

DeneySEL tek taraflı üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunda karşı böbrek parankiminde görülen erken ve geç dönem değişiklikler

Mesut KAÇAR *, Elif ÇETİN **, Yusuf ÇALIŞKAN *, Emin BALKAN *, Nizamettin KILIÇ *, Hasan DOĞRUYOL *

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, **Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Amaç: Bu çalışma; deneysel olarak oluşturulan tek taraflı parsiyel ve tam üretero-pelvik bileşke (ÜPB) obstrüksiyonu modelinde aynı taraf ve özellikle karşı taraf böbrekte görülen erken ve geç dönem histopatolojik değişiklikleri ortaya koymak ve bu değişikliklerin progresyonunu değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Yöntem: Kırk iki adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan her grupta 14 sıçan olacak şekilde, oluşturulan tek taraflı ÜPB obstrüksiyonunun derecesine göre, rastgele üç gruba ayrıldı. Grup 1'e, sham operasyonu yapıldı. Grup 2'de parsiyel, Grup 3'te ise tam ÜPB obstrüksiyonu oluşturuldu. Her gruptaki sıçanların yarısı iki hafta sonra, diğer yarısı ise sekiz hafta sonra sakrifiye edilerek bilateral nefrektomi uygulandı ve böbrek parankimleri histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: ÜPB obstrüksiyonu aynı taraf böbrekte; renal pelviste kistik dilatasyona, glomerüler kollapsa, proksimal, distal ve kollektör tübüllerde dilatasyona ve tübül lümeninde nekrotik hücre depozitine, epitel hücrelerinde dejenerasyona, interstisyel ödem, inflamasyon ve fibrozise neden oldu. Bu histopatolojik değişikliklerin şiddeti, obstrüksiyonun şiddetine ve süresine bağlı olarak arttı. ÜPB obstrüksiyonu karşı taraf böbrekte ise, renal pelviste kistik dilatasyona, glomerüler kollapsa, proksimal, distal ve kollektör tübüllerde epitel dejenerasyonuna, interstisyel ödem ve inflamasyona neden oldu. Bu histopatolojik değişikliklerde obstrüksiyonun şiddetine bağlı olarak anlamlı bir değişiklik olmadı. Buna karşın obstrüksiyonun süresine bağlı olarak değişikliklerin şiddetinde azalma olduğu görüldü.

Sonuç: Tek taraflı ÜPB obstrüksiyonu karşı taraf böbrekte erken dönemde renal hasara yol açmakta, geç dönemde ise bu hasar azalmaktadır. Karşı taraf böbrekte erken dönemde görülen hasarın ve geç dönemde görülen iyileşmenin mekanizmasını araştırarak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Üreteropelvik bileşke, obstrüksiyon, histopatolojik değişiklikler

Summary

The early and late period alterations on the contralateral renal parenchyma secondary to unilateral ureteropelvic junction obstruction: an experimental study

Objective: The aim of this experimental study is to determine all histopathological alterations in the early, and late stages of UPJ obstruction caused by partial and complete unilateral obstruction in ipsilateral and particularly contralateral kidney and to evaluate the progression of these alterations.

Methods: Forty-two female Sprague Dawley rats were assigned randomly into three groups (each containing 14 rats) according to the degree of unilateral UPJ obstruction as Group I, sham operation; Group II, partial, and Group III, complete UPJ obstruction categories. Half of the rats in each group were sacrificed after two weeks and while the other half were sacrificed after eight weeks and bilateral nephrectomy was performed. Tissue samples were prepared and processed according to routine light microscopic tissue processing.

Results: UPJ obstruction led to cystic dilatation of the renal pelvis, glomerular collapse, dilation of proximal, distal and collecting tubules and necrotic cell deposit in the tubule lumen, degeneration of the epithelial cells, interstitial edema, inflammation and fibrosis in ipsilateral kidneys. Severity of these histopathological alterations depended on the degree and duration of the obstruction. UPJ obstruction also led to histopathological alterations on the contralateral kidneys such as cystic dilatation of the renal pelvis, glomerular collapse, epithelial degeneration of the proximal, distal and collecting tubules and interstitial edema and inflammation. Although severity of these histopathological alterations did not depend on the degree of obstruction, severity of obstruction decreased depending on the duration of the obstruction.

Conclusion: UPJ obstruction leads to renal damage on the contralateral kidney in the early period, but this renal damage is reduced in the late period. Further investigations are needed to investigate the mechanism of the renal damage seen in the early and the improvement in the late period.

Key words: Ureteropelvic junction, obstruction, histopathological alterations

Adres: Uzm. Dr. Mesut Kaçar, Yenişehir Mah. 14. Sok. No:8, D:1, Siverek-Şanlıurfa
Alındığı tarih: 10.02.2012
Kabul tarihi: 05.09.2012

Giriş

Hidronefroz, idrarın yetersiz drenajı veya retrograd akımı sonucu gelişen böbrek toplayıcı sisteminin dilatasyonu şeklinde tanımlanabilir ⁽⁵⁾. Yenidoğan döneminde görülen hidronefrozun en sık nedeni üreteropelvik bileşke (ÜPB) tıkanıklığıdır ^(9,29). ÜPB tıkanıklığı 2000 canlı doğumda bir görülür ve erkekler daha sık etkilenir ⁽⁹⁾.

Yapılan çeşitli çalışmalarda ^(7,8,13,15,21) tam ya da kısmi ÜPB tıkanıklığına bağlı olarak etkilenen böbrekte gelişen histopatolojik değişiklikler ortaya konmuştur. Bu histopatolojik değişikliklerden de renal kan akımının azalmasına yani iskemiye bağlı olarak üretimi artan bazı mediatörlerin ve serbest oksijen radikallerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir ^(1,3,27,30). Literatürde tam veya kısmi ÜPB tıkanıklığında biyokimyasal, ultrastrüktürel ve fonksiyonel parametreler açısından karşı taraf böbrekte oluşan yanıtı inceleyen birkaç çalışma ^(2,7,26,32,33) vardır. Buna karşın literatürde yalnızca bir çalışmada ⁽⁷⁾ karşı böbrekte de etkilenen böbrekte görülen histopatolojik değişiklikler ve apopitozis ortaya konmuştur. Çalışmamızda; sıçanlarda değişik şiddette tek taraflı ÜPB tıkanıklığı oluşturularak aynı taraf ve özellikle karşı taraf böbrekte erken (2 hafta) ve geç dönemde (8 hafta) görülen histopatolojik değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız; hayvan deneyleri yerel etik kurulu tarafından onaylandı (onay no: 2010-07/01). Çalışmada; ağırlıkları 200 ile 250 g arasında değişen, 2-3 aylık toplam 42 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney sonuna kadar üç ve dörderli kafeslerde, 22±3 C° oda ısısında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ışık koşullarında tutuldu. Hayvanların beslenmesinde standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Sıçanlar her grupta 14 rat olacak şekilde üç gruba ayrıldı.

Tüm cerrahi işlemler genel anestezi altında gerçekleştirildi. Bu amaçla 10 mg/kg dozunda % 2'lik ksilazin hidroklorür (ROMPUN®; Bayer Healthcare, Leverkusen, Germany) ve 40 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (KETALAR®; Pfizer, USA) kas içine uygulandı. Hayvanlar supin pozisyonda yerleştirildi ve steril koşullar altında orta hat insizyonu yapıldı. Sol böbrek ve

üreter transperitoneal olarak eksplore edildi. Hayvanlar her grupta 14 rat olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldı. Grup 1'e (kontrol) sham operasyonu yapıldı. Bu amaçla ÜPB bölgesi bağlanmadan diseke edildi. Grup 2'de (darlık grubu); 0,36 mm çapındaki kılavuz tel (OUINCKE SPİNAL İĞNE® 28G 0,36x90 mm; Hayat Şırınga, İstanbul, Türkiye) ÜPB boyunca yerleştirildi. Kılavuz tel ve ÜPB bölgesi birlikte serbest 7/0 prolen sütür kullanılarak bağlandı. Her düğümde aynı gerginliğin sağlanmasına özen gösterildi. Daha sonra kılavuz tel sütürün içinden kibarca çıkarıldı. Böylece Thornhill ve ark.'nın⁽²⁹⁾ tanımladığı şekilde orta derecede kısmi tıkanıklık elde edilmiş oldu. Grup 3'te (tıkanıklık grubu) ise ÜPB tam tıkanıklık elde etmek amacıyla 7/0 prolen sütür ile bağlandı. Her gruptaki ratların yarısı iki hafta sonra (erken dönem), diğer yarısı ise sekiz hafta sonra (geç dönem) sakrifiye edilerek bilateral nefrektomi uygulandı ve her grup a-b alt gruplarına ayrıldı (a:erken dönem, b:geç dönem).

Alınan örnekler % 10'luk formalin içinde bekletilerek tespit edildi. Daha sonra böbrekler uzunlamasına ortadan ikiye ayrıldı. Böbreklerin bir yarısı parafine gömülerek bloklandı. Ardından tüm böbrek dokusunu içerecek şekilde dört mikronluk kesitler hazırlandı. Kesitler hematoksilin-eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopu altında histopatolojik olarak değerlendirildi. Her böbrekte toplam 20 adet nefron birimi incelendi. Histopatolojik olarak değerlendirilen parametreler aşağıda sıralanmıştır.

- Glomerüler skleroz ve büzüşme,
- Proksimal, distal ve toplayıcı tübüllerde dilatasyon, tübül lümeninde nekrotik hücre birikimi ve epitel hücre hasarı,
- İntertisyel ödem, fibrozis ve inflamasyon,
- Damarlarda konjesyon.

Epitel hücre hasarı, intertisyel ödem ve inflamasyon aşağıdaki derecelere göre skorlandırılarak derecelendirildi.

- 0: Patoloji yok,
- 1: Hafif derecede patoloji,
- 2: Orta derecede patoloji,
- 3: Şiddetli patoloji.

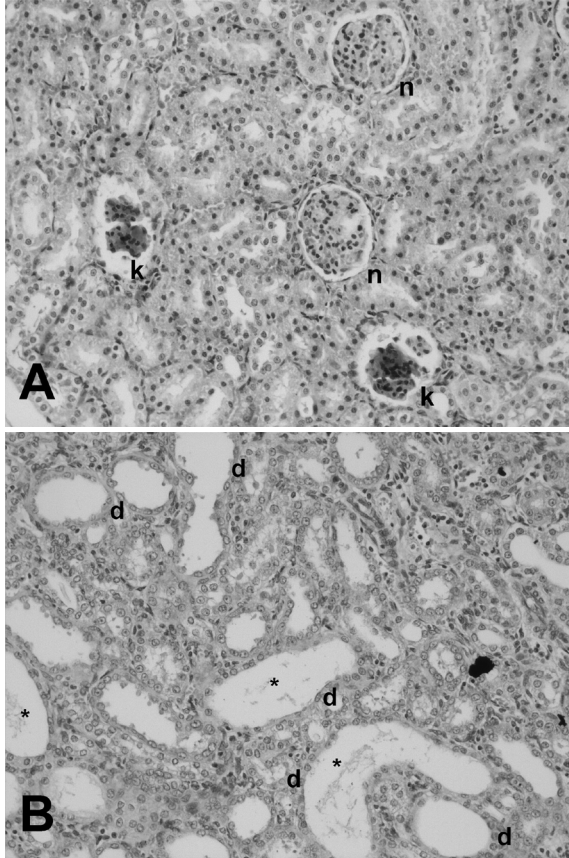
Diğer histopatolojik parametreler ise "var/yok" şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

Deneklerin hiçbirisinde apse, ağır pyelonefrit gibi patolojiler gelişmedi ve bu nedenle kaybedilen denek olmadı.

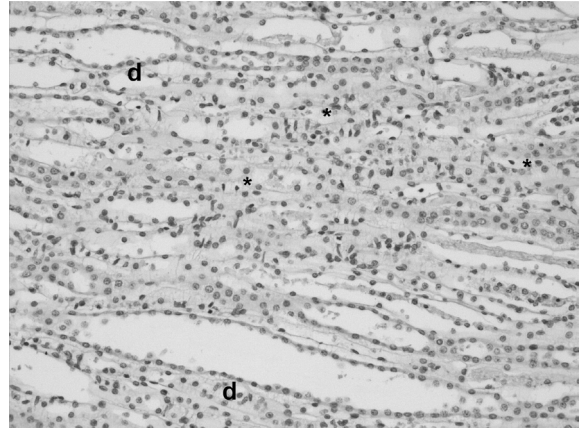
Erken ve geç dönem kontrol grubunda (Grup 1a ve Grup 1b) her iki böbreğin tüm histolojik özellikleri normal saptandı.

Grup 2a'da (erken dönem darlık grubu) aynı taraf böbreklerin hepsinde renal pelviste kistik dilatasyon mevcuttu. Glomerüllerin bir kısmında büzüşme izlenirken, büyük bir kısmı normal olarak değerlendirildi. Tüm böbreklerde glomerüler kapiller yumakta konjesyon saptandı. Proksimal, distal ve toplayıcı tübüllerde dilatasyon, değişik derecelerde epitel hücre hasarı ve tübül lümeninde nekrotik hücre birikimleri mevcuttu. İntertisyumdaki ödem ve inflamasyon çok belirgindi. Bazı böbreklerde ise intertisyel fibrozis saptandı (Resim 1).



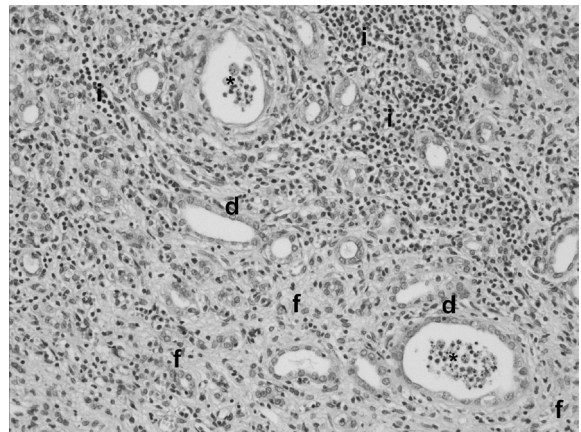
Resim 1. Grup 2a aynı taraf böbreğin görünümü. A: Normal (n) ve kollabe (k) glomerüller (HE, x100 büyütme). B: Dilate ve epitel dejenere olmuş tübüller (d), bazı tübüllerin lümeninde nekrotik hücre birikimleri (*) mevcut (HE, x200 büyütme).

Grup 2a'da karşı taraf böbreklerin bir kısmında renal pelviste kistik dilatasyon izlendi. Glomerüllerin hemen hepsi normal saptandı. Ancak, tüm böbreklerde glomerüler kapillerlerde konjesyon mevcuttu. Tübüllerde hafif-orta derecede epitel hücre hasarı ve toplayıcı tübüllerde de dilatasyon izlendi. Buna karşın hiçbir böbrekte tübül lümeninde nekrotik hücre birikimi yoktu. İntertisyumda ise hafif-orta derecede ödem ve inflamasyon mevcuttu. Ancak, hiçbir böbrekte intertisyel fibrozis saptanmadı (Resim 2).



Resim 2. Grup 2a karşı taraf böbreğin görünümü. Bazı tübüllerde dilatasyon dikkati çekmekte, yer yer hafif-orta derecede epitel hücre hasarı mevcut (d). Ancak, tübül lümeninde nekrotik hücre birikimi yok. Hafif-orta derecede intertisyel ödem ve inflamasyon (*) (HE, x200 büyütme).

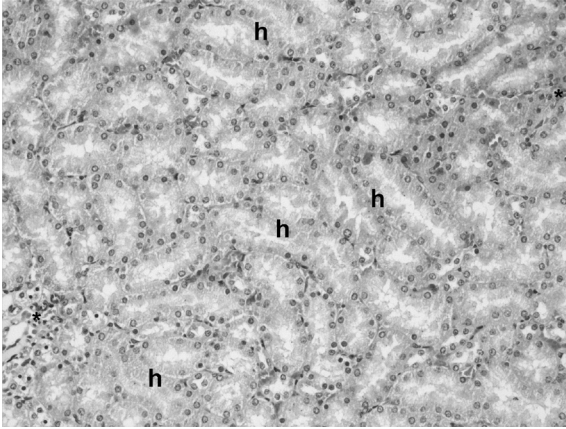
Grup 2b'de (geç dönem darlık grubu) ise aynı taraf böbreklerin hepsinde renal pelviste kistik dilatasyon mevcuttu. Tüm böbreklerde glomerüler büzüşme ve glomerüler kapiller yumakta konjesyon izlendi. Böbreklerde tübüller dilatasyon, değişik derecelerde epitel



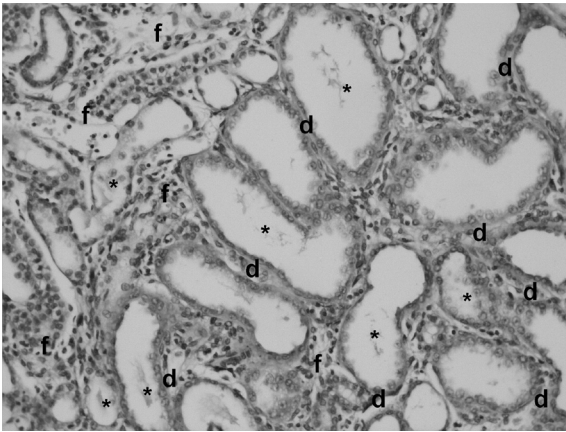
Resim 3. Grup 2b'de aynı taraf böbreğin görünümü. Tübüllerde dilatasyon ve epitel hücre hasarı mevcut (d). Yer yer lümen içinde nekrotik hücre birikimi izlenmekte (*). Orta-ağır derecede intertisyel ödem ve inflamasyon (i), belirgin intertisyel fibrozis (f) mevcut (HE, x100 büyütme).

hücre hasarı ve tübül lümeninde nekrotik hücre birikimleri mevcuttu. Bazı böbreklerde fibrozis nedeniyle tübül sayısı azalmış idi. Tüm böbreklerde belirgin intertisyel fibrozis, orta-ağır derecede intertisyel ödem ve inflamasyon saptandı (Resim 3).

Grup 2b'de de karşı taraf böbreklerin renal pelvisinde dilatasyon saptanmadı. Glomerüllerin hepsi normal olmasına karşın tüm böbreklerde glomerüller kapiller konjesyon vardı. Hiçbir böbrekte tübüler dilatasyon ve lümeninde nekrotik hücre birikimi izlenmedi. Ancak, tübüllerde hafif derecede epitel hücre hasarı mevcuttu. Hiçbir böbrekte intertisyel fibrozis saptanmazken, bazı böbreklerde hafif derecede intertisyel ödem ve intertisyel inflamasyon izlendi (Resim 4).



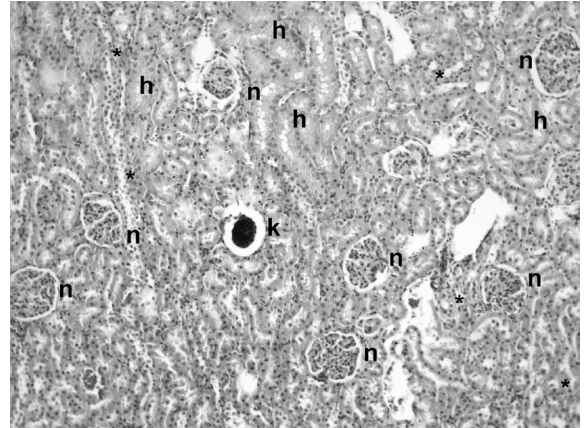
Resim 4. Grup 2b'de karşı taraf böbreğin görünümü. Tübüllerde hafif derecede epitel hücre hasarı izlenmekte (h), ancak tübül lümeninde nekrotik hücre birikimi yok. İntertisyumda hafif derecede ödem ve inflamasyon (*) mevcut (HE, x200 büyütme).



Resim 5. Grup 3a'da aynı taraf böbreğin görünümü. Tübüllerde belirgin dilatasyon (d), ağır derecede epitel hücre hasarı ve tübül lümeninde nekrotik hücre birikimi (*) mevcut. İntertisyumda belirgin fibrozis (f) mevcut (HE, x100 büyütme).

Grup 3a'da (erken dönem tıkanıklık grubu) aynı taraf böbreklerin hepsinde renal pelviste kistik dilatasyon izlendi. Glomerüllerin bazıları dejenere ve kollabe idi. Tüm böbreklerde de kapiller yumakta konjesyon mevcuttu. Böbreklerin hepsinde tübüler dilatasyon ve ağır derecede epitel hücre hasarı saptandı. Böbreklerin büyük bir kısmında ise tübül lümeninde belirgin nekrotik hücre birikimleri izlendi. Bununla birlikte tüm böbreklerde değişik derecelerde intertisyel ödem ve ağır derecede intertisyel inflamasyonun yanında belirgin fibrozis mevcuttu (Resim 5).

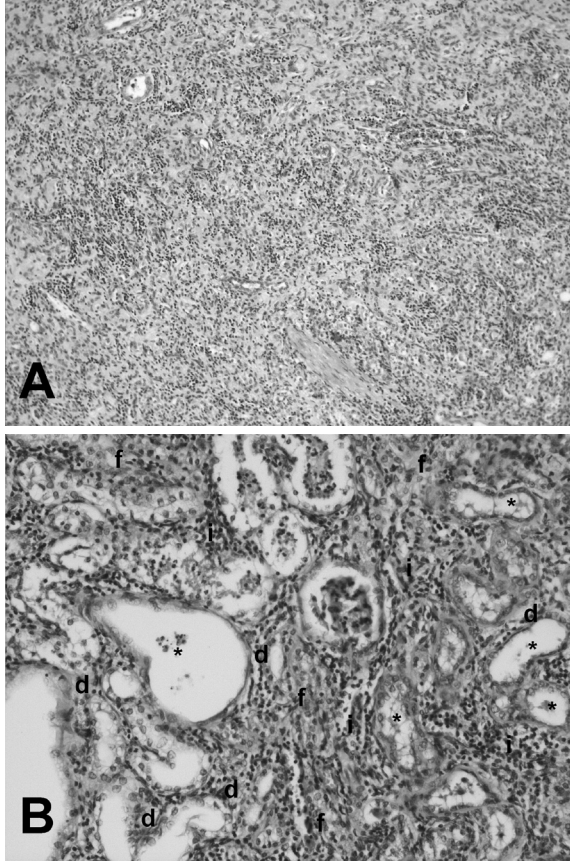
Grup 3a'da karşı taraf böbreklerin hepsinde renal pelviste kistik dilatasyon mevcuttu. Glomerüllerin yalnızca birkaçı kollabe idi. Diğer glomerüller ise normaldi. Ancak, tüm böbreklerde glomerüller kapiller yumak konjesyone idi. Hiçbir böbrekte tübüler dilatasyon ve nekrotik hücre birikimi saptanmazken, tüm böbreklerde hafif-orta derecede epitel hücre hasarı mevcuttu. Yine tüm böbreklerde intertisyumda hafif-orta derecede ödem ve inflamasyon saptandı. Buna karşın hiçbir böbrekte intertisyel fibrozis yoktu (Resim 6).



Resim 6. Grup 3a'da karşı taraf böbreğin görünümü. Normal (n) ve kollabe (k) glomerüller, intertisyel ödem ve inflamasyon (*) izlenmekte. Tübül epitelinde hafif-orta derecede hücre hasarı (h) mevcut (HE, x200 büyütme).

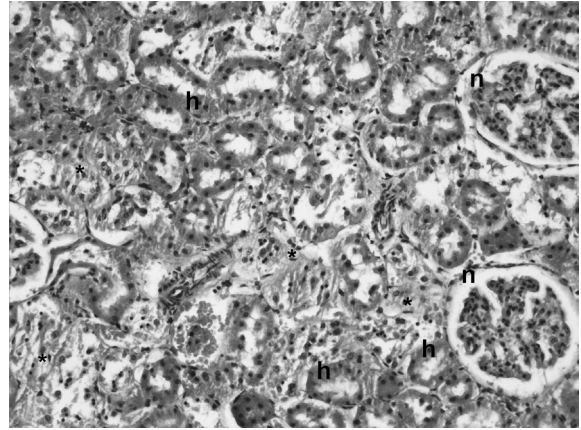
Grup 3b'de (geç dönem tıkanıklık grubu) aynı taraf böbreklerin hepsinde renal pelviste kistik dilatasyon izlendi. Glomerüllerin çoğu kollabe ve bazı glomerüller de sklerotik idi. Ayrıca tüm böbreklerde glomerüller kapiller konjesyon mevcuttu. Böbreklerin yaklaşık yarısında aşırı fibrozis nedeniyle değerlendirilebilecek tübül yapısı saptanmadı. Diğer böbreklerde ise fibrozise bağlı olarak tübül sayısı oldukça azalmış idi. Bu böbreklerin hepsinde ağır derecede

epitel hücre hasarı mevcuttu ve bu böbreklerdeki tübül dilatasyon ve tübül lümenindeki nekrotik hücre birikimleri oldukça belirgindi. Tüm böbreklerde hafif-orta derecede intertisyel ödem, ağır derecede intertisyel inflamasyon ve belirgin fibrozis mevcuttu (Resim 7).



Resim 7. Grup 3b'de aynı taraf böbreğin görünümü. A: İleri derecede fibroze bağlı olarak tübül yapıları ileri derecede azalmış (HE, x100 büyütme). B: Tübül dilatasyonu (d), epitel hücre hasarı ve tübül lümeninde nekrotik hücre birikimleri (*) izlenmekte, intertisyumda belirgin fibrozis (f) ve inflamasyon (i) mevcut (HE, x200 büyütme).

Grup 3b'de karşı taraf böbreklerin hiçbirinde renal pelviste kistik dilatasyon saptanmadı. Birkaç böbrekte glomerüller kollabe idi. Böbreklerin hepsinde glomerüller kapiller yumak konjesyone idi. Hiçbir böbrekte tübül dilatasyonu ve nekrotik hücre birikimi saptanmadı. Bunun yanında tübül dilatasyonu hafif derecede epitel hücre hasarı mevcuttu. Gruptaki böbreklerin hepsinde hafif-orta derecede intertisyel ödem ve inflamasyon vardı. Hiçbir böbrekte intertisyel fibrozis saptanmadı (Resim 8).



Resim 8. Grup 3b'de karşı taraf böbreğin görünümü. Tübül dilatasyonu hafif derecede epitel hücre hasarı (h), normal yapıda glomerüller (n), hafif-orta derecede intertisyel ödem ve inflamasyon (*) izlenmekte (HE, x200 büyütme).

Sonuç olarak, aynı taraf böbrekte tıkanıklığın şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olarak histopatolojik değişikliklerin şiddetinde artma olduğu görüldü.

Karşı taraf böbrekte ise histopatolojik değişikliklerde tıkanıklığın şiddetine bağlı olarak anlamlı bir değişiklik olmadı. Ancak, tıkanıklığın süresine bağlı olarak; erken dönemde görülen histopatolojik değişikliklerin geç dönemde azaldığı görüldü.

Tartışma

Antenatal dönemde saptanan tüm hidronefrozlar obstrüktif değildir. Bu durum, obstrüktif ve non-obstrüktif hidronefrozların ayrımını ciddi bir sorun haline getirmektedir⁽¹²⁾. Bu yüzden antenatal dönemde tanısı konmuş ÜPB tıkanıklığının tedavisi hâlâ tartışmalıdır^(7,12). Özellikle son yıllarda asemptomatik ÜPB tıkanıklığının tedavisinde erken cerrahi ya da renal fonksiyonlarda bozulma ve/veya hidronefrozda progresif artış olana kadar konservatif izlem uygulanması konusunda ciddi tartışmalar olmuştur⁽³¹⁾. Bazı çalışmalarda^(17,18,20,25), antenatal tanılı hidronefrozların çoğunun cerrahi tedaviye gerek kalmadan spontan olarak iyileşebildiği gösterilmiştir. Erken pyeloplastinin renal fonksiyonları korumada rolünün olmadığı da bildirilmiştir⁽²²⁾. Buna karşın McAleer ve Kaplan⁽²³⁾ gecikmiş pyeloplastinin kalıcı renal hasara neden olacağını raporlamıştır. Benzer şekilde Chertin ve ark.⁽⁴⁾'da hidronefroz nedeni ile takip ettikleri hastaların % 50'sinden fazlasında renal fonksiyonlardaki kötüleşmeden dolayı pyeloplasti gereksinimi olduğunu bildirmiştir.

1980'lerin başında, hidronefroz varsa tıkanıklık vardır mantığı ile ÜPB tıkanıklığı tedavisinde cerrahi yaklaşım oldukça popüler iken, günümüzde pyeloplastiye daha temkinli yaklaşılmaktadır (12,14). Burada en önemli nokta hangi hastanın, ne zaman opere edileceğidir.

Literatürden de anlaşılacağı gibi ÜPB tıkanıklığının tedavisi hakkındaki tartışmalar hâlâ devam etmektedir. Bunun en önemli nedeni renal fonksiyonları tam olarak değerlendirebilecek bir tanı yönteminin olmamasıdır. Ancak, günümüzde ÜPB tıkanıklığının cerrahi kararında özellikle diferansiyel renal fonksiyonlar belirleyici olmaktadır. Ancak, Elder ve ark.⁽⁸⁾ yaptıkları çalışmada; diferansiyel fonksiyonları iyi olan hastaların % 21'inde ciddi histopatolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Dolayısıyla diferansiyel fonksiyonlar ile renal parankimal değişiklikler arasında tutarsızlık olabilmektedir. Buna karşın histopatolojik değişikliklerin şiddeti ile fonksiyonel kayıp derecesi birbiriyle korelasyon göstermektedir (11,28).

Üreteral tıkanıklığın progresif renal parankimal hasara yol açtığı iyi bilinmektedir (3). Obstrükte böbrekte akut fazda, glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımında dramatik bir düşüş, intertisyel ödem ve lökosit infiltrasyonu görülür. Öte yandan kronik fazda ise, hidronefroz, renal atrofi, böbrek ağırlığında azalma, intertisyel fibrozis ve böbrek fonksiyon bozulduğu gelişmektedir (24). Deneysel ve klinik çalışmalar (1,3,6,10,16,27,30); nefropatiye neden olan başlıca faktörlerin glomerüler dinamikleri ve tübüler fonksiyonları etkileyen çeşitli vazoaktif peptidler ve bunların neden olduğu apoptotik mekanizmalar olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada deneysel olarak değişik şiddette tek taraflı ÜPB tıkanıklığı oluşturulmuş ve aynı taraf ve özellikle karşı taraf böbrekte erken ve geç dönemde görülen histopatolojik değişiklikler araştırılmıştır. Orta derecede kısmi tıkanıklık elde etmek amacıyla Thornhill ve ark.'nın⁽²⁹⁾ tanımladığı deneysel model kullanıldı. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da ana sorun bu patoloji ile kullanılan deneysel modellerin temel farklılıklarıdır. Deneysel modellerde oluşturulan ÜPB tıkanıklığı akut olup, böbreklerde akut obstrüksiyon sonrası oluşan ve çoğu iskemik kökenli olması muh-

temel değişiklikleri ortaya koymaktadır. Oysa klinikte karşılaşılan olgularda obstrüksiyon kısmi olup, akut değil kronik bir süreçtir. Ancak, Klein ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ yapmış oldukları literatür taramasında tanımlanan modellerin insanlarda görülen bu patolojiyi iyi taklit ettiği sonucuna varılmıştır. Tabi ki bu modellerin hiçbirisi mükemmel olmadığı için farklı tür ve farklı tekniklerle elde edilen verilerin birlikte değerlendirilmesi bu patolojinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Bizim çalışmamızda da; daha önceki çalışmalara (7,8,13,15,21) benzer şekilde, ÜPB tıkanıklığının aynı taraf böbrekte; renal pelviste kistik dilatasyon, glomerüler büzüşme, glomerüloskleroz, glomerüler kapiller yatakta konjesyon, tübüler atrofi ve dilatasyon, tübül lümeninde nekrotik hücre birikimleri, tübüler epitel hücrelerinde hasar, intertisyel fibrozis, ödem, inflamasyon gibi histopatolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Buna karşın literatürde (8,23,28), ÜPB tıkanıklığı olan böbreklerden yapılan biyopsilerin % 16 ila % 54'ünde histopatolojik görünümün normal olduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda (7,29), ÜPB tıkanıklığına sekunder gelişen histopatolojik değişikliklerin tıkanıklığın süresi ve şiddetine bağlı olarak arttığı raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da, Grup 2 ve Grup 3'te saptanan histopatolojik parametreler geç dönemde daha fazla ve daha şiddetli idi. Tıkanıklığın şiddeti yönünden bakılacak olursa çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, Grup 3'teki histopatolojik bulgular Grup 2'ye göre daha şiddetli ve belirgin idi. Geç dönem tıkanıklık grubunda dikkat çeken bir başka nokta ise diğer gruplardan farklı olarak böbreklerin yaklaşık yarısında tübül yapılarının değerlendirilemeyecek derecede bozulmuş olmasıydı. Bu bulgu, tıkanıklığın süresi ve şiddetinin renal hasar üzerindeki etkisini ortaya koymasından önemlidir.

Literatürde tam veya kısmi ÜPB tıkanıklığında biyokimyasal, ultrastrüktürel ve fonksiyonel parametreler açısından karşı taraf böbrekte oluşan yanıtı inceleyen birkaç çalışma (2,7,26,32,33) vardır. Bilindiği gibi ÜPB tıkanıklığı karşı böbrekte kompensatuvar hipertrofiye neden olmaktadır. Karşı böbrekte toplam nefron sayısı değişmeksizin, toplam DNA içeriğinin artmasına bağlı olarak ağırlık artışı görülür (26). Görülen bu ağırlık artışı tıkanıklığın şiddeti ve süresine bağlıdır (32).

Ekinci ve ark.⁽⁷⁾ yaptıkları çalışmada, tam ve kısmi ÜPB tıkanıklığının erken dönemde karşı taraf böbrekte de, aynı taraf böbrekteki benzer şekilde glomerüler ödem, konjesyon, tübüler dilatasyon, epitelde nekrotik ve apoptotik değişiklikler gibi histopatolojik değişikliklere neden olduğunu göstermişler ve bu değişikliklerin kısmi tıkanıklıkta daha hafif olduğunu bildirmiştir. Fakat karşı böbrekte görülen bu histopatolojik değişikliklerin uzun dönem progresyonundan söz etmemişlerdir. Biz çalışmamızda; karşı böbrekte oluşan histopatolojik değişiklikleri ve bu değişikliklerin geç dönemdeki progresyonunu araştırdık. Bu deneysel çalışma; karşı böbrekte oluşan histolojik hasarın uzun dönem progresyonunu ayrıntılı olarak değerlendirmesi açısından ilktir.

Çalışmamızda; Grup 2a ve 3a'da karşı böbrekte renal pelviste kistik dilatasyon, glomerüler büzüşme, glomerüler damarlarda konjesyon, tübüllerde hafif-orta derecede epitel hücre hasarı, hafif-orta derecede intertisyel ödem ve inflamasyon izlendi. Bu değişikliklerin Ekinci ve ark.'nın⁽⁷⁾ çalışmasından farklı olarak darlık ve tıkanıklık grubunda birbirine benzer olduğu görüldü.

Geç dönemde ise renal pelvisteki kistik dilatasyonun tamamen gerilediği görüldü. Glomerüler büzüşme ve konjesyon azalmakla beraber sebat ediyordu. Hafif derecede tübüler epitel hücre hasarı, intertisyel ödem ve inflamasyon saptandı. Ancak, geç dönemde saptanan bu histopatolojik değişikliklerde erken döneme göre azalma olduğu dikkati çekti.

Daha önce de söz edildiği gibi ÜPB tıkanıklığı; normal hücre kinetiği ve patolojik süreçler için önemli olan programlanmış hücre ölümüne yani apoptozise bağlı olarak parankimal hasara, bunun sonucunda da renal atrofiye yol açabilir⁽⁷⁾. Grup 2 ve 3'te aynı taraf böbrekte erken ve geç dönemde görülen histopatolojik değişiklikler, renal kan akımındaki azalmadan kaynaklanan iskemi sonucunda meydana gelmiş olabilir. Fakat karşı böbrekte özellikle erken dönemde oluşan bu değişikliklerin nedeni belli değildir. Çünkü karşı taraf böbrekte kan akımı artmaktadır. Karşı böbrekte gözlenen bu hücresel yıkım, hidronefrotik böbrekte daha önce de söz edilen ve patogeneze sorumlu tutulan mediatörler tarafından tetiklenmiş olabilir. Ancak, geç dönemde bu histopatolojik değişikliklerin azalmasının nedeni belirsizdir. Çünkü geç

dönemde de aynı taraf böbrekteki hasar süreci devam etmekte, yani patogeneze sorumlu tutulan mediatörler ortamdaki varlığını sürdürmektedir. Dolayısıyla bu noktada; karşı taraf böbrekte erken dönemde oluşan hasardan sorumlu, başka geçici faktörlerin mi olduğu ya da erken dönemde aynı mekanizma ile hasar oluşuyor olsa bile, geç dönemde bu süreci geri çevirecek başka kompensatuvar mekanizmaların mı devreye girdiği sorusu akla gelmektedir.

Sonuç olarak, karşı taraf böbrekte erken dönemde görülen hasarın ve geç dönemde görülen iyileşmenin mekanizmasını araştırarak ve söz edilen mediatörlerin rolünü açıklayacak ileri çalışmalara gereksinim vardır. Klinik açıdan bakıldığında ise; ÜPB tıkanıklığında karşı taraf böbrekte erken dönemde renal hasar gelişmekte, fakat bu hasar geç dönemde azalmaktadır. Bu yüzden ÜPB tıkanıklığında tedaviye konservatif yaklaşımla başlanması, cerrahi tedavinin konservatif yaklaşıma cevap vermeyen hastalarda uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Bartoli F, Penza R, Aceto G, et al: Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 and β 2-microglobulin in children with ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Surg* 46: 530, 2011
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.07.057>
PMid:21376205
2. Brandell RA, Brock JW 3rd, Hamilton BD, et al: Unilateral hydronephrosis in infants: are measurements of contralateral renal length useful? *J Urol* 156: 188, 1996
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65993-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65993-7)
3. Chen RN, Inman SR, Stowe NT, et al: Role of endothelium-derived relaxing factor in the maintenance of renal blood flow in a rodent model of chronic hydronephrosis. *Urology* 46: 438, 1995
[http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)80239-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80239-8)
4. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, et al: Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. *Eur Urol* 49: 734, 2006
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.01.046>
PMid:16504374
5. Chiou YY, Chiu NT, Wang ST, et al: Factors associated with the outcomes of children with unilateral ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 171: 397, 2004
<http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000101381.32320.78>
PMid:14665942
6. Cutreneo G, Arena S, Cervellione RM, et al: Altered cytoskeletal structure of smooth muscle cells in ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 185: 2314, 2011
<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.045>
PMid:21511284
7. Ekinci S, Ciftci AO, Atilla P, et al: Ureteropelvic juncti-

- on obstruction causes histologic alterations in contralateral kidney. *J Pediatr Surg* 38: 1650, 2003
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00578-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00578-5)
8. Elder JS, Stansbrey R, Dahms BB, et al: Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 154: 719, 1995
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67143-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67143-X)
 9. Fefer S, Ellsworth P: Prenatal hydronephrosis. *Pediatr Clin North Am* 53: 429, 2006
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2006.02.012>
 PMid:16716789
 10. Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, et al: MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 58: 182, 2000
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00153.x>
 PMid:10886563
 11. Han SW, Lee SE, Kim JH, et al: Does delayed operation for pediatric ureteropelvic junction obstruction cause histological changes? *J Urol* 160: 984, 1998
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62676-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62676-4)
 12. Herndon CD, Kitchens DM: The management of ureteropelvic junction obstruction presenting with prenatal hydronephrosis. *Scientific World J* 9: 400, 2009
<http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2009.51>
 PMid:19484161
 13. Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, et al: Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal development. *Kidney Int* 69: 137, 2006
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000004>
 PMid:16374434
 14. Ismail A, Elkholy A, Zaghmout O, et al: Postnatal management of antenatally diagnosed ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Urol* 2: 163, 2006
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2005.07.005>
 PMid:18947602
 15. Josephson S, Aperia A, Lannergren K, et al: Partial ureteric obstruction in the pubescent rat. I. long-term effects on renal function. *J Urol* 138: 414, 1987
 PMid:3599270
 16. Kajbafzadeh AM, Payabvash S, Salmasi AH, et al: Smooth muscle cell apoptosis and defective neural development in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 176: 718, 2006
<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.041>
 PMid:16813927
 17. Karnak I, Woo LL, Shah SN, et al: Results of a practical protocol for management of prenatally detected hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction. *Pediatr Surg Int* 25: 61, 2009
<http://dx.doi.org/10.1007/s00383-008-2294-6>
 PMid:19043723
 18. Kim J, Hong S, Park CH, et al: Management of severe bilateral ureteropelvic junction obstruction in neonates with prenatally diagnosed bilateral hydronephrosis. *Korean J Urol* 51: 653, 2010
<http://dx.doi.org/10.4111/kju.2010.51.9.653>
 PMid:20856652 PMCid:2941816
 19. Klein J, Gonzalez J, Miravete M, et al: Congenital ureteropelvic junction obstruction: human disease and animal models. *Int J Exp Path* 92: 168, 2011
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2613.2010.00727.x>
 PMid:20681980 PMCid:3101490
 20. Koff SA: Postnatal management of antenatal hydronephrosis using an observational approach. *Urology* 55: 609, 2000
[http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)00459-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00459-3)
 21. Lama G, Ferraraccio F, Iaccarino F, et al: Pelviureteral junction obstruction: correlation of renal cell apoptosis and differential renal function. *J Urol* 169: 2335, 2003
<http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000067385.26560.7c>
 PMid:12771794
 22. MacNeily AE, Maizels M, Kaplan WE, et al: Does early pyeloplasty really avert loss of renal function? a retrospective review. *J Urol* 150: 769, 1993
 PMid:8326643
 23. McAleer I, Kaplan G: Renal function before and after pyeloplasty: does it improve. *J Urol* 162: 1041, 1999
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)68059-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)68059-5)
 24. Miyajima A, Chen J, Poppas DP, et al: Role of nitric oxide in renal tubular apoptosis of unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 59: 1290, 2001
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041290.x>
 PMid:11260390
 25. Onen A, Jayanthi R, Koff SA: Long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. *J Urol* 168: 1118, 2002
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64604-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64604-6)
 26. Peters CA, Gaertner RC, Carr MC, et al: Fetal compensatory renal growth due to unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 150: 597, 1993
 PMid:7686988
 27. Sager C, Lopez JC, Duran V, et al: Transforming growth factor-β1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and follow-up. *Int Braz J Urol* 35: 315, 2009
<http://dx.doi.org/10.1590/S1677-55382009000300008>
 PMid:19538767
 28. Stock JA, Krous HF, Heffernan J, et al: Correlation of renal biopsy and radionuclide renal scan differential function in patients with unilateral ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 154: 716, 1995
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67142-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67142-8)
 29. Thornhill BA, Burt LE, Chen C, et al: Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: a new model of ureteropelvic junction obstruction. *Kidney Int* 67: 42, 2005
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00052.x>
 PMid:15610226
 30. Valles PG, Pascual L, Manucha W, et al: Role of endogenous nitric oxide in unilateral ureteropelvic junction obstruction in children. *Kidney Int* 63: 1104, 2003
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00833.x>
 PMid:12631094
 31. Yang Y, Hou Y, Niu ZB, et al: Long-term follow-up and management of prenatally detected, isolated hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 45: 1701, 2010
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.03.030>
 PMid:20713223
 32. Yoo KH, Thornhill BA, Forbşes MS, et al: Compensatory renal growth due to neonatal ureteral obstruction: implications for clinical studies. *Pediatr Nephrol* 21: 368, 2006
<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-2119-y>
 PMid:16382318
 33. Zhang PL, Peters CA, Rosen S: Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies. *Pediatr Nephrol* 14: 820, 2000
<http://dx.doi.org/10.1007/s004679900240>
 PMid:10955936