikle 2 gr/gün'ün altındadır. Böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi hiperpotasemi, renal tubuler asidoz ve idrarı konsantre etme bozukluğu ortaya çıkar. Ayırıcı tanı için çok sayıda patoloji gözden geçirilmelidir (Tablo 1-3). Klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte iyi bir hikaye ile tanı konulur.

Tablo 1. Akkiz intrinsik obstruktif nefropati nedenleri

- **Intraluminal**
 - ◆ **Intrarenal**
 - Tubuler kristal ve protein presipitasyonu
 - Bence-Jones proteini
 - Methotrexate
 - Ürik asit
 - Ekstrarenal
 - Pıhtı
 - Mantar tıkaçı
 - Nefrolitiazis
 - Papiller nekroz
 - ◆ **Intramural**
 - ◆ **Anatomik**
 - Tümörler (renal pelvis, üreter, mesane, üretra)
 - Striktürler (üreteral, üretral)
 - ◆ Granülamatoz hastalıklar
 - ◆ Enfeksiyonlar
 - ◆ Girişimler ve travma
 - ◆ Radyasyon tedavisi
 - ◆ **Fonksiyonel**
 - Serebrovasküler olaylar
 - Diabetes mellitus
 - Multipl sklerozis
 - Spinal kord patolojileri
 - İlaçlar (antikolinergikler, disopyramide)

A.2. İnsidans

İnsidans ve prevalans tahmini oldukça güçtür. Bimodal bir dağılım gösterir. Çocuklukta konjenital anomalilere bağlı olarak sıktır. Adolesans sonrası sıklığı azalmaya başlar. Özellikle erkeklerde 60-65 yaş civarında prostat hastalıklarına bağlı olarak sıklıkta artış görülür. Amerika Birleşik Devletlerinde hastanelere obstruktif üropati nedeni ile başvuran hastaların toplumdaki sıklığı 166/100.000 oranındadır. Erkeklerde 242/100.000 olan bu oran kadınlarda 94/1000.000'dir (1,2,4,6).

Tablo 2. Akkiz ekstrinsik obstruktif nefropati nedenleri

❖ Üreme sistemi
➤ Kadınlar
▪ Uterus (Hamilelik, Prolapsus, Tümörler (Servikal, uteral)
▪ Ovaryal (Abse, Kist, Tümör)
▪ Tubal (Pelvik inflamatuvar hastalık)
➤ Erkekler
▪ Prostat
• Adeno Ca
• Benign prostat hipertrofisi
❖ Gastrointestinal Sistem
▪ Apandisit
▪ Kolon Ca
▪ Crohn hastalığı
▪ Divertikülit
❖ Vasküler Sistem
▪ Arteriyel anevrizmalar
▪ Ovaryal tromboflebitler
❖ Retroperitoneal Hastalıklar
▪ Fibrozis (İdiopatik, İlaç nedeni, İnflamatuvar)
▪ Kanama
▪ İatrojenik
▪ Enfeksiyon
▪ Radyasyon tedavisi
▪ Tümörler

Tablo 3. Konjenital Obstruktif Nefropati Nedenleri

❖ Üreter
▪ Üreteropelvik darlık
▪ Üreterosele
▪ Üretral valv
▪ Megaüreter
❖ Mesane
▪ Myelodisplazi
▪ Mesane divertikülü
❖ Üretra
▪ Prune-Belly sendromu
▪ Üretral divertikül
▪ Posterior üretral valv

Çocuklarda en önemli son dönem böbrek yetmezliği nedenidir. İntrauterin erken dönemlerde renal displazi, doğum öncesi ve sonrası dönemlerde çeşitli anatomik bozukluklara bağlı obstrüksiyonlar ile irreversible renal fonksiyon kayıpları görülür (7,8). Bu anomaliler gelişen ultrasonografik yöntemlerle intrauterin olarak saptanabilmektedirler. Yetişkinlerde ONP sıklığı yaşlara göre değişmektedir. Genç ve orta yaşlılarda taşa bağlı akut obstrüksiyonlar siktir. Aynı yaş grubu kadınlarda pelvik kanserler ön sıradadır. İleri yaşlarda ise erkeklerde prostat hipertrofisi ve kanserleri ön plandadır (1,2).

A.3. Etiyoloji

A.3.1. Akkiz Obstrüktif Üropati

Akkiz obstrüktif üropati (Tablo 1, 2) obstrüksiyonun lokalizasyonuna göre sınıflandırılır ve obstrüksiyon lümen dışında (ekstrinsik) veya lümen içinde (intrinsik) oluşuna göre iki grupta incelenir (1).

Intrinsik obstrüksiyonlar intraluminal veya intramural patolojilere bağlı olarak gelişebilir Renal tubuler obstrüksiyonlar intraluminal obstrüksiyon (intrarenal obstrüksiyon) olarak değerlendirilir. Tubuluslara Bence-Jones proteini presipitasyonu (myeloma böbreği) veya tümör lizis sendromuna bağlı olarak (özellikle lenfoma) ürik asit kristallerinin çökmesi ile obstrüksiyon ortaya çıkabilir. Ayrıca sulfadiazin, sulfamethoxazole, acyclovir ve methotrexate gibi ilaçların presipitasyonu veya kristalizasyonu ile tubuler obstrüksiyon gelişebilir. Bu şekilde oluşan obstrüksiyonlar özellikle volüm kaybı ve asidik idrar varlığında sık görülür. Taşa bağlı obstrüksiyonlarda kalsiyumlu taşlar (calcium oxalate) en sık nedendir (1,9).

Papiller nekrozis sickle cell anemi, diabetes mellitus, amiloidozis ve analjezik kullanımı ile birlikte görülebilir ve obstrüksiyona yol açabilir. Ayrıca belirgin hematüri ile seyreden patolojilerde (IgA nefropatisi, travma v.s) intraluminal pıhtı oluşumu ile obstrüksiyon gelişebilir. İntramural obstrüksiyon fonksiyonel veya anatomik nedenlere bağlı olarak gelişir. Anatomik bozukluklarda renal pelvis ve üreteral tümör ile striktürler ön plandadır. İnfeksiyon, travma ve radyasyon tedavisi ile üreteral veya üretral striktürler gelişebilir. Fonksiyonel striktürler nöromüsküler anormalliklere bağlı olarak

gelişir. Nörolojik birinci motor nöron patolojilerinde spastik, ikinci motor nöron patolojilerinde ise atonik mesane gelişebilir. Multiple sclerosis ve diabetes mellitusta mesane disfonksiyonu siktir. Vezikoüreteral reflü hastalığında da hidronefroz gelişebilir. Kadınlarda en sık ekstrinsik obstrüksiyon nedeni hamileliktir. Hamile kadınlarda üçüncü trimestirde çeşitli derecelerde üreteral dilatasyon % 90 oranında gözlenir. İlk trimestirde hormonal nedenler etkindir. Doğumdan sonra spontan olarak düzelir. Kadında ikinci sıklıkta serviks kanserlerinin direkt basısına bağlı obstrüksiyonlar nedendir. Ayrıca, yaşlılarda uterus prolapsusu, endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalık ile ilişkili obstrüksiyonlar görülür. Yaşlı erkeklerde benign prostat hipertrofisi en sık obstrüksiyon nedenidir. 50 yaş üstü erkeklerin % 10'unda ciddi hidronefroz, % 50-70'inde mesane çıkışı obstrüksiyonu bulgularına yol açar. Ayrıca prostat kanseri ile mesane çıkışı yanında, direkt mesane, üreter ve lenf bezi invazyonları ile obstrüksiyonlar görülebilir (2,10). Gastrointestinal sistemin tümörleri, inflamatuvar hastalıkları ve infeksiyonları, abdominal aort anevrizması, retroperitoneal fibrozis ve vaskülitlere bağlı obstrüksiyonlar da görülebilir. Periüreteral fibrozis tablosu postradyasyon, cerrahi, granülamatöz hastalıklar ve infeksiyonlar sonucu gelişebilir (1).

A.3.2.Konjenital Obstrüktif Üropati

En sık rastlanan konjenital obstrüktif patolojiler üreteropelvik darlık ve posterior üretral valv'dir (tablo 3). Şiddetli durumlarda uteral başlangıç vardır ve beraberinde renal gelişim anomalileri görülür. Erken dönem gelişim durumunda displastik böbrek görülür. Daha geç dönemde kortikal kistler ve nefron sayısında azalmalar görülür. Doğuma yakın zamanda gelişmiş ise doğumdan hemen sonra hidronefrozis ve kortikal incelme ortaya çıkar. Bazen adolesan döneme kadar bulgu vermeyebilir. İnfant ve erken adolesan döneme kadar en sık görülen obstrüksiyon nedeni üreteropelvik darlıktır. Çocukluk çağında erkeklerde, adolesan çağda kız çocuklarda siktir. İnfantlarda % 30 oranında bilateralidir. Bazen vasküler yapıların basısı, strüktürler ve fibröz bandlara bağlı olarak da gelişebilir. Posterior uretral valv sıklıkla erkek çocuklarda görülen ve voiding sistoüretrogram ile tanınan belirgin böbrek yetmezliği, palpabl böbrek ve üreter ile karakterize bir patolojidir (1,2).

A.3.3.Nonobstruktif Üriner Traktus Dilatasyonu

Üriner dilatasyonlar bazen görünür obstrüksiyon bulguları olmadan da ortaya çıkabilir. Altta yatan neden kronik ise parankimal atrofi ve renal yetmezlik bulguları ortaya çıkar. En sık vezikoüreteral reflü, akut piyelonefrit ve yüksek idrar akımı olan durumlarda (diabetes insipitus ve psikojenik polidipsi) ortaya çıkar. Hamileliğin erken döneminde özellikle sağ üreterde olmak üzere görülebilir. Olguların çoğunda mekanik bir obstrüksiyondan çok progesteronun kas gevşetici etkisi nedeni ile peristaltizmin azalması etkindir. Doğumdan sonra spontan olarak düzelir (1).

A.4. Patofizyoloji

Obstruktif nefropatide renal fonksiyon değişiklikleri, glomerüller ve tubuler fonksiyonlardaki bozukluklar ile değerlendirilir.

A.4.1. Glomerüller Fonksiyon

Komplet obstrüksiyondan sonra glomerüller filtrasyon hızı progressif olarak azalır. Obstrüksiyonun ilk saatlerinde proksimal tubuler basınç artar. Basıncın şiddeti hidrasyon durumuna göre değişebilir. Bu durum net filtrasyon basıncının azalmasına yol açar (Net filtrasyon basıncı=glomerüller filtrasyon basıncı-intratubuler basınç). Sonuç olarak Glomerüller filtrasyon azalır. Bu esnada prostasiklin ve PGE₂ artışına bağlı olarak afferent arteriolar dilatasyon sonucu renal kan akımı ve glomerüller filtrasyon basıncı artar (vazodilatasyon fazı). Intratubuler basınç ta birlikte artacağından net filtrasyon basıncı artmaz. Filtrasyon hızı preobstruktif değerinin % 80'ine kadar düşer (1-3,11).

Obstrüksiyonun 4-5. saatlerinde İntratubuler basınç, su ve tuzun nefronlar tarafından absorpsiyonu, toplayıcı sistemin dilatasyonu ve lenfatik absorpsiyon ile azalmaya başlar. Afferent arteriolar vazokonstruksiyon ile renal kan akımı azalmaya başlar (vazokonstruktif faz). Daha sonra glomerüller filtrasyon basıncı azalır ve intratubuler basınç değerine kadar düşer. Glomerüller filtrasyon ilk 24 saat sonunda normalin % 20'sine kadar düşer (1,3).

• Vazokonstruktif fazda angiotensin II (All), antidiüretik hormon ve endotel kökenli relaksasyon faktörü (EDRF) veya nitric oxide (NO) azalması etkilidir. All'nin intrarenal üretiminin artışı sodyum ve klorun maküla densaya dağıtımını azaltır ve bunun sonucunda vazodilatatör prostaglandinler ve renin salınımı artar. Tromboksan A₂ sentezide artmıştır. Bu artış intrarenal kaynaklı olduğu gibi T-lenfosit ve makrofajlarca da sağlanır. All ve tromboksan A₂ mezangial kontraksiyon oluşturarak ultrafiltrasyon katsayısını azaltıp glomerüler filtrasyonun azalmasına yol açar. Bu seviyede deneysel olarak angiotensin konverting enzim inhibitörleri ve tromboksan A₂ inhibitörlerinin uygulanması ile vazokonstruktif faz engellenebilmektedir. Obstrüksiyon sonrasında düzelmelerin derecesi obstrüksiyonun zamanına bağlıdır. Obstrüksiyonun 7. gününe kadar tamamen, 14. gününe kadar % 70, 28. gününe kadar % 30 oranında düzelme görülür. Ortalama 56. günden sonra düzelme nadirdir (1,2,11).

A.4.2. Tubuler Fonksiyon

Obstruktif nefropatide sodyum ve su reabsorpsiyonu ile potasyum ve hidrojen iyonu atılımı karakteristiktir. Obstrüksiyonun akut fazında başlangıçta distal nefronda su ve sodyum reabsorbe edilir ve idrar sodyumu, fraksiyonel sodyum atılımı ve serbest su klirensi azalır. Bu durum klinik olarak prerenal akut böbrek yetmezliğini taklit eder. İdrar sodyumu 20 mEq/L'nin, fraksiyonel sodyum atılımı % 1'in altındadır. İdrar ozmolalitesi artmıştır (>500 mOsm). Obstrüksiyon uzadıkça tubuler fonksiyonlar değişerek idrar sodyumu ve fraksiyonel sodyum atılımı artmaya (>20 mEq/L ve > %1) ve idrar ozmolalitesi azalmaya başlar (<350 mOsm). Obstrüksiyon süresi 24 saati geçince nefronlardan sodyum absorpsiyonu Na,K-ATPase enzim aktivitesi düşmesine bağlı olarak azalır ve fraksiyonel atılımı artmaya başlar. Sodyum atılımına paralel olarak kalsiyum, magnezyum ve fosfor atılımı da artar. İdrarın konsantrasyonunu edilebilme yeteneği azalarak serbest su klirensi artar. Konsantrasyon defekti multipl faktörlere bağlıdır. Bunlar, Henle kulpunun çıkan kolunda NaCl reabsorpsiyonunun azalması ve medüller kan akımının artışına bağlı olarak medüller tonositenin azalması, ADH'ya cevapsızlık, fonksiyonel juxtamedüller nefron sayısında azalmadır.

Obstrüksiyonun düzelmesinden sonra bilateral obstrüksiyonlarda unilateral obstrüksiyonlara göre daha fazla natriürezis ve diürezis görülür. Bunun sebebi obstrüksiyon esnasında daha fazla su ve sodyum retansiyonu, üre, impermeabl solut birikimi ve atrial natriüretik peptit düzeylerinin artışıdır.

Obstruktif nefropatide potasyum ve hidrojen atılım anormallikleri sık görülür. Diğer nefropatlere göre obstruktif nefropatide renal fonksiyon bozukluğunun derecesine bağlı olarak fraksiyonel potasyum atılımı düşüktür. Potasyum düzeyinin artışında sekresyon azalmasının yanında aldosterona cevap bozukluğu veya her ikisi de etkilidir. Hidrojen iyon sekresyon bozukluğu ve azalmış maksimum idrar asidifikasyon yeteneği nedeni ile (distal renal tubuler asidoz) veya azalmış renin düzeyine bağlı aldosteron düzeylerinde azalma sonucu hiperpotasemik-hiperkloremik metabolik asidoz sık görülür (hiporeninemik aldosteronizm veya Tip IV renal tubuler asidoz). İntraluminal voltaj negativitesinin azalmasına bağlı olarak ta voltaj bağımlı potasyum ve hidrojen atılımı azalır. Son olarak, kollektör kanallarda Na,K-ATPase enzim aktivitesi azalması da hidrojen ve potasyum atılımını azaltarak birikimlerine yol açmaktadır (1-3,12).

A.4.3.Tubulointerstisiyel değişiklikler

Tubulointerstisiyel alan total renal volümün % 80'ini oluşturur. Renal tubuler hücreler bu kompartmanın major hücreleridir. Bu alan damar ve tubuler kompartmanlar ile bunların glomerül ve extraglomerüler mesangium ile olan birleşmeleri ile işgal edilmiştir. Bu bölgedeki yapısal değişiklikler bütün progressif böbrek hastalıklarında görülür. İnterstisiyel fibrozis matriks proteinlerinin renal intersitisiyel alanda birikmesiyle karakterlidir. Bu birikim tubuler atrofiye ve peritubuler kapiller sayısının azalmasına yol açar. Beraberinde interstisiyumda makrofaj infiltrasyonu ve fibroblastların sayı ve transformasyonunun artışı mevcuttur (1-4).

Progressif hastalığın son dönem böbrek yetmezliği oluşturmasının mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bir çok çalışmada glomerüler değişiklikler olmadan tubulointerstisiyel değişikliklerin glomerüler filtrasyon hızının azalması ile birlikte olduğunu göstermiştir. Renal tubuler hücreler growth faktörler, vazoaktif peptitler ve stokinler salgılayarak ekstrasellüler matriksin modülasyonunu değiştirirler. Bu değişiklikler inflamasyonda görev

alarak tubulointerstisyumun fibrozisinde önemli rol oynar. Bu bulgular tubulointerstisyum ve bozulmuş anatomik komponentleri progressif renal hastalıklarda önemli rol oynarlar. Bir çok hastalıkta tubulointerstisyel patolojiler görülebilir. Bu değişikliklerden bir çoğu glomerüler hastalıklara sekonder olarak gelişir. Bazı hastalıklarda da obstruktif nefropati olmadan interstisyel değişikliklere sekonder glomerüler bozukluk görülebilir (1-4,7).

A.5.İnterstisyel Fibrozis

Obstruktif nefropati major değişikliklerini tubulointerstisyel alanda yapar. Uzun obstrüksiyonların en sık sonucu interstisyel fibrozistir. Fibrozis oluşmasının nedeni ekstrasellüler matriks sentezi ile depozisyonu ve matriks yıkımı arasındaki imbalanstır.Obstruktif nefropatide fibrogenезisin nedeni araştırılmıştır. Tavşanlarda obstrüksiyondan 7 gün sonra interstisyel alanın arttığını ve kollagen fibrilleri ve fibroblast sayısında artış olduğunu, obstrüksiyonun 16. gününde kollagenin ileri derecede arttığı ve bantlar oluşturduğu bildirilmiştir (53,105). Ayrıca mononükleer hücre infiltrasyonu ve interstisyel hücrelerde proliferasyon artışı oluşur. Unilateral obstrüksiyonda tubuler bazal membran kalınlaşması ve interstisyel fibrozisi gösterilmiştir. Bu çalışmalarda obstrüksiyonlara bağlı olarak renal interstisyumda kollagen tip I, III ve IV, fibronectin, heparan sulfat gibi bir çok ekstrasellüler matriks komponentlerinin biriktiği gösterilmiştir (13,14).

A.5.1.Renal interstisyumun lökosit infiltrasyonu

Obstruktif patolojilerde ilk saatlerde intersitisyuma lokosit infiltrasyonu için ilk sinyalin makrofaj ve supressor T hücrelerince verilmektedir. Obstrüksiyonun ilk dönemlerinde interstisyumda lokosit bulunmaz. Obstrükte böbreğin renal korteks supernatantına peritoneal makrofajların oluşturduğu kemotaktik aktivite kontrilateral böbreğe göre artmış bulunmuştur (15,16). Bu aktivite obstrüksiyonun 4-12. saatlerinde pik yapar ve 24-72. saatlerde azalır. Tubuler hücrelerden salınan monosit kemoaktrantant peptit-1 (MCP-1) obstrüksiyonun 12. saatinde artmaya başlar ve 96 saat boyunca salınarak makrofaj fonksiyonlarını etkiler. Ayrıca TGF- β , osteopontin, intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adhezyon molekülü-1

(VCAM-1)'inde obstrükte böbrekte salınımının arttığı ve makrofaj hareketlerinde rol aldığı gösterilmiştir (17-20).

A.5.2. İnfiltratör Lökositlerin Patofizyolojik Rolü

Obstruktif nefropatide interstisyumun makrofaj ve T hücrelerince invazyonu renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması ile birlikte. İlk anda kan akımında prostaglandinlere bağlı bir artış oluşur. Ancak obstrüksiyondan 3-4 saat sonra azalma başlar. İlk 24. saatte özellikle tromboksan A₂'nin etkisi ile normalin % 40-70'i oranında azalır. Obstrükte böbrekte tromboksan sentetaz ve siklooksijenaz aktiviteleri artmıştır. Akut obstrüksiyonda tromboksan sentez inhibitörleri verilmesi ile renal kan akımında artış olduğu gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde radyasyon uygulaması ile monosit ve lökositlerin infiltrasyonu engellenebilmektedir (21). Bu hayvanlarda ayrıca idrar ile atılan tromboksan düzeyleride azalma, renal plazma volümü ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) artışlar gösterilmiştir. Ancak bu durum yine de fonksiyonların normale dönmesini sağlayamamıştır. Lökosit dışındaki bazı kaynaklar GFR ve plazma akımı azalmasından sorumlu olabilir. Ancak en önemli hemodinamik düzenleyici renal kaynaklı tromboksan düzeyi artışıdır (21,22).

A.5.3. Obstruktif Nefropatide Tubulointerstisyel Değişiklikler

Obstrüksiyonun 3. gününde renal kortikal interstisyum volümünde artış saptanmıştır (20). Kollajen tip I, III, ve IV'ün deposisyonunda bu dönemde artış görülmüştür. Ayrıca kollajen α 1 mRNA düzeyleride artmıştır. Bu durum interstisyel fibrozisin gelişimine neden olmaktadır. Aynı patolojiler obstrüksiyondan 5 gün sonra dahi glomerüllerde görülmemektedir. Obstrüksiyondan 7 gün sonra glomerüllerin ışık mikroskopik görünümünün normal olduğu ancak salınan kollajenin kaynağının glomerüller olduğu saptanmıştır. (2,20). Kollajen tip I, III ve bazal membran tip IV kollajeni interstisyumda birikir. Renal kortekste en fazla biriken ise tip IV kollajendir. Tubuler ve interstisyel alanda biriken tip IV kollajen tubuler fonksiyon bozukluklarından sorumludur (5,14).

Renal tubuler hücreler tip IV kollajenin üretiminin artışında, interstisyum ve tubuler bazal membranda deposisyonda rol alırlar. Obstrükte

böbrek tubuluslerinde kollajen $\alpha 1$ mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Unilateral üreteral obstrüksiyonda fibroblastlar interstisyuma göç eder ve proliferer olurlar (2,4). Ayrıca T-lenfositler ve makrofajların bir çok kemoaktrantant sitokinleri sekrete ettikleri fibroblast proliferasyonunu ve interstisyel fibroblastların tip I, III, ve IV yapımını uyardıkları, obstrükte böbrekte obstrüksiyonun 3 ile 5. günlerinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibroblast proliferasyonu ile hücresel elemanların arttığı, beraberinde kollajen tip I ve III'ün ortaya çıktığı saptanmıştır (6). İnterstisyel fibroblastlar unilateral üreteral obstrüksiyonda artan kollajen yapımından sorumludur. Obstrükte böbrekte düz kas aktin mRNA düzeyinin arttığını ve bunun da myofibroblast modülasyonunda rol aldığı bildirilmiştir (4,17,23).

A.5.4.Obstruktif Nefropatide İnterstisyel Fibrozis Mekanizmaları

Obstruktif üropatide çok sayıda sitokin, vazoaktif madde, kemotaktik faktör ve growth faktörler rol alırlar. Renin anjiotensin aldesteron sistemide bu dönemde aktifleşir (12,17,23-26). Artmış All düzeyleri TAGF- $\beta 1$, tümör nekrozis faktör α (TNF- α), osteopontin, VCAM-1 düzeylerinin artışına yol açar (27,28).

Transforming Growth Factor- β (TGF- β): Multifonksiyonel bir sitokin olup hücre hasarından sonra onarım ve rejenerasyonda rol oynar (13,30). Ayrıca anjiogenezis, inflamasyonun regülasyonu, integrin ekspresyonu, proteaz aktivitesi ve apotoziste rol alır (8,29,31). TGF- β 'nin 5 ayrı formu vardır. $\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$ formları tüm memelilerde bulunur. Prekürsörü 391 aminoasitten oluşan bir moleküldür. $\beta 1$ bunun 112 aminoasitlik subunitidir. İnaktif latent formu hücre duvarında, ekstrasellüler matrikste depolanır ve açıklanamayan bir mekanizma ile aktif haline dönüşür (8,29). Aktif form tubulointerstisyel fibroziste matriks sentezini artırarak, matriks yıkılımını azaltarak, makrofaj ve fibroblastların kemotaksisinde etkili olarak aktif rol alır. TGF- $\beta 1$ ekstrasellüler matrikste bulunan fibronektin, Kollajen tip I, II, III, IV ve V, trombospondin, osteopontin, elastin, proteoglikanlar gibi bir çok molekül üzerinde çeşitli etkiler oluşturur. Doku metalloproteinase inhibitörlerini artırarak ve metalloproteinase etkisini inhibe ederek matriks yıkımını engeller. Buna karşın ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapımını uyarır. Ayrıca fibroblastlar için kemotaktik olup onların proliferasyonunu da uyarır (6,29,31).

Bu nedenlerden dolayı TGF- β 1 ekstrasellüler matriks proteinlerinin renal interstisyumda birikmesinde önemli rol oynar. Bir çok sitokin fibrogenezisi uyarmasına rağmen major stimule edici faktör TGF- β 1'dir. All'nin unilateral üreteral obstrüksiyonda TGF- β 1'in aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (20). TGF- β 1'in kontrilateral böbrekte unilateral obstrüksiyonun 14. gününe kadar artmadığı ve daha sonra arttığı saptanmıştır. Obstrükte böbrek tubuler hücrelerinde en yüksek artış gösterilmiştir. ACE inhibitörleri etkilerini azaltmakla birlikte tam olarak ortadan kaldıramamaktadır (19,29,31).

Metalloproteinase'lar ve Metalloproteinase İnhibitörleri: Ekstrasellüler matriks sürekli sentez ve degradasyonların oluştuğu dinamik bir ortamdır. Matriks metalloproteinase'ları ekstrasellüler matriksin kollajen ve non-kollajen komponentlerinin yıkımında rol alır (2,32). Aktiviteleri kısmen doku metalloproteinase inhibitörleri tarafından kontrol edilir (TIMP). Toplam üç çeşit TIMP vardır (TIMP 1, 2 ve 3). Obstruktif nefropatide TIMP-1 mRNA düzeyleri obstrüksiyondan 12 saat sonra artar (33,34). Obstrüksiyonun 4. gününde sağlam böbreğe göre obstrükte böbrekte düzeyleri 30 katına ulaşır. Muhtemelen TGF- β 1 yoluyla ekstrasellüler metalloproteinase inhibisyonu ve TIMP-1 aktivitesi artışı ile sağlanır (32,34).

Decorin: Bir kondroidin sülfat parçası olup (40 kD core proteini) obstruktif nefropatide düzeli artar (5,35). TGF- β 1'e bağlanarak aktivitesini azaltır. Obstrükte böbrekte obstrüksiyondan 24 saat sonra düzeyi 2.5 kat artar. Radyasyon uygulaması ile düzeyi azalır. Düzeyinin makrofaj kökenli TGF- β 1 ile arttığı ileri sürülmektedir (5).

Protein 53: Bir çok patolojik durumda DNA replikasyonu ve tamiri için protein 53'e (p53) ve p53 bağımlı p21 (WAF-1) ile GADD45'e ihtiyaç vardır. TGF- β 1 ve p53 birbirinden bağımsız olarak siklin bağımlı kinazların inhibitörü olan p21 sentezini uyarır. Üreteral obstrüksiyonda p53 ve p21 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (36). GADD45 düzeyi değişmemektedir. Artmış olan p53 düzeyleri hücre proliferasyonunda, DNA tamirinde, DNA yapısının korunmasında ve apoptozisin regülasyonunda rol alır (1,2,36).

Tumor Necrosis Factor α (TNF α): Renal hücreler ve monosit/makrofajlar tarafından salınan proinflamatuvar bir peptittir. Plazma membranında bulunan polipeptit yapıda bir prekürsörü vardır. Reseptörlerine bağlanarak sitokinler, growth faktörler, transkripsiyon faktörleri, hücreyel

adezyon molekülleri, inflamatuvar mediatörler, akut faz proteinleri ve major histokompatibilite antijenleri salınımı yapar (37). Lipopolisakkarid bağımlı böbrek hasarında böbrek hücrelerince yapımı artar. Proksimal tubuler hücrelerde interlökin-1 α veya lipopolisakkarit uyarısı ile aktivitesi artar. Bu bulgular renal hasar oluşurken mezangial ve tubuler epitelyal hücrelerin TNF α için ana kaynak olduğunu düşündürür. Angiotensin II inhibisyonu ve makrofaj infiltrasyonunu engellemek için radyasyon uygulaması ile düzeyleri azaltılabilir (20,27). Unilateral obstrüksiyonda kortikal tubulilerde düzeyi ileri derecede artar. TNF α obstrükte böbrekte tubulointerstisiyel hasarın başlatılmasında rol oynar. Glomerüler patolojilerin gelişiminde de etkisi vardır. Kemotaktik faktörlerin düzeyini artırarak inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açarak mezangial hücrelerden MCP-1 mRNA ekspresyonunu artırır (20,38). Nefrotoksik nefritte Anti-TNF α veya TNF α reseptör blokerleri ile endotelyal ve vasküler adezyon moleküllerinin etkileri önlenmesi TNF α 'nın makrofaj migrasyonunu stimule ederek renal interstisiyumu etkilediğini düşündürür (39). Üreteral obstrüksiyonlarda erken dönemde TNF α ekspresyonu oluşur ve monosit ve lökositler için kemotaktik faktörler ortaya çıkarak obstrüksiyondan 4 saat sonra interstisiyumda makrofaj infiltrasyonu başlar ve 24. saatte normalin 10 kat fazlası düzeyde makrofaj infiltrasyonu oluşur (40).

TNF α 'nın hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması ile oluşan intrasellüler metabolik değişiklikler apoptos ve nekrotik hücre ölümünde etkilidir (62). Üreteral obstrüksiyonda tubuler hücrelerde apoptos TNF α 'nın stimülasyonu ile obstrüksiyonun ilk haftasında hasar oluşturur (41).

A.6. Obstruktif Nefropatide Apoptosisin Rolü

Apoptosis istenmeyen hücrelerin kontrollü yok edilmesini sağlayan programlı hücre ölümüdür (28). Biyokimyasal ve morfolojik olarak hücre nekrozundan farklıdır. Nekroziste ani iskemi, hipertermi, fiziksel ve kimyasal travmalar sonucu hücrenin ölümü ile hücrelerde özel morfolojik görünüm ortaya çıkar. Plazma membranı parçalanır ve hücre duvarı osmotik basıncı ayarlayamaz. Bunun sonucu olarak hücre şişer ve rüptür oluşur. Hücre içeriği ortama yayılarak inflamatuvar cevapları uyarır. Apoptosiste hücre ölümü embriyogenezis, metamorfozis, endokrin nedenli doku atrofisi yoluyla

oluşturulan organize bir doku işlemi olup normal dokunun yenilenmesini sağlar. Morfolojik olarak apoptosis giden bir hücrede sitoplazma kondanse olur, mitokondri ve ribozomlar korunmuştur. Endoplazmik retikulum dilate olur ve veziküller gelişerek hücre duvarına yapışır. Kromatin yapısı yoğun kresentik agregatlar halinde nükleus parçalarına ve hücre membranına yapışır (apoptotik cisimcikler). Bu dönemde hücre hızla makrofajlar ve diğer hücrelerce fagosite edilip sindirilir. Böylece hücresel elemanların ortama çıkışı ile inflamatuvar uyarım engellenmiş olur (28).

Hidronefrotik ratlarda tubuler epitelyal hücrelerde apoptosis gösterilmiştir. Renal iskemide distal tubuluslarda da oluşmaktadır (28,42). İnterstisiyel hastalıklarda apoptosis uyarıcı ana etken tam bilinmemekle beraber serbest oksijen radikallerinin toksik etkisi veya hücresel antioksidan sistemlerin yetersizliğinin apoptosis uyarabileceği bildirilmiştir (2,42). Ayrıca obstruktif nefropatide tubuler hücrelerde GFR azalmasına beslenme yetersizliği, growth faktörlerin yetersizliği veya diğer yaşamsal faktörlerin azalmasına bağlı olarak oluşan tubuler yapıda oluşan kollapsın apoptosisi uyardığı düşünülmektedir.

Uzamış üreteral obstrüksiyonda belirgin hidronefroz gelişirken beraberinde hücre kaybı ve renal kitlede azalma ortaya çıkar. Tubuler hücrelerde atrofi ile birlikte interstisiyumda inflamasyon ve fibrozis gelişir. Tubuler hücre azalmasında ve renal doku kaybı kaybında apoptosis önemli rol oynar (1,2,42).

A.7. İnterstisiyel Fibrozisin Engellenmesinde Farmakolojik Tedavi

ACE inhibitörleri ve All reseptör antagonistlerinin interstisiyel volümün artışında önleyici etkileri vardır. Ayrıca TGF- β 1 artmış düzeylerine, artmış ekstrasellüler matriks proteini yapımına, fibroblast proliferasyonu ve onlarına myofibroblastlara dönüşmesine olumlu etkileri vardır (52). ACE inhibitörleri ile İnterstisiyel infiltrasyonun azaldığı gösterilmiştir (36). Neden olarak nitric oxide ve bradikinin düzeylerinde artış düşünülmektedir. ACE inhibitörleri ile birlikte nitric oxide antagonisti (L-NAME) kullanımı bu etkiyi ortadan kaldırır. L-arginin uygulaması ise İnterstisiyel volümü, monosit infiltrasyonunu, tip IV kollajen ve düz kas aktin yapımını engelleyerek olumlu etkide bulunur. Ancak TGF- β 1 düzeylerine etki etmez (36). ACE inhibitörleri TIMP-1 düzeylerini

belirgin olarak azaltır. Üreteral obstrüksiyon öncesi ve esnasında ACE inhibitörlerinin kullanımının interstisiyel fibrozisi azaltarak koruyucu etkili olduğu görülmektedir. Bazı aracı moleküller (NF-kB gibi) okside glutatyon düzeylerine etki eder (43). Obstruktif nefropatide lökositler ve renal hücrelerce serbest oksijen radikalleri salınır. Oksidatif stresin dolaylı bir göstergesi olan doku malondialdehit (MDA) ve okside glutatyon düzeyleri artarken indirgenmiş glutatyon düzeyleri azalmaktadır (44,45). Antioksidan madde uygulamaları ile bu olay tersine dönmektedir (44). Ayrıca renal süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir (46). İzole proksimal tubuler hücrelere eksojen olarak TGF- β 1 ve interlekin-1 (IL-1) uygulanması ile katalaz mRNA düzeylerinde azalma olduğu ve azalmanın üreteral obstrüksiyon uygulanması ile obstruktif nefropatiye benzer şekilde daha da arttığı gösterilmiştir (46). Obstrüksiyonda N-asetilsistein uygulaması ile NF-kB etkisinde (70), MCP-1 ve VCAM-1 mRNA düzeylerinde ve monosit infiltrasyonunda azalma gösterilmiştir (18).

İnterstisiyel hücrelerin modülasyonunda düz kas aktini (myofibroblast) progresyonun devamı ile ilgilidir (47,48). Platelet derived growth factor BB veya All tubulointerstisiyel myofibroblast formasyonunu indükleyerek tip III kollajen birikimini ve interstisiyel fibrozisi artırır (9,10,49,50). Siklosporin nefropatisi (51), puromycin aminonucleoside nedenli nefrotik sendrom (9), streptozosin nedenli nefropati (11) oluşturulan hayvan deneylerinde monosit infiltrasyonu, TGF- β 1 gibi profibrotik sitokinlerin sentezinin artışı ve interstisiyel hücrelerde proliferasyon artışı ve bunların myofibroblastlara dönüşümü gibi obstruktif nefropatiye benzer bulgular elde edilmiştir. Tubulointerstisiyel inflamasyonlu ve fibrozisli olgularda ACE inhibitörleri potansiyel olarak koruyucudur (52,53).

İleri derecede obstrüksiyonlarda progressif glomeruloskleroz, tubulointerstisiyel nefrit ve renal fonksiyon kaybı gelişebilir. Deneysel komplet unilateral üreteral obstrüksiyon çalışmaları ile obstruktif nefropati gelişimi incelenerek patogenez büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Kronik renal hasar oluşumunda eicosanoid'ler, angiotensin II, TGF- β , nitric oxide ve serbest oksijen radikalleri gibi bir çok faktörün etkili olduğu ileri sürülmüştür. TGF- β inhibisyonu ve serbest oksijen radikal düzeylerinin azaltılması ile deneysel obstruktif nefropatide fibrozisin engellenebildiği gösterilmiştir (44-46,54-59).

B. OKSİDATİF STRES

Sağlıklı bir organizmada normal metabolizma sırasında serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Bu nedenle oksido-redüksiyon reaksiyonlar sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin varlığı her zaman biyolojik bozukluk olarak kabul edilmemektedir. Oksidatif hasar oluşabilmesi için serbest oksijen radikali yapımında artış ve/veya antioksidan sistem yetersizliği söz konusudur. Hiperoksi, inflamasyon, iskemi, radyasyon, antibiyotik tedavisi gibi bazı hücrel metabolik bozukluk durumlarında artan serbest oksijen radikali üretimi durumunda, membranlar, enzim, nükleik asit ve polisakkaritler üzerine toksik etki ile doku hasarı gelişmektedir. Antioksidan defans sistemleri yetersizliğinde ortamdaki uzaklaştırılamayan serbest oksijen radikalleri ile doku hasarı ortaya çıkmaktadır (60). Hafif oksidatif stres artışı durumunda dokular ekstra antioksidan sistemleri aktifleştirerek yanıt verirler. Şiddetli oksidatif stres, hücre hasarına ve ölümüne neden olabilir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijen kökenli olanlardır. Serbest oksijen radikalleri aerobik metabolizma esnasında üretilir ve hücredeki tüm moleküller (özellikle lipitler) ile reaksiyona girebilirler (61). Serbest oksijen radikallerinin önemli kaynaklarından biri nötrofil, monosit, eozinofil ve makrofajlarda bulunan plasma membranına bağımlı nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazdır. Fagositik hücreler stimule edildiğinde oksijen tüketiminde artış ve heksos-monofosfat şantının aktivasyonu gerçekleşir (62,63).

B.1. Antioksidan Savunma Sistemleri

Hücreler oksidatif harabiyeti önleyen, sınırlayan ya da kısmen tamir eden koruyucu mekanizmalara sahiptirler (64). Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma üç prensip içinde gerçekleşmektedir:

a-Oluşan radikallerin detoksifikasyonu

b-Radikal reaksiyonlarının sona erdirilmesi

c-Radikal oluşumunun sınırlandırılması

Antioksidanlar, peroksidasyonu inhibe eden ajanlardır. Bu ajanlar, peroksitlerden aşırı serbest radikal oluşumunu ve doku hasarını engellerler.

Antioksidanlar doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi; serbest radikalin meydana gelişini önleyenler ve mevcut olanları etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılırlar. Ayrıca enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılırlar. Hücrenin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler (64,65).

B.2. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidan maddeler endojen (doğal), eksojen ve gıda kaynaklı antioksidanlar olarak 3 grupta toplanırlar. Antioksidan maddelerin alt gruplarla birlikte sınıflandırılması tablo 4'de gösterilmiştir (66,67).

Tablo 4. Antioksidan maddelerin sınıflandırılması

1. Endojen (Doğal) antioksidanlar:
I-Enzim olanlar
- Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi
- Süperoksid dismutaz
- Katalaz
- Glutasyon peroksidaz, Glutasyon-S-transferaz
- Hidroperoksidaz
II-Enzim olmayanlar
a- Lipid fazda bulunanlar:
- α -tokoferol (E vitamini)
- β -karoten
b- Sıvı fazda (hücre sitozolünde veya kan plazmasında) bulunanlar: Askorbik asid, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferin, myogloblin, hemogloblin, ferritin, metionin, albumin, bilirubin, glutasyon
2. Eksojen antioksidanlar (ilaçlar):
-Ksantin oksidaz inhibitörleri: Tungsten, allopürinol, oksipürinol, folik asit.
-NADPH Oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestezipler
-Rekombinant Süperoksid dismutaz
-Endojen antioksidan aktiviteyi artıran maddeler: Ebselen, asetilsistein
-Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albumin
-Demir redoks döngüsünün inhibitörleri: Desferoksamin, serüloplazmin
-Sitokinler: Tümör nekroz faktör (TNF) ve IL-1
-Demir şelatörleri
3. Gıda antioksidanlar
-Butylated hydroxytoluene (BHT)
-Butylated hydroxyanisole (BHA)
-Sodyum benzoat
-Fe-süperoksid dismutaz

B.3. Antioksidanların Etki Mekanizmaları

Antioksidanlar 4 yol ile etkilerini gerçekleştirirler (13):

a-Toplayıcı etki: Serbest radikalleri etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine denmektedir.

b-Bastırıcı etki: Serbest radikallerle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren olaya denir.

c-Onarıcı etki

d-Zincir kırıcı etki: Serbest radikalleri kendine bağlayarak (hemoglobin gibi) zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyecek etkiye denmektedir.

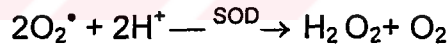
Endojen Antioksidanlar

Enzimatik ve nonenzimatik olarak iki grupta ele alınırlar:

A-Enzimatik Antioksidanlar: Süperoksit dismutaz, sitokrom oksidaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz serbest radikallerin birikmesini ve lipit peroksidasyonunun başlamasını önleyen enzimlerdir (64).

1-Sitokrom oksidaz sistemi: Hücrelerdeki oksijenin % 95-99 kadarını etkisizleştirir. Yetmezlik durumunda diğer enzimler devreye girer (64,67).

2-Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit radikalini hidrojen peroksite dönüştüren dismutasyon reaksiyonunda etkili metalloprotein yapısında enzimlerdir (62). Üç majör formu vardır. En sık bulunanı bakır-çinko içerir ve sitozolde bulunur. Mangan içeren formu ise mitokondride bulunur. Üçüncü tip demir içerir ve bakterilerde bulunur. Genel olarak, süperoksit dismutaz enzim sistemi, antagonistik olmaktan çok, organizmayı serbest oksijen radikali harabiyetine karşı koruyucu bir sistemdir. Serbest radikallere karşı organizmadaki ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazdan farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır.



Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipit peroksidasyonunu inhibe eder. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO₂ artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına rağmen bu enzim sayesinde intrasellüler süperoksit düzeyleri düşük tutulur. SOD'ın ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (68,69).

SOD fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler olarak öldürülmesinde de rol oynar. Bu yüzden SOD, granülosit fonksiyonu için çok önemlidir. Organizmada oksidan stresin arttığı klinik durumlarda SOD enzim aktivitesi artarak koruyucu etkinliğini devam ettirir. Üremi, Down sendromu, karaciğer

hastalığı ve böbrek yetmezliği olan hastaların eritrositlerinde Cu-Zn SOD enzimi aktivitesi yüksek bulunmuştur (69).

Langerhans adacığındaki β hücreleri yüksek konsantrasyonda Cu-Zn SOD içerirler. SOD, β hücrelerinin oksidan strese karşı korunmasında önemli rol oynar. Diabetojenik ilaçlardan alloxan ve streptozosin (STZ), Cu-Zn SOD enziminin aktivitesinde kısmi inhibisyon yaparlar. İn vitro STZ toksisitesine karşı SOD'ın adacıkları koruyucu etkisi STZ'in oksijen radikalleri oluşturduğu hipotezini destekler. İnsüline bağımlı diabetes mellitusun patogenezinde SOD enziminin rolü bulunmaktadır. SOD enziminin baskılayıcı T lenfositlerin aktivitesi için gerekli olduğu kabul edilmektedir (64,70).

3-Glutatyon ve Glutatyon Enzimleri: Glutatyon enzimleri 3 ana grupta incelenir:

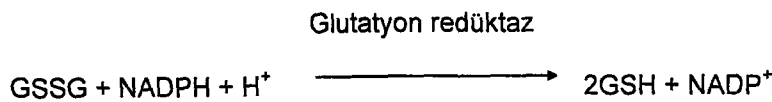
- a) Glutatyon peroksidaz
- b) Fosfolipid Hidroperoksit Glutatyon Peroksidaz (PHGPx)
- c) Glutatyon S-Transferaz

Normal koşullarda hücrede bulunan H_2O_2 'in detoksifikasyonundan esas olarak glutatyon peroksidaz sorumludur. GPx, lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişmesini engelleyici özellikte olan tetramerik, 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Selenyuma bağımlı ve bağımsız olmak üzere 2 farklı tipi vardır. Selenyuma bağımlı olan GPx hem H_2O_2 'i hem de lipid hidroperoksitlerini metabolize ettiği halde, hücrenin mitokondri (% 30) ve sitozol (% 70) fraksiyonlarında lokalize olan selenyumdan bağımsız olan GPx ise yalnızca lipid hidroperoksitlerini metabolize edebilmektedir. Aktivitesi selenyum bağımlı olmayan GPx enzimleri GSH-S-transferazlardır. Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz da (PHGPx), monomerik selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. GPx enziminden farklı olarak membran fosfolipid hidroperoksitleri üzerine direkt olarak etkili olup fosfolipaz A_2 'yi uyarmalarına gerek yoktur. Membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman PHGPx membranın peroksidasyonuna karşı korunmasını sağlar. Hidroperoksitlerin redükte olması ile meydana gelen GSSG, glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür.

GPx'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. Eritrosit GPx aktivitesi yaşlılarda ve Down sendromunda yüksek, prematürelde düşük, lökosit GPx aktivitesi yaşlılarda ve hipertansiyonlu hastalarda yüksek bulunmuştur. Eritrositlerde GPx aktivitesinin azalması, prematür bebeklerde hemolitik anemi ile ilişkilidir. Eritrosit GPx aktivitesi selenyum durumunun bir indeksidir. Selenyum eksikliği olan kişilerde kanda GPx aktivitesindeki düşüklüğe bağlı olarak kalp rahatsızlığı siktir. E vitamini takviyesi, demir eksikliği, ağır metal iyonları toksisitesi ve hormonal denge GPx aktivitesini etkileyen faktörlerdir (64,67,70).

Glutasyon S-transferaz: Selenyuma bağımlı değildir. Membranlarda lipid peroksidasyonunu engellemekle birlikte hidrojen peroksiti detoksifiye edemez. Fosfolipaz enzimine gereksinimi vardır. En önemli fonksiyonlarından biri karsinojenlerin detoksifikasyonudur. Ayrıca araşidonik asid ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek defans mekanizması oluştururlar (66).

5-Glutasyon redüktaz ve Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz: Antioksidan savunmanın etkinliğinin sürdürülebilmesi için oksitlenmiş glutasyonun tekrar indirgenmiş şekle dönüşmesi gerekir. Glutasyon redüktaz NADPH varlığında oksitlenmiş glutasyonun indirgenme reaksiyonunu katalizler. Bu oksido redüksiyon enziminin koenzimi NADPH, prostetik grubu ise flavin adenin dinükleotiddir (FAD). Sitozol ve mitokondride lokalizedir. GSH-Red bir flavin enzim olup FAD ile aktive edilir.



Oluşan NADP⁺'nın tekrar NADPH'a dönüşebilmesi için glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimine gerek duyulur. Şelat yapıcı ajanlar ve steroid hormonları glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederler (64,66).

TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOĞUM BAKIYI MERKEZİ

6-Katalaz: Hidrojen peroksite indirgenmesini katalizler. Ancak katalaz hidrojen peroksite üretildiği tüm hücrel komponentlerde bulunmaz, bu nedenle radikallere karşı korumada ikincil derecede önemi olduğu kabul edilir ve % 20 oranında sitoplazma ve % 80 oranında peroksizomlarda lokalizedir. Katalazın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit, metil hidroperoksitleri, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipit hidroperoksitlerine ise etki etmez (62,64,66).

Nonenzimatik Antioksidanlar

1- E Vitamini: Tüm hücrel membranlarda bulunur ve lipit peroksidasyonuna karşı koruyucudur. Singlet oksijenin kuvvetli bir tutucusudur. Ayrıca hidroksil radikali, peroksi radikali ve süperoksitlerle direkt olarak reaksiyona girebilir. Önemli bir endojen ve eksojen antioksidan olarak hücre membranı bütünlüğünün korunması α -tokoferolün başlıca görevlerinden biridir (61,63,67).

2- β -Karoten: A vitamini ön maddesi olan beta karoten etkili bir singlet oksijen ve radikal tutucu antioksidandır. Beta karoten çok etkin olarak triklorometilperoksil radikallerini indirger ve hücrel membranlarda bulunur (64,71).

3-C Vitamini: Biyolojik ortamların çoğunda askorbat olarak bulunan C vitamini hücre dışı sıvıların en önemli antioksidanıdır. Askorbat etkili olarak H_2O_2 , hipoklorit, süperoksit, hidroksil ve peroksil radikallerini ve singlet oksijeni tutar. C vitamini fizyolojik ve yüksek konsantrasyonlarda antioksidan etkilidir. Düşük konsantrasyonlarda ise Na^+K^+ -ATPase aktivitesini azaltır, membran fosfolipid yapısını değiştirerek lipit peroksidasyonunu arttırır. Bu şekilde C vitamini doza bağımlı olarak paradoksal etki gösterir. Geçici metallerin varlığında serbest radikallerin üretimini de provoke edebilir (64,71).

4-Diğer Nonenzimatik Endojen Antioksidanlar: Bazı durumlarda albumin, ürik asit, sistin, bilirubin, serüloplazmin, transferrin, ferritin, kreatinin, laktoferrin ve katekol östrojenler gibi ufak moleküller de serbest radikallere karşı koruyucu rol oynarlar (67).

Eksojen Antioksidanlar

1-Besinlerdeki doğal antioksidanlar: Vitamin A, C, E ve beta karoten

2-Besinlere eklenen antioksidanlar

3-Diğer antioksidanlar (Farmakolojik): Çok sayıda ilaç ve kimyasal madde serbest radikallerle oluşan hasarları azaltmak için ya da engel olmak için kullanılmaktadır. Deneysel olarak değişik sitoprotektif etkileri gösterilmiş birçok antioksidan vardır. Bunlar E vitamini, propranolol, kalsiyum kanal blokerleri, kaptopril, trimetazidine, α -Lipoik asid gibi maddelerdir. Günümüzde bu ajanlardan hangisinin klinikte daha yararlı olduğuna dair belirli bir konsensus yoktur (63,64,67,72,73).

C. OCTREOTİDE

Octreotide, somatostatinin sentetik bir analogudur. Bir nöropeptit olan somatostatin pituitar gland, barsak, pankreas ve santral sinir sisteminde bir çok hormon ve transmitterin sekresyonunu engelleyerek bunların spesifik hedef hücre etkilerini engeller (74,75). Ayrıca bir çok hücrenin kültür ortamında proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (65,74). Somatostatin analogları, özellikle octreotide metastatik karsinoid ve vazoaktif intestinal peptit salgılayan tümörlerin (VIPomalar), pankreatik tümörler, gastrinoma, sekretuar diare ve akromegali yanında oesofagus kanamaları, meme kanseri, Cushing sendromu, insulinoma, barsak fistülleri, dumping sendromu ve Zollinger-Ellison sendromunun semptomlarının kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır. Başlıca etkileri olarak serotonin salgısının ve gastrin, vazoaktif intestinal peptit, insulin, glukagon, motilin ve pankreatik polipeptit sekresyonunun inhibisyonudur. Akromegalide growth hormon ve insulin benzeri growth faktör düzeylerini azaltır.

Somatostatin ve derivelerinin hayvan modellerinde çeşitli travma ve stresler sonucu oluşan hücre hasarına karşı organ ve dokuları koruduğu gösterilmiştir (74,76)

Octreotide doğal somatostatinin sentetik bir türevidir. Bazı hücresel growth faktörleri inhibe ettiği (77-81), deneysel çalışmalarda hipoksik iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir (74,82,83). Ayrıca, antiödem ve antiinflamatuvar etkileri rapor edilmiştir (84,85).

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

IV.1. Çalışma Düzeni

Çalışma ortalama ağırlıkları 490-655 gram olan toplam 21 adet erkek pigmente Guinea pig ile gerçekleştirildi. Hayvanlar her grupta 7 hayvan olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar,

a. Kontrol grubu: Üreteral obstrüksiyon uygulaması yapılmayan ve normal saline uygulanan grup.

b. Obstrüksiyon grubu: Tek taraflı üreteral obstrüksiyon oluşturulan ve serum fizyolojik uygulanan grup.

c. Octreotide grubu: Tek taraflı üreteral obstrüksiyon ve octreotide uygulanan grup.

Obstrüksiyon ve octreotide gruplarında hayvanlara intramüsküler 50 mg/kg ketamine HCl ve 5 mg/kg xylazine HCl ile anestezi uygulandı. Midline laparotomi ile sol üreter serbestleştirilip üreteropelvik bileşkeye iki adet 4/0 ipek ile ligasyon oluşturuldu. Daha sonra batın kapatıldı. Kontrol ve obstrüksiyon gruplarına 3 cc serum fizyolojik, octreotide grubuna 3 cc serum fizyolojik içerisinde octreotide günde iki kez 25 µg/kg (toplam 50 µg /gün) intraperitoneal yol kullanılarak 7 gün süreyle uygulandı. Bu süre sonunda aynı anestezi yöntemi uygulanarak batın açıldı ve börekler alınarak hayvanlar intrakardiyak 50 mg/kg thiopental Na uygulanarak öldürüldü. Böbrekler hilustan bistüri yardımı ile iki eşit parçaya ayrıldı. Parçalardan birer tanesi histolojik inceleme amacı ile % 10'luk formaldehit içerisinde kondu. Diğer parçalar biyokimyasal incelemeler amacı ile -80°C'de saklandı. Biyokimyasal incelemelerde doku MDA, GPx, SOD ve katalaz düzeyleri araştırıldı. Patolojik olarak ise hematoksilen eozin ve Masson trichrom boyaları kullanılarak renal interstisiyel ve glomerüler değişiklikler araştırıldı.

IV.2. Biyokimyasal Doku İncelemeleri

MDA: Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA tayini Yagi'den (86) modifiye edilen bir yöntemle spektrofotometrik olarak Shimadzu UV-1201 spektrofotometresi kullanılarak yapıldı.

SOD: Superoksit dismutaz aktivitesi Sun ve ark. (87) metoduna göre tayin edildi. Bu metot ile SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile

üretileen superoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına göre oluşan superoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli formasyon oluşur.

GPx aktivitesi Paglia ve ark., (88) katalaz aktivitesi Aebi (89) metodlarına göre yapıldı.

IV.3. Patolojik Değerlendirme

İnterstisiyel İnflamasyon: İnterstisiyel inflamasyon interstisiyel alanda oluşan lökosit infiltrasyonu değerlendirilerek yapıldı. Buna göre infiltrasyon, bir alandaki lökosit sayısına göre tablodaki gibi derecelendirildi.

Tablo 5. Histopatolojik değerlendirilmede hücreyel infiltrasyon skorlaması

Grade	Düzel	Lökosit Sayısı
0	yok	yok
1	hafif	<5
2	Orta	5-10
3	Şiddetli	>10

İnterstisiyel Fibrozis: İnterstisiyel fibrozisin değerlendirilmesinde de benzer olarak interstisiyel alanda Masson trichrom boyası ile saptanan fibrozisin şiddetine göre grade 0 (yok), grade 1 (eser), grade 2 (hafif), grade 3 (orta), grade 4 (şiddetli) şeklinde değerlendirme yapıldı.

Tubuler atrofi için ise atrofının şiddetine göre yok, hafif, orta ve şiddetli şeklinde 4 kategoride inceleme yapıldı.

Ayrıca glomerüler yapıda oluşan değişiklikler de yok, hafif, orta ve şiddetli şeklinde kaydedildi.

IV.4. İstatistiksel Analiz

Gruplardaki verilerin ortalamaları alındı. Sonuçlar ortalama± standart sapma olarak kaydedildi. Gruplarda MDA, SOD, GPx ve katalaz düzeyleri arasındaki farklılıklar için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Patolojik değişikliklerin araştırılması için gruplara Kruskal-Wallis metodu uygulanarak farklılıklar araştırıldı. Farklılıklar saptandığında $P < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi Anlamlı farklılığın bulunması halinde hangi gruplar arasında anlamlı farklılığın bulunduğunun saptanması için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi kullanıldı. Bu incelemelerde anlamlılık düzeyi olarak $p' < 0.03$ düzeyi alındı.

V. BULGULAR

V.1. Biyokimyasal İnceleme Sonuçları

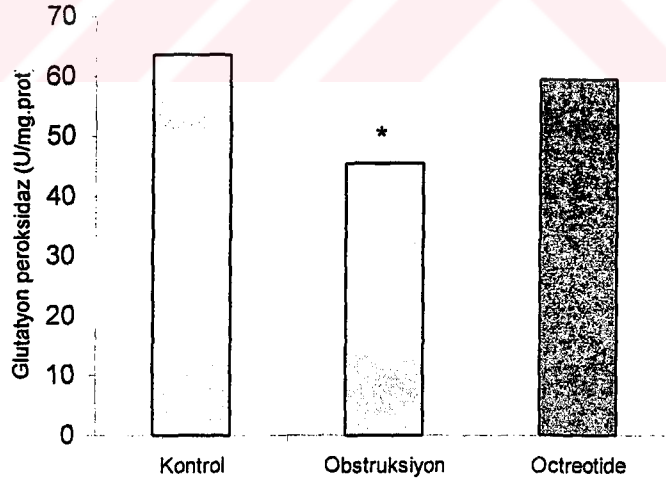
Glutasyon Peroksidaz: Kontrol, obstrüksiyon ve octreotide gruplarında GPx düzeyleri ve gruplar arası farklılıklar tablo 6'da gösterilmiştir.

Octreotide grubu ortalama doku GPx düzeyi kontrol grubuna daha düşük bulunmasına rağmen ortalamalar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Ancak obstrüksiyon grubu GPx düzeyleri, gerek kontrol gerekse octreotide gruplarına göre belirgin olarak azalmış olarak bulundu ($p<0.0001$, $p<0.0001$, tablo 6, şekil 1).

Tablo 6. Gruplarda Oksidatif Stres Parametreleri

Gruplar	MDA	KATALAZ	SOD	GPx
Kontrol	14,75±1,66	4,34±0,24	5,54±0,26	63,62±4,22
Obstrüksiyon	21,86±1,06*	2,18±0,49*	3,92±0,45*	45,57±2,99*
Octreotide	16,51±1,23	3,44±0,64†	5,14±0,28†	59,54±2,63

MDA: Malondialdehit (nmol/gr.wet tissue) , SOD: Superoksit dismutaz (U/mg.protein), GPx: Glutasyon peroksidad (U/mg. Protein). * : $p<0.0001$ Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide, † : $p<0.05$ Octreotide x Kontrol

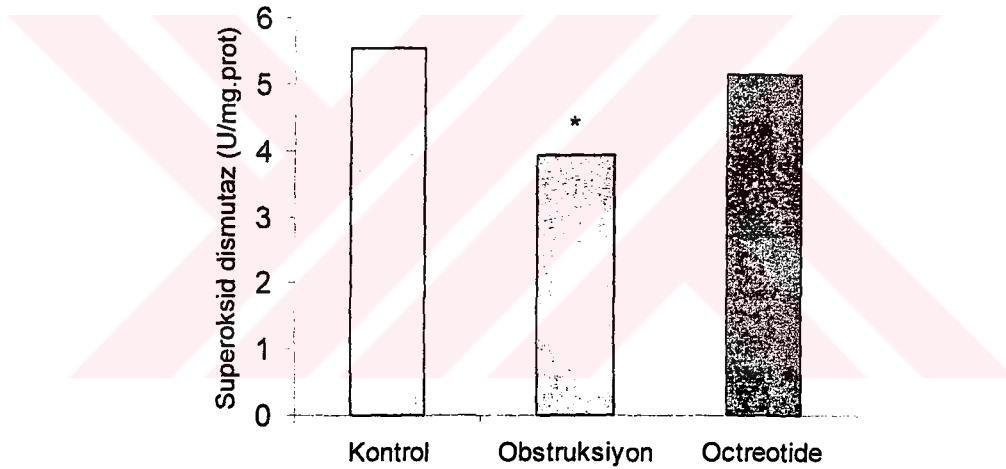


Şekil 1. Gruplarda doku glutasyon peroksidad enzim düzeyleri. * : $p<0.0001$ Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide

Katalaz: Doku katalaz düzeyleri obstrüksiyon grubunda kontrol ve octreotide gruplarına göre belirgin olarak düşük bulundu ($p<0.0001$, $p<0.0001$). Katalaz düzeyleri ile ilgili olarak octreotide grubu ile obstrüksiyon

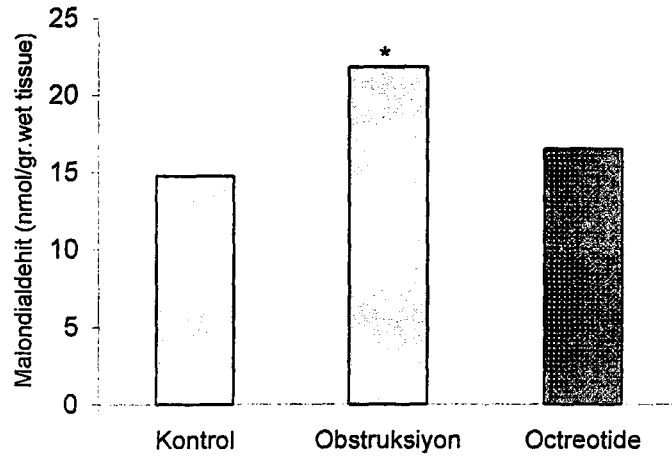
grubu arasında ileri derecede anlamlı farklılık bulunur iken ($p<0.0001$) octreotide grubu ile kontrol grubu arasında da daha düşük düzeyde oylasına rağmen istatistiki anlamlı farklılık bulunmakta idi ($p<0.05$). Buna göre octreotide grubunda kontrol grubuna göre yüksek olan düzeyler kontrol grubunun değerlerine ulaşamamış olarak saptandı. (Tablo 6).

Superoksit Dismutaz: Grupların ortalama SOD düzeyleri incelendiğinde GPx düzeylerine benzer olarak octreotide grubu ortalama doku SOD düzeyi kontrol grubuna daha düşük bulunmasına rağmen ortalamalar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Ancak obstrüksiyon grubu SOD düzeyleri, gerek kontrol gerekse octreotide gruplarına göre belirgin olarak azalmış olarak bulundu ($p<0.0001$, $p<0.0001$, tablo 6, şekil 2).



Şekil 2. Gruplarda doku süperoksit dismutaz enzim düzeyleri. * : $p<0.0001$ Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide

Malondialdehit: Lipit peroksidasyonunun inderkt bir göstergesi olan doku MDA düzeyleri incelendiğinde ise, Kontrol grubunun MDA düzeyleri octreotide grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen aralarında istatistiki anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Ancak obstrüksiyon grubunun ortalama doku MDA düzeyleri oldukça yüksek olup kontrol ve octreotide gruplarının ortalama MDA düzeyleri ile arasında belirgin farklılık vardı ($p<0.0001$, $p<0.0001$, tablo 6, şekil 3).



Şekil 3. Gruplarda doku malondialdehit düzeyleri. * : $p<0.0001$ Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide

V.2. Histopatolojik incelemeler

Her parametre için gruplar arası farkı test etmek için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yapılan analizlerde interstisiyel fibrozis, tubuler atrofi, inflamasyon ve glomerüler değişiklik parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptandı (her biri için $p<0.0001$). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu anlamak için Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney-U testi yapıldı.

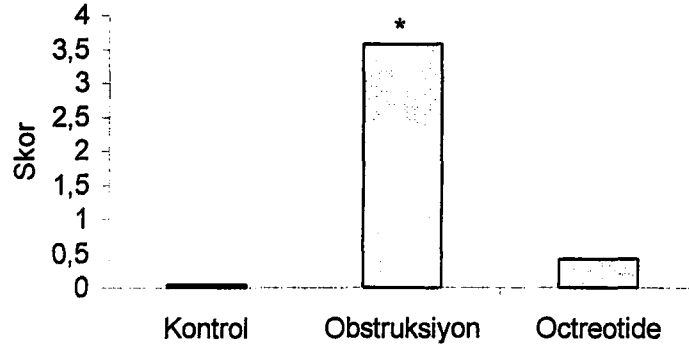
İnterstisiyel Fibrozis: Masson trichrom ile boyanan preparatlarda boyanmanın şiddetine göre fibrozis incelendiğinde kontrol grubunda skor sıfır olup octreotide grubunda eser olarak saptandı. Ancak obstrüksiyon grubunda belirgin fibrotik değişiklikler vardı (şekil 6, şekil 7, şekil 8).

İstatistiki olarak ta kontrol grubu ile octreotide grubu ortalama skorları arasında farklılık yoktu ($p>0.05$). Ancak obstrüksiyon grubunda gerek kontrol gerekse octreotide gruplarına göre belirgin olarak artmış fibrotik değişiklikler saptandı ($p<0.0001$, $p<0.0001$, tablo 7, şekil 4).

Tablo 7. Gruplarda histopatolojik değişiklikler

Gruplar	İnterstisiyel Fibrozis‡	Inflamasyon‡	Tubuler Atrofi‡	Glomerüler Değişiklikler‡
Kontrol	0	0	0.14±0.03	0
Obstrüksiyon	3.57±0.53*	3.45±0.42*	2.71±0.49*	1.47±0.53*
Octreotide	0.43±0.52	0.56±0.44	0.41±0.25	0.21±0.19†

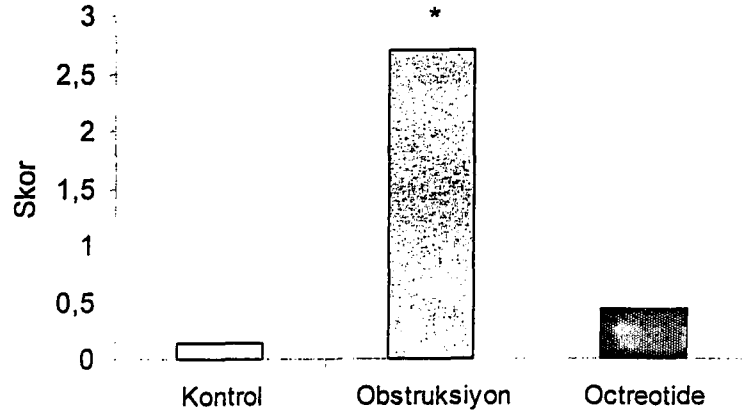
‡ : $p<0.001$, * : $p<0.001$, obstrüksiyon X kontrol ve octreotide, † : $p<0.005$, octreotide X obstrüksiyon



Şekil 4. Gruplarda histopatolojik olarak saptanan interstisyel fibrosis skorları. * : $p < 0.001$ Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide

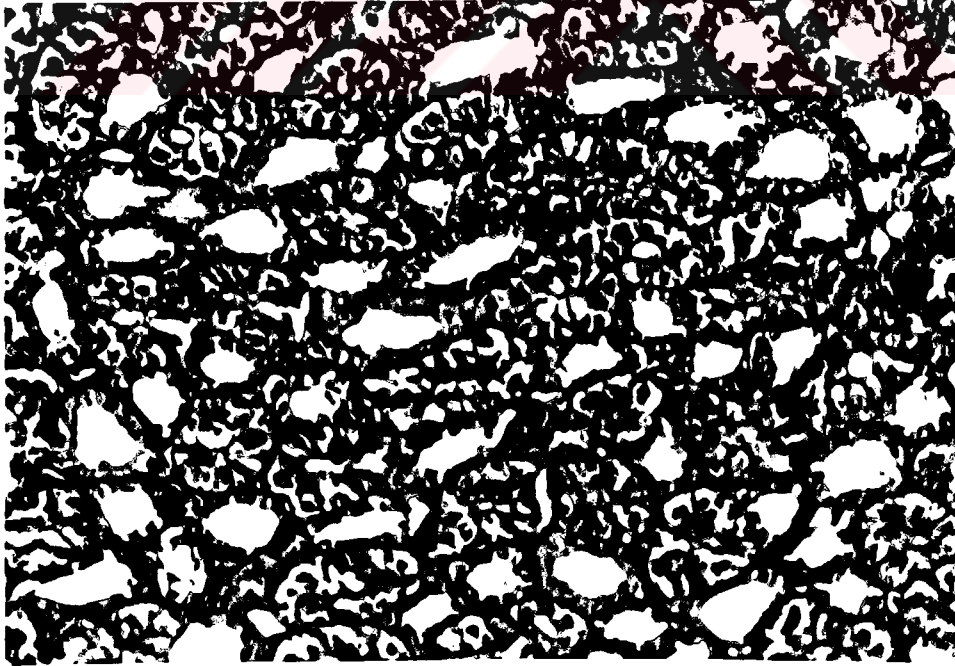
Inflamasyon: İnterstisyel alandaki lökosit infiltrasyonu gruplara göre incelendi. Kontrol grubunda hiçbir alanda lökosit izlenmedi. Octreotide grubunda minimal lökosit infiltrasyonu izlenirken obstrüksiyon grubunda belirgin lökosit infiltrasyonu vardı. Gruplar karşılaştırıldığında obstrüksiyon grubunda kontrol ve octreotide gruplarına göre belirgin lökosit infiltrasyonu görülmüştür ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Kontrol grubuna göre octreotide grubunda artmış olarak saptanan infiltrasyon skoru, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$, tablo 7).

Tubuler Atrofi: Obstrüktif üropatide en fazla etkilenen glomerül yapılarından olan tubuluslar incelendiğinde bazı minimal değişiklikler dışında kontrol grubunda tamamen normal tubuler yapılar mevcut idi. Octreotide grubunda atrofik bazı değişiklikler saptanmakla birlikte kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$, şekil 6, şekil 7, şekil 8). Obstrüksiyon grubunda belirgin atrofik değişiklikler mevcut olup atrofik skorları kontrol ve octreotide gruplarına göre belirgin farklılık gösteriyordu ($p > 0.001$, $p > 0.001$, tablo 7).

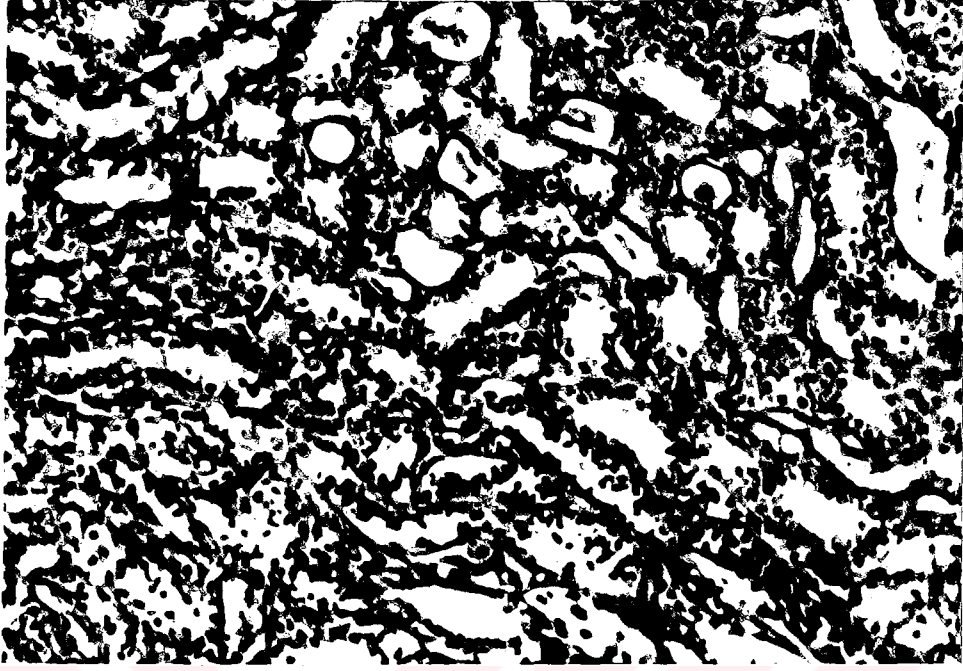


Şekil 5. Gruplarda histopatolojik olarak saptanan tubuler atrofi skorları. * : $p < 0.001$ Obstrüksiyon x Kontrol ve Octreotide

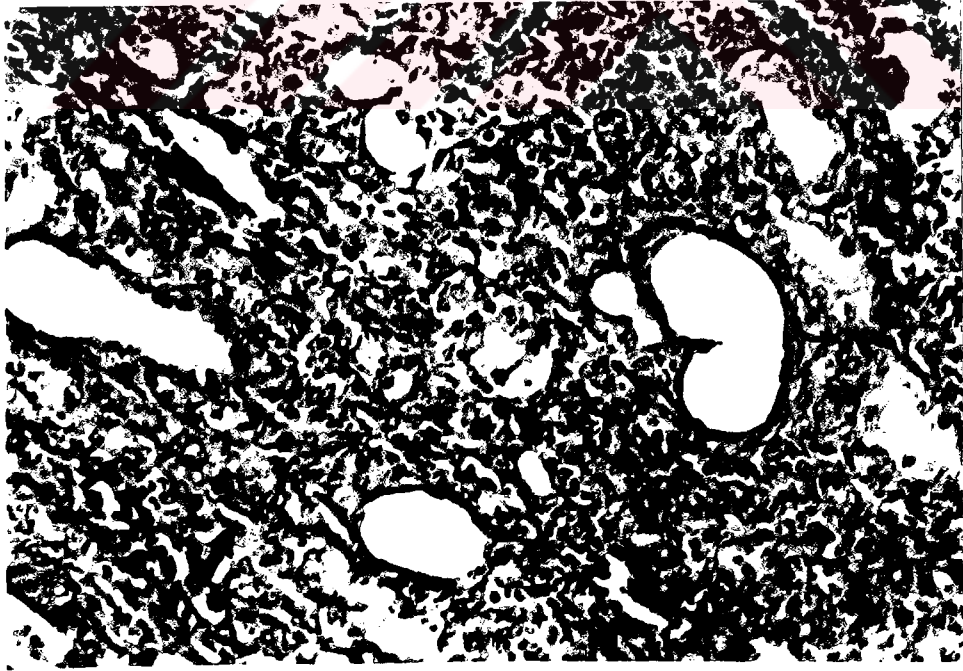
Glomerüler Değişiklikler: Kontrol grubunda glomerüller herhangi bir patoloji saptanamadı. Octreotide, obstrüksiyon ve kontrol gruplarında, incelenen parametreler arasında anlamlı farklılık izlenmedi (her bir grup için $p > 0.05$). Her üç grupta glomerüller değişikliği olmadığı kabul edildi (tablo 7).



Şekil 6. Normal böbrekte interstisyum ve tubuluslar. Masson-trichrom x200



Şekil 7. Interstisyumda hafif bağ dokusu artımı (ok) ve seyrek iltihabi infiltrasyon.
Masson-trichrom x200



Şekil 8. Interstisyumda yoğun fibröz doku artımı (kısık ok) ve tubullerde atrofi (uzun ok)
Masson-trichrom x200.

VII. TARTIŞMA

Obstruktif nefropati özellikle çocukluk çağında olmak üzere tüm yaş gruplarında görülebilen en önemli son dönem böbrek yetmezliği nedenlerinden biridir. Hastalığın özelliği potansiyel olarak tedavi edilebilir olmasıdır. Gelişen radyolojik ve laboratuvar tanı yöntemleri sayesinde erken tanı oranının artması ile erken tedavi edilmekle birlikte, sinsi seyreden kronik hastalıklara bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişimi önemini hala korumaktadır. Akut veya kronik obstrüksiyonlarda tanı konulduktan sonra tedaviye kadar geçen süreçte böbrek fonksiyonlarının korunması amacı ile çeşitli medikal tedavi yöntemleri uygulanarak renal hasarın en aza indirilmesine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar obstruktif nefropati patogenezinde rol oynayan biyokimyasal, moleküler ve hücrenel faktörlere yöneliktir.

Kronik üreteral obstrüksiyon sonucu ortaya çıkan en önemli histopatolojik bulgu, progresif renal tubuler atrofi ve interstisiyel fibrozistir (55). İnterstisiyel fibrozis gelişiminde bir çok faktör suçlanmakla birlikte en çok üzerinde çalışılan Anjiyotensin II, TGF- β 1 gibi fibrojenik faktörlerin aktivasyonu ve apoptozistir. Renal dokuda serbest oksijen radikal üretiminde ki artışın patojenezine etkileri son zamanlarda önem kazanmıştır. Serbest oksijen radikallerinin direkt etkisi ve serbest oksijen radikali üretimini artıran çeşitli patolojiler üzerinde durulmaktadır (7,44,59,90). Antioksidan veya serbest oksijen radikal yakalayıcısı çeşitli maddelerin uygulanması ile üreteral obstrüksiyonlarda serbest oksijen radikal düzeylerinin azaltılarak renal fonksiyonların korunduğu gösterilmiştir (44). Serbest oksijen radikalleri bir çok organ ve dokuda hasar oluşturma yeteneğine sahip metabolik olaylar sonucu ortaya çıkan maddeler olup, organ ve doku sistemlerinde yapım ve yıkımları belirli bir dengede bulunur. Düzeylerinin artışı durumunda inflamasyon, hücre infiltrasyonu, fibrojenik aktivitenin uyarılmasında ve apoptozisin başlamasında önemli rol oynarlar (91). Bir dokuda oksidatif hasarın oluşabilmesi için serbest oksijen radikali üretiminin antioksidan sistem kapasitesini geçmesi ve serbest radikallerin ortamda artmış olmaları gerekmektedir. Antioksidan sistem daha çok enzimlerden oluşur ve SOD, GPx ve katalaz gibi enzimleri içerir. Bu enzimler çeşitli yapılarıdaki serbest

radikaller ile etkileşerek onları detoksifiye eder ve dokuları oksidatif hasardan korur. Çeşitli patolojiler sonucu serbest oksijen radikal üretimi artışı ile antioksidan sistem arasındaki denge bozulduğunda doku hasarı oluşur. Bu durumda serbest oksijen radikal üretimi artışı ve/veya antioksidan sistem aktivitesinde azalma söz konusudur.

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre unilateral üreteral obstrüksiyonda oksidatif hasar oluşumunu engelleyen renal antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin azalma, oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyonunun indirekt göstergesi olan MDA düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır. Antioksidan enzim aktivitelerindeki azalma sonucu antioksidan sistem yetersizliği oluşmakta antioksidan-oksidan sistemler arası denge bozularak serbest radikallerin doku düzeyi yükselerek MDA düzeyleri de artmaktadır. Çalışmalarda hidronefrotik böbreklerde normalin 14 katına kadar ulaşan hidrojen peroksit düzeyleri bildirilmiştir (46).

Unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturulan hayvanlarda octreotide uygulaması ile antioksidan enzim aktiviteleri artış sağlanarak serbest radikal yıkımının artırılması ile oksidatif stresin azaltılması ve bunun sonucu doku hasarının engellenebileceği düşünülerek çalışma planlandı. Antiinflamatuvar, antiödem, antioksidan, antiproliferatif ve antifibrotik etkileri olduğu bildirilen octreotide'nin, böbrek dokusunda serbest oksijen radikal üretimi ve antioksidan sistem aktivitesi üzerine etkileri araştırıldı. Çalışma sonucunda elde edilen ana bulgular; unilateral üreteral obstrüksiyon sonucu renal antioksidan enzim aktivitelerinde azalma ve octreotide uygulaması ile enzim aktivitelerindeki azalmanın engellenerek histopatolojik inceleme sonuçlarının da desteği ile dokunun korunduğunun gösterilmesidir.

Kronik patolojilerde ortaya çıkan interstisiyel fibrozis ve tubuler atrofinin gelişiminde apoptosisin önemli rol oynadığı, renin anjiyotensin aldoosteron sisteminin regüle ettiği TGF- β 1 aktivitesinin apoptosisi uyardığı bildirilip oksidatif stresin apoptosiz için direkt bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir (55,91). Ayrıca, antioksidan ilaç kullanımı ile histopatolojik değişikliklerin engellendiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (7,12,44,56,57,92).

Renal interstisiyel fibrozis, unilateral üreteral obstrüksiyonun en sık görülen histopatolojik bulgusudur (54). Üreteral obstrüksiyon sonucu renal hemodinamik değişiklikler görülse de, fibrozis gelişiminde hücresel ve

moleküler mekanizmalar ön plandadır (1,2). Üreterlerin ligasyonu ile oluşan tansiyon stresi, hipoksiye bağlı renal plazma akımında yavaşlama, fibrojenik sitokinlerin artışı (TGF- β 1, monosit kemoaktrantant protein, osteopontin v.s) ve hücresel inflamasyon ile hasar oluşurken aynı zamanda in vitro redoks dengesinde bozulmalar ortaya çıkar (54). Serbest oksijen radikal üretimindeki artışın, redoks dengesinin bozulması, hücre proliferasyonunun uyarılması, apoptozis, ekstrasellüler matriks genişlemesi gibi durumlarda da önemli rol oynadığı düşünülmektedir (55).

Parsiyel veya komplet obstrüksiyonların olduğu ilk andan itibaren böbreklerde hemodinamik ve patofizyolojik değişiklikler ortaya çıkmakta, erken tedavi uygulanan olgularda fizyolojik koşullar hızla sağlanabilmektedir. Kronikleşme durumunda ise başta interstisiyel değişiklikler olmak üzere tubuler ve glomerüler hasar ile son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (58). Bu nedenle erken tanı ve obstrüksiyonun hızla düzeltilmesi ile obstrüksiyon giderilene kadar dokunun korunması önem kazanmaktadır. İnterstisiyel değişikliklerin oluşmasında obstrüksiyonun başlangıcından itibaren oluşan inflamasyon, fibrojenik faktörlerin aktivitelerinde artış, prostaglandinler, vazoaktif faktörler yanında, artmış serbest oksijen radikali üretimi ve antioksidan sistem yetersizlikleri önemlidir.

Oksidatif stres parametreleri açısından çalışmada elde edilen bulgular unilateral üreteral obstrüksiyonda böbrek dokusunda oksidatif stresin arttırdığını göstermiştir. Obstruktif nefropatide oksidatif stresin arttığı, bu artışın özellikle böbrek dokusu kortikal hücrelerinde görüldüğü ileri sürülmüştür (46,50,58). Antioksidan maddelerin kullanılması ile kronik ve akut obstruktif hasarlarda azalma olduğu gösterilmiştir (24,41,50). Altta yatan mekanizmalar açıklandıkça yeni tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Renal hasarın başlamasında serbest oksijen radikalleri ve lokal growth faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmüş, oksidasyon ürünlerinin in vitro olarak oluşturduğu sitotoksisitenin in vivo oluşan hasara benzediği ve stres altındaki böbrekte apoptozisin arttığı gösterilmiştir (58). Sharma ve ark. (93) oksidasyon ürünlerinin mezangial hücre kültürlerinde apoptozisi arttırdığını, özellikle lipid peroksidasyonunun bu artıştan sorumlu olduğunu ve böbrekte MDA düzeyi artışı ile apoptozisin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Apoptozis aslında dokunun korunması ile ilgili bir mekanizma olup tamir sürecinde belirgin

olarak artar. Apoptosis özellikle tubulointerstisyel patolojilerde önemli olup, stres durumuna göre artmakta veya azalmaktadır.

Oksidatif stres altındaki obstrükte böbrekte TGF- β 1 ve MDA yapımının arttığı gösterilmiştir (4,92). Oksidasyon ürünlerinden özellikle okside lipitlerin aterosklerozis ve mikrovasküler kalp hastalığının patojenezinde rolleri vardır. Düşük doz α -tokoferol'un hipertansif hastalarda oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (94). Unilateral üreteral obstrüksiyonun lipit peroksidasyonunu arttırarak TGF- β 1 düzeyleri ile apoptozisi arttırdığı bunun sonucu olarak sitotoksik aktivitenin arttığı, glomerüler ve interstisyel değişikliklerin oluştuğu bildirilmiş olup bu değişikliklerin ateroskleroz gelişimindeki sürece benzediği ileri sürülmüştür (58,60). Saborio ve ark. (57). α -tokoferol ile üreteral obstrüksiyonda oksidatif stresin azaltılarak renal mezangial hücrelerde oksidasyonu ve bunun sitotoksik etkilerini azalttığını saptamışlardır.

Serbest oksijen radikal düzeylerinin artışı ile unilateral üreteral obstrüksiyonda gelişen patolojiler arasında ilişki vardır (46,92). Unilateral üreteral obstrüksiyonda özellikle renal kortekste artmış olan lipit peroksidasyonu, renal kan akımını etkileyerek renal metabolizmanın bozulmasına ve tubuler hasara yol açarak hasarlı böbrekte mononükleer hücre infiltrasyonunun başlamasına neden olmaktadır (44,95). Oksidasyon ürünlerinin makrofajlar için kemotaktik faktör gibi davrandığı bilinmektedir (56,96). Unilateral üreteral obstrüksiyonda da oksidatif stres artışı, renal ve plazma MDA, fibrojenik sitokinler ve TGF- β 1 düzeylerinde artışa neden olmaktadır (92).

Obstrüksiyon uygulanan böbreklerin histopatolojik incelemelerinde oksidatif stres parametrelerinde görülen değişikliklere paralel olarak kontrol grubuna göre ileri derecede interstisyel inflamasyon, fibrozis ve infiltrasyon gözlemlendi. Octreotide uygulanan grupta ise oksidatif stres parametrelerinde obstrüksiyon grubuna göre belirgin iyileşmeler izlenmiştir. GPx, SOD ve katalaz enzim düzeyleri belirgin olarak yüksek, MDA düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulundu. Bu değerler kontrol grubu değerleri ile farklılık göstermiyordu. Kontrol grubu ile octreotide grubu interstisyel inflamasyon, infiltrasyon ve fibrozis skorları arasında farklılık saptanmadı. Her iki grubun incelenen tüm parametreleri ile obstrüksiyon grubu parametreleri arasında ise belirgin farklılıklar izlendi. Bu sonuçlar octreotide'in unilateral üreteral

obstrüksiyonda oluşan oksidatif hasara karşı dokuyu biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler ışığında koruduğunu göstermiştir.

Octreotide bir somatostatin analogu olup antiproliferatif, antiiskemik, antioksidan, antifibrotik, antiödem ve antifibrojenik özellikleri olduğuna dair bir çok çalışma mevcuttur (83,97-99). Progressif üreteral obstrüksiyonlarda tubulointerstisiyel alanda özellikle monosit infiltrasyonu gözlenir (100). İlk 24 saatte ise lökosit infiltrasyonunun en önemli elemanı makrofajlardır (89). Diğer önemli popülasyon supressör sitotoksik T lenfositlerdir (22). Makrofajlar interstisiyel fibrozisin en önemli mediatörleridir ve proteolitik enzimler (elastaz, kollajenaz), serbest oksijen radikalleri, siklooksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri, platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), koagülasyon faktörlerini salgılar (101). Lökosit infiltrasyonunun obstruktif nefropati patogeneğinde önemli rolü vardır. Vazokonstriksiyon oluşturan faktörler ile birlikte interstisiyel fibrozisin gelişimine katkıda bulunurlar. İnterstisiyel fibrozis gelişiminde renin anjiotensin aldesteron sisteminin de etkisi vardır. Özellikle A II'nin etkisi ile tromboksan A₂ ve growth faktör salınımında artış sonucu ekstrasellüler matriks sentezi artar. Anjiotensin reseptör antagonistlerinin bu durumu engellediği gösterilmiştir (24). Obstrüksiyon oluşturulan böbrekte TGF- β 1, platelet derived growth faktör (PDGF), epidermal growth faktör (EGF), ve insulin like growth faktör-1 (IGF-1) gibi sitokinler fibrotik ve sklerotik etkilerden sorumludurlar (100,101). PDGF interstisiyel alanda fibroblastları aktive eder. Bir sitokin olan TGF- β 1 ekstrasellüler matriks sentezini uyarır, makrofajların infiltrasyonunu artırır, metalloproteinaz inhibisyonu yaparak kollajen birikimini sağlar. EGF ve IGF-1'de benzer olaylarda mediatör olarak görev alır (102,103). Octreotide, interstisiyel fibrozis gelişimine yönelik hemen bütün mekanizmalar üzerine direkt veya indirekt etki yaparak interstisiyel fibrozis gelişimini yavaşlatmaktadır (30,83,97-99,104-108).

Octreotide'in antioksidan özelliğinin, içerdiği bir çift serbest SH grubunun serbest radikal tutucu etkisi ile olduğu, ayrıca diğer serbest radikal tutucu sistemleri de aktive ettiği iddia edilmiştir (83). Octreotide'in lökosit fonksiyonlarına direkt inhibitör etkilerinin olduğu, monositlerden superoksit anyon salınımını azalttığı, serbest oksijen radikal metabolizmasına regülatuar etkilerinin olduğu ve nötrofillerden enzim salınımı ile degranülasyonunu

potent olarak inhibe ederek, hücre koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (99). Çalışma sonucunda elde edilen oksidatif strese azalma ve histopatolojik düzelme gibi sonuçlar octreotide'in antioksidan ve sitoprotektif etkileri ile unilateral üreteral obstrüksiyonda doku hasarını azaltıcı özellikleri olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmada octreotide uygulanan grubun interstisiyel fibrozis skoru obstrüksiyon grubuna göre belirgin olarak düşük bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik gösteriyordu. Obstruktif nefropati patogenezinde growth faktörler ve sitokinler önemli rol oynarlar. Yapılan çalışmalarda octreotide'in bir çok growth faktörün etkilerini azaltıcı yönde etki ettiği gösterilmiştir. Makrofaj ve monositlerden salınan tümör nekroz faktör α (TNF α), insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1), İnterlökin-1, 6, 8 salınımını ve TGF- β 1, PDGF gibi sitokinlerin hücresel etkilerini inhibe ederek antiproliferatif, antifibrotik ve antianjojenik etki gösterir. Obstruktif nefropatide en önemli histopatolojik görünüm olan interstisiyel fibrozis gelişiminde de benzer faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (2,4,25,47,55,100). Octreotide grubunda interstisiyel fibrozis gelişiminin daha az olmasına, octreotide'in antifibrotik etkisinin rolü olduğu düşünüldü. Obstruktif nefropatiye bağlı interstisiyel fibrozis gelişiminde etkili olan en önemli sitokin TGF- β 1'dir (2,25). Bir çok growth faktör ve sitokin hücre üzerine transformasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi etkilerini gösterirken, hücrede protein-trozin fosforilasyonu yolunu kullanırlar. Bu regülasyon esnasında özellikle protein kinaz ve protein trozin fosfokinaz enzimleri önemli rol oynarlar. IGF-1, EGF ve PDGF trozin kinaz aktivitesi gösterir. Trozin kinaz enziminin aktivasyonu mitojenezi uyarır. Spesifik trozin fosfataz ile defosforilasyonu sonucu growth faktörlerin reseptörleri inhibe olmaktadır. Octreotide'in hücresel düzeyde en önemli etkisi protein trozin fosfatazı aktive etmesidir. Bu şekilde protein trozin fosfataz enzim aktivasyonu ile oluşturulan defosforilasyonda artış, başta TGF- β 1 olmak üzere bir çok sitokin ve growth faktörün reseptör düzeyinde etkilerini engellemektedir (80). Octreotide'in TGF- β 1 üzerine inhibe edici etkisi ve TGF- β 1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (80,109). Çalışmada da fibrozisin engellenmesinde octreotide'in, TGF- β 1 üzerine olduğu düşünülen bu etkilerinin önemli rol oynadığı düşünülmüştür.

Obstruktif nefropatide obstrüksiyon ile birlikte growth faktörlerin düzeyleri yanında, serbest oksijen radikallerinin renal düzeylerinde de artış ile oluşan oksidatif stresin, ortama makrofaj, monosit ve fibroblastların göçünü sağlayarak renal inflamasyon ve infiltrasyonu artırdığı bilinmektedir. Aktive monosit ve makrofajlardan fibrojenik sitokin ve growth faktörlerin yanında kemotaktik faktörler ve serbest oksijen radikallerinin salınımı da artmaktadır. Bu şekilde oluşan inflamasyona polimorf çekirdekli lökositlerde (PMNL) katılırlar. Monosit ve makrofajların yanında PMNL'ler tarafından ortama salınan serbest oksijen radikalleri de renal oksidatif stresi artırır. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin sitokin ve growth faktör düzeylerini artırıcı etkileri de bilinmektedir. Octreotide'in direkt olarak monositlerden superoksit salınımını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca PMNL infiltrasyonunu direkt olarak azalttığı böylece bu hücrelerin ortama serbest radikal salmalarını dolaylı olarak azalttığı bildirilmiştir (74,76,82,83,99).

Çalışma sonuçlarına göre doku MDA düzeyleri azalırken antioksidan enzim aktivitelerinde artış yanında histopatolojik parametrelerdeki iyileşmeler, octreotide'in dokuyu oksidatif strese karşı koruyarak antioksidan ve sitoprotektif etki gösterdiğini göstermiştir. Üreteral obstrüksiyon tanısı konulduğunda etiyolojiye yönelik tedavi girişimleri başlatılana kadar renal hasarın engellenmesi amacı ile octreotide'in kullanılabileceği düşünülmüştür.

VII. KAYNAKLAR

- 1.Korbert M S. Obstructive Uropathy. Greenberg A (editor). Primer on Kidney Disease. San Diego: Academic Press,1998: 348-356.
- 2.Klahr S. Obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 286-300.
- 3.Huang A, Palmer L S, Hom D, Valderrama E, Trachtman H. The role of nitric oxide in obstructive nephropathy. *J Urology* 2000; 163: 1276-1281.
- 4.Vleming L J, Bruijn J A, Van Es L A. The pathogenesis of progressive renal failure. *J Med* 1999; 54: 114-128.
- 5.Diamond J R, Van Goor H, Ding G, Engelmeyer E. Myofibroblasts in experimental hydronephrosis. *Am J Pathol* 1995; 146: 121-129.
- 6.Kuncio G S, Neilson E G, Haverty T. Mechanisms of Tubulointerstitial Fibrosis. *Kidney Int* 1991; 39: 550-556.
- 7.Chevailer R L. (1999). Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 13: 612-619.
- 8.Munger J S, Harpel J G, Gleizes PE, Mazzieri R, Nunes I, Rifkin D B. (1997). Latent transforming growth factor β : structural features and mechanisms of activation. *Kidney Int.* 51: 1376-1382.
- 9.Jones C L, Buch S, Post M, Mc Culloch L, Liu E, Eddy A A. (1991). Pathogenesis of interstitial fibrosis in chronic purine aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int.* 40: 1020-1031.
- 10.Tang W W, Ulich T R, Lacey D I, Hill D C, Qi M, Kaufman S A, Van G Y, Tarpley J E, Yee JS. (1996). Platelet derived growth factor-bb induces renal tubulointerstitial myofibroblast formation and tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol.* 148: 1169-1180.
- 11.Young B A, Johnson R J, Alpers C E, Eng E, Gordon K, Floege J, Couser W G. (1995). Cellular events in the evolution of experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 47: 935-944.
- 12.Ishidoya S, Morrissey J, Mc Cracken R, Klahr S. (1996). Delayed treatment with enalapril halts tubulointerstitial fibrosis in rats. *Kidney Int.* 49: 1110-1119.
- 13.Cross, C E, Halliwell B, Barish E T, Pryor W A, Ames B N, Sam R L, Mc Cord J M, Harmann P. (1987). Oxygene radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 107: 526-545.
- 14.Sharma A K, Mauer S M, Kim Y, Michael A F. (1993). Interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 44: 774-780.
- 15.Roberts A M, Sporn M B.(1988). Transforming growth factor β . *Adv Cancer Res.* 51: 107-145.

16. Rovin B H, Harris K P G, Morrison A, Klahr S, Schreiner G F. (1990). Renal cortical release of a specific macrophage chemoattractant in the kidney. *Lab Invest.* 63: 213-220.
17. Diamond J R, Kees-Folts D, Ricardo S D, Pruznak A, Eufemio M. (1995). Early and persistent up-regulated expression of renal cortical osteopontin in experimental hydronephrosis. *Am J Pathol.* 136: 1455-1466.
18. Duan L, Morrissey J, Mc Cracken R, Klahr R. (1996). Regulation of MCP-1, ICAM-1 and VCAM-1 during unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol.* 7: 1697.
19. Kaneto H, Morrissey J, Klahr S. (1993). Increased expression of TGF- β 1 mRNA in the Obstructed Kidney of Rats with Unilateral Ligation. *Kidney Int.* 44: 313-321.
20. Kaneto H, Morrissey J, Mc Cracken R, Reyes A, Klahr S. (1994). Enalapril reduces collagen type IV synthesis and expansion of the interstitium in the obstructed rat kidney. *Kidney Int.* 45: 1637-1647.
21. Harris K P, Schriener G F, Klahr S. (1989). Effect of leukocyte depletion on the function of the post-obstructed kidney. *Kidney Int.* 36: 210-215.
22. Harris K P, Klahr S, Schreiner G. (1993). Obstructive nephropathy: from mechanical disturbance to immune activation?. *Exp Nephrol.* 1:198-206.
23. Ishidoya S, Morrissey J, Mc Cracken R, Reyes A, Klahr S. (1995). Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ligation. *Kidney Int.* 47: 1285-1294.
24. Klahr S, Ishidoya S, Morrissey J. (1995). Role of Angiotensin II in the Tubulointerstitial Fibrosis of Obstructive Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 26: 141-146. 28.
25. Klahr S, Morrissey J. (1997). Comparative Study of ACE Inhibition and A II receptor antagonists in interstitial scarring. *Kidney Int.* 52 (suppl 63): S111-114.
26. Pimentel J L, Martinez-Maldonado M, Wilcoxon J N, Wang S, Luo C. (1993). Regulation of renin-angiotensin system in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 44: 390-40.
27. Kaneto H, Morrisson J, Mc Cracken R, Ishidoya S, Reyes A, Klahr S. (1996). The expression of mRNA for tumor necrosis factor α increases in the obstructed kidney of rats soon after unilateral ureteral ligation. *Nephrology.* 2: 161-166.
28. Laster S M, Wood J G, Gooding L R. (1988). Tumor necrosis factor can induce both apoptotic and necrotic forms of cell lysis. *J Immunol.* 141: 2629-2634.
29. Border W A, Ruoslahti E. (1992). Transforming growth factor β in disease. The dark side of repair. *J Clin Invest.* 90: 1-7.
30. Grant M B, Mames R N, Fitzgerald C, Hazariwala K M, Cooper-De Hoff R, Caballero S, Estes K S. (2000). The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 23: 504-509.

31. Bottinger E P, Letterio J J, Roberts A R. (1997). Biology of TGF- β in knockout and transgenic mouse models. *Kidney Int.* 51: 1355-1360.
32. Eddy A. (1996). Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 7: 2495-2508.
33. Engelmeyer E, Van Goor H, Edwards D R, Diamond J R. (1995). Differential mRNA expression of renal cortical tissue of metalloproteinase 1, 2, 3 in experimental hydronephrosis. *J Am Soc Nephrol.* 5: 1675-1683.
34. Morrissey J, Ishidoya S, Mc Cracken R, Klahr S. (1996). The Effect of ACE inhibitors on the expression of matrix genes and the role of p53 and p21 (WAF1) experimental renal fibrosis. *Kidney Int.* 49 (Suppl 54): S83-S87.
35. Diamond J R, Levinson M, Kreisberg R, Ricardo S D. (1997). Increased expression of decorin in experimental hydronephrosis. *Kidney Int.* 51: 1133-1139.
36. Morrissey J, Ishidoya S, Mc Cracken R, Klahr S. (1996). Control of p53 and p21 (WAF1) Expression during unilateral ureteral obstruction. *Kidney. Int* 50: (Suppl 50): S84-S92.
37. Ortiz A, Bustos C, Alcazar A, Lopez-Armada M J, Plaza J U, Gonzalez E, Egido J. Involvement of Tumor Necrosis Factor α in the Pathogenesis of Experimental and Human Glomerulonephritis. JP Grünveld, JF Bach, Kreis H, Maxwell MH (editors). *Advances in Nephrology.* St Lois: Mosby, 1995: 53-77.
38. Wolf G, Aberle S, Thaiss F, Nelson P J, Kaensky A M, Neilson E G, Strahl R A. (1993). TNF α induces expression of the chemoattractant cytokine RANTES in the cultured mouse mesangial cells. *Kidney Int.* 44: 795-804.
39. Mulligan M S, Johnson K J, Tood R F, Issekutz T B, Miyasaka M, Tamatani T, Smith C W, Anderson D C, Ward P A. (1993). requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis. *J Clin Invest.* 91: 557-587.
40. Schreiner G F, Harris K P, Purkerson M L, Klahr S. (1988). Immunological aspects of acute ureteral obstruction: immune cell infiltrate in the kidney. *Kidney Int.* 34: 487-495.
41. Kennedy W A, Stenberg A, Lackgren G, Hensle T W, Sawczuk I S. (1994). Renal tubular apoptosis after partial ureteral obstruction. *J Urol.* 152 : 658-664.
42. Schumer M, Colombel M C, Sawczuk I S, Gobe G, Connor J, O'toole K M, Olsson C A, Wise G J, Buttyan R. (1992). Morphological, biochemical and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia. *Am J Pathol.* 140: 831-838.
43. Baeurle P A, Henkel T. (1994). Function and activation of nf-kb in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 12: 141-179.
44. Modi K, Morrissey J, Shah S V, Schreiner G F, Klahr S. (1990). Effects of probucol on renal functions in rats with bilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 38: 843-850.

45. Morrissey J, Duan L, Klahr S. (1996). N-acetylcysteine treatment alters nuclear transcription factor activity and monocyte infiltration during ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* (abstract). 7: 1830.
46. Ricardo S D, Ding G, Eufemio M, Diamond J R. (1997). Antioxidant expression in experimental hydronephrosis: role of mechanical stretch and growth factors. *Am J Physiol*. 272: F789-798.
47. Striker G E, Schainuck L I, Cutler R E, Benditt B E. (1970). Structural-functional correlations in renal disease. a method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. *Hum Pathol*. 1: 615-630.
48. Alpers C E, Pichler R, Johnson R J. (1996). Phenotypic features of cortical interstitial cell potentially important in fibrosis. *Kidney Int*. 49 (Suppl 54): S28-S31.
49. Johnson R J, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritzl P, Floege J, Schwartz S W. (1992). Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension*. 19: 464-474.
50. Trachtman H, Chan J C M, Chan W, Valderrama E, Brandt R, Wakely P. (1996). Vitamin E ameliorates renal injury in experimental model of immunoglobulin A nephropathy. *Pediatr Res*. 40: 620-626.
51. Lafayette R, Mayer G, Meyer T. (1993). The Effect of Blood Pressure Reduction on Cyclosporin Nephrotoxicity in the Rat. *J Am Soc Nephrol*. 3: 1892-1899.
52. Diamond J R, Anderson S. (1990). Irreversible tubulointerstitial damage associated with chronic aminonucleoside nephrosis. *Am J Pathol*. 137: 1323-1332.
53. Nakamura T, Takahashi T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Tomino Y, Koide H. (1995). Enalapril attenuates increased gene expression of extracellular matrix components in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol*. 5: 1492-1497.
54. Kawada N, Moriyama T, Ando A, Fukunaga M, Miyata T, Kurokawa K, Imai E, Hori M. (1999). Increased oxidative stress in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*. 56: 1004-1013.
55. Kinter M, Wolstenholme J T, Thornhill B A, Newton E A, Mc Cormick L M, Chevalier R L. Unilateral ureteral obstruction impairs renal antioxidant enzyme activation during sodium depletion. *Kidney Int*. 55: 1327-1334.
56. Lee H S, Jeong J Y, Kim B C, Kim Y S, Zhang Y Z, Chung H K. (1997). Dietary antioxidant inhibits lipoprotein oxidation and renal injury in experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 51: 1151-1159.
57. Saborio P, Krieg R J, Kummerle N B, Norkus E P, Schwartz C C, Chan J C M. (2000). Alpha-tocopherol modulates lipoprotein cytotoxicity in obstructive uropathy. *Pediatr Nephrol*. 14: 740-746.

- 58.Saborio P, Ward K, Chan W, Krieg J R, Lin K C, Chen J C M. (1999). Oxidation of lipoprotein in injury and repair of obstructive nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 3 : 254-260.
- 59.Young M R, Young I S, Johnstone S R, Rowlands B J. (1996). Lipid peroxidation assessment of free radical production following release of obstructive nephropathy. *J Urol.* 156: 1828-1832.
- 60.Liochev SI, Fridovich I.(1994). The role of O_2^- in the production of HO^{\cdot} : in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med.* 16: 29-33.
- 61.Cheeseman K H, Slater T F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin.* 49: 481-493.
- 62.Hernandez L A, Granger N. (1988). Role of antioxidants in organ preservation and transplantation. *Critical Care Medicine.* 16: 543-549.
- 63.Southorn P A, Powis G. (1988). Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc.* 63: 381-389.
- 64.Seven A, Candan G. (1996). Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpaşa J Med.* 27: 41-50.
- 65.Maxwell S R J. (1995). Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs.* 49: 345-361.
- 66.Akkuş İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1.Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.
- 67.Halliwell B. (1991). Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.* 91: 14-22.
- 68.Bannister J V, Bannister W H. (1994). Isolation and characterisation of superoxide dismutase. *Methods In Enzymology.* 105: 191-192.
- 69.Kılınc K. (1995). Oksijen radikalleri: Üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Dergisi.* 10: 60-89.
- 70.Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. (1992). Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Tıp Dergisi.* 3: 243-250.
- 71.Stahl W, Sies H. (1997). Antioxidant defence: Vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes.* 46: 14-18.
- 72.Handelman G J, Han D, Tritschler H, Packer L. (1994). α -lipoic acid reduction by mammalian cells to the dithiol form, and release into the culture medium. *Biochemical Pharmacology.* 47: 1725-1730.
- 73.Kukreja R C, Hess M L. (1992). The oxygen free radical system: From equations through membrane protein interactions to cardiovascular injury and protection. *Cardiovasc Res.* 26: 641-655.

74. Celiker U, Ilhan N, Ozercan I, Demir T, Celiker H (2002). Octreotide reduces the ischemia-reperfusion injury in retina. *Acta Ophthalmol Scand.* 80: 395-400.
75. Reichlin S. (1983): Somatostatin. *N Engl J Med* 309:1495-1501.
76. Usadel K H, Kessler H, Rohr G, Kusterer K, Palitzsch K D, Schewedes U (1986): Cytoprotective properties of somatostatins. *Klin Wochenschr.* 64 :59-63.
77. Amann J, Kaven C, Spraul C W, Lang G K, Lang GE (2000): Effect of octreotide combined with growth factors on proliferation of RPE cells in vitro. *Ophthalmologie* 97: 734-741.
78. Cascinu S, Del Ferro E, Ligi M, Staccioli M P, Giordani P, Catalano V, Agostinelli R, Mureto P, Catalano G (2001): Inhibition of vascular endothelial growth factor by octreotide in colorectal cancer patients. *Cancer Invest* 19: 8-12.
79. Grant M B, Caballero S, Millard W J. (1993). Inhibition of IGF-I and b-FGF stimulated growth of human retinal endothelial cells by the somatostatin analogue, octreotide: a potential treatment for ocular neovascularization. *Regulatory Peptides.* 48: 267-278.
80. Gunal A I, Duman S, Sen S, Unsal A, Terzioglu E, Akcicek F, Basci A. (2001). By reducing TGF beta 1, octreotide lessens the peritoneal derangements induced by a high glucose solutions. *J Nephrol.* 14: 184-189.
81. Lambrani A, Tulliez M, Chauvelot-Moachon L, Chaussade S, Muprivez C, Hagnere A M, Vidon N (1999): Effects of octreotide treatment on early TNF-alpha production and localisation in experimental chronic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 13: 583-594.
82. Hoffmann T F, Uhl E, Messmer K. (1996): Protective effect of the somatostatin analogue octreotide in ischemia/reperfusion induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 12: 286-293.
83. Kusterer K, Blöchle C, Konrad T, Palitzsch K D, Usadel K H (1993): Rat liver injury induced by hypoxic ischemia and reperfusion: protective action by somatostatin and two derivatives. *Regul Pept* 44: 251-256.
84. Kuijpers R W, Baarsma S, Van Hagen P M (1998): Treatment of cystoid macular edema with octreotide (letter). *N Eng J Med* 338: 624-626.
85. Soran S, Cete M, Col C (1998): The effect of short-term octreotide administration on the histologic structure of stomach, duodenum, jejunum, colon, liver and gall bladder in an experimental pancreatitis model. *Exp Med* 185: 101-106.
86. Yagi, K. (1984) Assay of blood, plasma or serum lipid peroxidation. *Methods in Enzymology.* 105: 328-331.
87. Sun Y, Oberley, L W, Ying L. (1998). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 34: 497-500.

88. Paglia, D E. Valentine, W N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathion peroxidase. *J Lab Clin Med.* 70: 158-169.
89. Aebi H. Catalase. Bergmeyer U (editor). *Methods of Enzymatic Analysis.* New York and London: Academic Press, 1974.: 673-677.
90. Chevalier R L. (1996). Growth factors and apoptosis in neonatal ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol.* 7: 1098-1105.
91. Sugiyama H, Kashihara N, Makino H, Yamasaki Y, Ota Z. (1996). Reactive oxygen species induce apoptosis in cultured human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 7: 2357-2363.
92. Kummerle N B, Brandt R B, Chan W, Krieg R J, Chan J C M. (1997). Inhibition of TGF- β 1 induction by dietary vitamin E in unilateral ureteral obstruction in rats. *Biochem Mol Med.* 61: 82-86.
93. Sharma P, Peddy K, Franki N, Sanwal V, Sankaran R, Ahuja T S. (1996). Native and oxidized low-density lipoproteins modulate mesangial cell apoptosis. *Kidney Int.* 50: 1604-1611.
94. Maggi E, Marchesi E, Ravetta V, Falashi F, Finardi G, Bellomo G. (1993). Low-density lipoprotein oxidation in essential hypertension. *J Hypertens.* 11: 1103-1111.
95. Morrissey J, Windus D, Schwav S, Tannebaum J, Klahr S. (1996). Ureteral occlusion decreases phospholipid and cholesterol of renal tubular membranes. *Am J Physiol.* 250: F136-143.
96. Kamanna V S, Pai R, Ha H, Kirschenbaum M A, Roh D D. (1999). Oxidized low-density lipoprotein stimulates monocyte adhesion to glomerular endothelial cells. *Kidney Int.* 55: 2192-2202.
97. Kaplan O, Kaplan D, Casif E, Siegal A, Paran H, Graf E, Skornick Y. (1996). Effect of delayed administration of octreotide in acute experimental pancreatitis. *J Surg Res.* 62 : 109-117.
98. Michael J, Lim BS, Ariel L, Barkan M D, Andrew J, Buda M D. (1992). Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Int Med.* 117: 719-726.
99. Niedermühlbichler M, Wiedermann C J. Suppression of superoxide release from human monocyte by somatostatin-related peptides. *Regulatory Peptides* 1992; 41: 37-47.
100. Wen J G, Frokier J, Jorgensen T M, Djurhuus J C. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res.* 27: 29-39.
101. Nathaan C F. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; 79: 319-326.

102. Gattone V H, Sherman D A, Hinton D A, Niu F W, Topham P T, Klein M. Epidermal growth factor in the neonatal mouse salivary gland and kidney. *Bio Neonate* 1992; 61: 54-60.
103. Steinhardt G F, Liapis H, Phillips B, Vogler G, Nag M, Yoon K W. Insulin-like growth factor improves renal architecture of fetal kidneys with complete ureteral obstructions. *J Urol* 1995; 154: 690-695.
104. Averbukh E, Halpert M, Yanko R, Peer J, Levinger S, Flyvbjerg A, Raz I. Octreotide, a somatostatin analogue, fails to inhibit hypoxia-induced retinal neovascularization in the neonatal rat. *Int J Exp Diabetes Res* 2000; 1: 39-47.
105. Delgrange E, Trouillas J, Gustin T, Gilliard C, Donckier J E. (2001). Antiproliferative effect of octreotide in somatotroph pituitary adenomas: Discussion from a single case report. *Acta Neurochir.* 143: 733-736.
106. Rauca C, Schafer K, Höllt V. (1999). Effects of somatostatin, octreotide and cortistatin on ischaemic neuronal damage following permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Arch Pharmacol.* 360: 633-638.
107. Spraul C W, Baldysiak-Figiel A, Lang G K, Lang G E. (2002). Octreotide inhibits growth factor-induced bovine choriocapillary endothelial cells in vitro. *Arch Clin Exp Ophthalmol.* 240: 227-231.
108. Wenger F A, Kilian M, Jacobi C A, Mautsch I, Peter F J, Guski H, Schimke I, Müller J M. (2001). Effects of octreotide on liver metastasis and intrametastatic lipid peroxidation in experimental pancreatic cancer. *Oncology.* 60: 282-288.
109. Wang J, Zheng H, Hauer-Jensen M. (2001). Influence of short-term octreotide administration on chronic tissue injury, transforming growth factor beta over expression and collagen accumulation in irradiated rat intestine. *J Pharmacol Exp Ther.* 297: 35-42.

VII. ÖZGEÇMİŞ

Ankara'da 02.05.1960 yılında doğdum. İlk ve ortaokulu Ankara'da lise eğitimimi İskenderun'da tamamladım. Yüksek öğrenimime 1978 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesine başlayıp 1984 yılında mezun oldum. Zorunlu hizmetimi 1984-1987 yılları arasında Malatya ili Pütürge ilçesi Pazarcık Köyü Sağlık Ocağında yerine getirdim. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi sınavını 1986 yılında kazanarak 1997 yılında görevime başladım ve 1991 yılında aynı Fakültede İç Hastalıkları Uzmanı oldum. Uzman kadrosunda 1995 yılına kadar çalıştım. Askerliğimi kısa dönem olarak 1993 yılında Malatya Asker Hastanesinde yaptım. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1995 yılında Yardımcı Doçent olarak atandım. Kasım 1996 döneminde Doçent oldum ve 1997 yılında aynı Anabilim Dalı'nda Doçent, 2002 yılında ise Profesör kadrosuna atandım. Halen bu kadroda görevime devam etmekteyim. Evliyim ve iki çocuğum var. İngilizce biliyorum

Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER

**Y.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
DENEYİM DEĞERLENDİRME MERKEZİ**