

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ NEFROPATİSİNE
N-ASETİLSİSTEİN VE SELENYUMUN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Furkan Adem CANBAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ NEFROPATİSİNE
N-ASETİLSİSTEİN VE SELENYUMUN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Furkan Adem CANBAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Müslim YURTÇU

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını gördüğüm ve üzerimde büyük emeği olan değerli hocam aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Müslim YURTÇU'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerilerinden faydalandığım, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Adnan ABASIYANIK ve Prof. Dr. Engin GÜNEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Farklı disiplinler ile uyumlu bir şekilde çalışmamızı sağlayan ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim Yrd.Doç.Dr. Pembe OLTULU, Yrd.Doç.Dr. Güngör TAŞTEKİN, Dr. Rahim KOCABAŞ ve Doç.Dr. Metin DOĞAN'a teşekkür ederim.

Kendisiyle daima uyum içerisinde çalıştığımız ve cerrahi tecrübelerinden faydalandığım değerli kıdemlim Op. Dr. Nurcan Çoşkun'a, birlikte çalıştığımız tüm hemşirelerimize, personellerimize, sekreterlerimize ve ameliyathane ekibimize sonsuz teşekkürler.

Bu kutsal mesleğe yönelmemi sağlayan ve beni daima destekleyen aileme minnetlerimi sunarım.

İhtisas eğitiminin zorlu yollarında daima bana destek olan, zorlandığım anlarda moral ve motivasyonumu yüksek tutmamı sağlayan, evden çok hastanede geçirdiğim zamanlar için her zaman anlayışlı olan ve beni sabırla bekleyen aynı zamanda tezimin hazırlanmasında bana destek olan değerli eşim ve kızıma sonsuz teşekkürlerimle.

Şubat 2018

Dr.Furkan Adem Canbaz

Bu proje, Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 171518004 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ NEFROPATİSİNE N-ASETİLSİSTEİN VE SELENYUMUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL ÇALIŞMA, FURKAN ADEM CANBAZ, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2018

Amaç: Çalışmamızı vezikoüreteral reflü (VUR) oluşturulan tavşanlarda steril idrar ve enfekte idrar varlığında gelişen nefropatiyi değerlendirerek; VUR nefropatisine N-Asetilsistein (NAC) ile selenyumun (Se) etkisinin araştırılması amacıyla planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda grup 1 (Kontrol), grup 2 (VUR+Steril idrar), grup 3 (VUR+Steril idrar+NAC), grup 4 (VUR+Steril idrar+Se), grup 5 (VUR+Enfekte idrar), grup 6 (VUR+Enfekte idrar+NAC) ve grup 7 (VUR+Enfekte idrar+Se) olmak üzere 7 grup kullanıldı. Tüm gruplara çalışmanın başında ve sonunda (21 gün sonra) ^{99m}Tc dimerkaptosuksinik asit (DMSA) statik böbrek sintigrafisi, sistogram ve idrar kültürü yapıldı. Kontrol grubundaki tavşanlara bilateral nefrektomi yapıldı. Diğer gruplarda cerrahi olarak sol VUR oluşturuldu. Steril idrar gruplarında enfeksiyon gelişmemesi için 21 gün süreyle seftriakson enjeksiyonu yapıldı. Enfekte idrar gruplarında cerrahi esnasında mesaneye E.Coli ekildi. NAC ve Se enjeksiyonları 21 gün boyunca günlük intraperitoneal uygulandı. Kontrol grubu dışındaki grupların tamamında VUR oluşturulduktan sonraki 15. günde sistogram çekilip idrar kültürü yapıldı. Bilateral nefrektomi yapılarak tüm böbrek dokularında malondialdehit (MDA), inflamasyon ve skatrizasyon değerlendirildi.

Bulgular: Sintigrafik değerlendirmede grup 3 ile grup 4'ün sol böbrek deney sonu renal apteyk değerlerinde bazal değerlere göre anlamlı azalma izlendi (sırasıyla P=0,046 ve P=0,046). Gruplar arasında deney sonu sol böbrek renal apteyk değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (P=0,354).

Yalnızca grup 2'de sol taraf MDA düzeylerinin (16,9±2,1 nmol/g) sağ tarafa kıyasla (12,4±3,2 nmol/g) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (P=0,026). Gruplar arasında hem sol taraf (P=0,002), hem de sağ taraf MDA düzeyleri (P=0,003) açısından anlamlı farklılık izlendi. Grup 5, grup 2 ile kıyaslandığında sol böbrek MDA düzeyleri anlamlı şekilde yüksekti (P=0,023).

Histopatolojik incelemede sol böbrek inflamatuvar yanıt skorları (IYS) açısından kontrol grubuna kıyasla diğer grupların hepsinde IYS'lerinin anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü (P<0,001). Sol böbrek IYS'ları grup 5'te grup 2'den (P<0,001) anlamlı olarak yüksekti. Sol böbrek skatrizasyon yanıt skorları (SYS) açısından kontrol grubuna kıyasla diğer grupların hepsinde SYS'ları anlamlı şekilde fazla idi (P<0,001). Sol böbrek SYS'ları grup 5'te; grup 2 (P=0,026), grup 6 (P<0,001) ve grup 7'den (P=0,006) anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç: VUR'un enfeksiyon olmaksızın da sintigrafik olarak böbrek fonksiyonlarında düşüşe sebep olduğu görüldü. VUR nefropatisinde MDA düzeyi yalnızca enfeksiyon varlığında artmaktadır. VUR nefropatisinde steril idrar varlığında histopatolojik olarak fibrozis gelişmektedir. Skatrizasyon yanıt skorları açısından değerlendirildiğinde N-asetilsistein ve selenyumun VUR nefropatisinde skar oluşumunu önleyici etkilerinin olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: VUR nefropatisi, MDA, ^{99m}Tc-DMSA, inflamasyon, skatrizasyon, N-Asetilsistein, Selenyum



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF N-ACETYLCYSTEIN AND SELENIUM ON VESICoureTERAL REFLUX NEPHROPATHY: AN EXPERIMENTAL STUDY, FURKAN ADEM CANBAZ, M.D. THESIS, KONYA, 2018

Purpose: We planned to investigate the effects of N-Acetylcysteine (NAC) and selenium (Se) on vesicoureteral reflux (VUR) nephropathy through evaluating developed nephropathy with sterile urine and infected urine in rabbits on which VUR nephropathy was induced.

Material and Methods: In our study, a total of 7 groups, namely group 1 (Control), group 2 (VUR+Sterile urine), group 3 (VUR+Sterile urine+NAC), group 4 (VUR+Sterile urine+Se), group 5 (VUR+Infected urine), group 6 (VUR+Infected urine+NAC) and group 7 (VUR+Infected urine+Se) were used. ^{99m}Tc Dimercaptosuccinic acid (DMSA) static renal scintigraphy, cystogram and urinary culture were performed for all groups both in the beginning and at the end of study (21 days later). Bilateral nephrectomy was performed for rabbits in the control group. Left-sided VUR was induced surgically for all other groups. To avoid development of an infection in the sterile urine groups, daily ceftriaxone injections were administered for 21 days. In infected urine groups, E.Coli was inoculated into bladder during surgery. NAC and Se injections were administered intraperitoneally daily for 21 days. In all of the groups other than the control group, on the day 15 after induction of VUR, urinary culture was taken and cystogram was performed. Bilateral nephrectomy was performed and malondialdehyde (MDA) measurement was made on all renal tissues. Kidneys were scored via histopathological examination for inflammation and cicatrization.

Results: In scintigraphical evaluation, left kidney post-experimental renal uptake values of group 3 and group 4 were found to be significantly decreased compared to the basal values (P=0.046 and P=0.046, respectively). No significant difference was determined between groups in terms of post-experimental left renal uptake values (P=0.354).

Only in group 2, left-sided MDA levels (16.9±2.1 nmol/g) were significantly higher compared to the right side (12.4±3.2 nmol/g) (P=0.026). A significant difference was determined in regard to both left side (P=0,002) and right side (P=0,003) MDA levels among the groups. MDA levels of left kidney were significantly higher in group 5, compared to group 2 (P=0,023).

In histopathological examination, considering left kidney inflammatory response scores (IRSs), IRSs were found to be significantly higher in all other groups compared to the control group (P<0.001). It was observed that left kidney IRSs were significantly higher in group 5 compared to group 2 (P<0.001). Considering left kidney cicatrization response scores (CRSs),

CRSs were significantly higher in all other groups compared to the control group ($P<0.001$). It was determined that left kidney CRSs were higher in group 5 compared to group 2 ($P=0.026$), group 6 ($P<0.001$) and group 7 ($P=0.006$).

Conclusion: A decrease in renal functions was observed in VUR, even if there was no infection. When cicatrization response scores were evaluated, N-acetylcystein and selenium were observed to have protective effects on scar formation in VUR nephropathy.

Keywords: VUR nephropathy, MDA, ^{99m}Tc -DMSA, inflammation, cicatrization, N-Acetylcysteine, Selenium



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ANATOMİ-HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ.....	2
2.2. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ.....	8
2.2.1. Patofizyoloji.....	8
2.2.2. Sınıflandırma.....	8
2.2.3. Epidemiyoloji.....	9
2.2.4. Tanısal değerlendirme.....	10
2.2.5. Vezikoüreteral reflü nefropatisi.....	11
2.2.6. Vezikoüreteral reflü nefropatisi komplikasyonları.....	14
2.2.7. Vezikoüreteral reflü tedavisi.....	14
2.3. N-ASETİLSİSTEİN.....	15
2.4. SELENYUM.....	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. DENEKLER.....	17
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI.....	17
3.3. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ VE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLUŞTURULMASI.....	18
3.4. SİSTOGRAM ÇEKİMİ.....	21

3.5. TEDAVİNİN YAPILIŞI.....	21
3.6. SİNTİGRAFİK DEĞERLENDİRME.....	22
3.7. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	22
3.8. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	23
3.9. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. SİNTİGRAFİK BULGULAR.....	26
4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	33
4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51



TABLÖLAR

Tablo 4.1. Grupların sol taraf, bazal ve deney sonu ^{99m}Tc renal apteyk değerleri

Tablo 4.2. Grupların sağ taraf, bazal ve deney sonu ^{99m}Tc renal apteyk değerleri

Tablo 4.3. Grup içi sol ve sağ taraf MDA dizeyelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.4. Gruplarda sol böbrek inflamatuvar skor dağılımı

Tablo 4.5. Gruplarda sağ böbrek inflamatuvar skor dağılımı

Tablo 4.6. Gruplarda sol böbrek skatrizasyon skor dağılımı

Tablo 4.7. Gruplarda sağ böbrek skatrizasyon skor dağılımı



ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kloaka, hindgut ve allantois

Şekil 2.2. Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz

Şekil 2.3. Böbreğin anatomik yapısı

Şekil 2.4. Üreterotrigonal kompleks

Şekil 2.5. VUR etiyojisiyle ilişkili üreterovezikal bileşke anomalileri

Şekil 2.6. VUR'un internasyonal derecelendirmesi

Şekil 2.7. VSÜG'de bilateral VUR

Şekil 2.8. Konveks ve konkav papillalar

Şekil 2.9. Akut pyelonefrit – renal skar olaylar zinciri

Şekil 3.1. Cerrahi öncesi tavşan

Şekil 3.2. Mesanenin görünümü

Şekil 3.3. İdrar örneği alınması

Şekil 3.4. Üreter orifisleri

Şekil 3.5. Sol üreter kataterizasyonu

Şekil 3.6. Submukozal tünelin kaldırılması

Şekil 3.7. Mesanenin kapatılması

Şekil 3.8. Mesaneye E.Coli verilmesi

Şekil 3.9. Kontrol grubundan bir tavşanın normal mesanesi

Şekil 3.10. Grup 2'den bir tavşanda sol VUR

Şekil 3.11. Kontrol grubuna ait bir tavşanda böbrekler, üreterler ve mesanenin görünümü

Şekil 3.12. Grup 6'ya ait bir tavşanda sol böbrek daha büyük ve soluk görünmektedir

Şekil 3.13. Grup 7'ye ait bir tavşanda sağ böbrek posterioinferiorunda fokal bir alanın soluk görünümü

Şekil 3.14. Grup 5'e ait bir tavşanda sol böbrek sağa göre daha büyük ve soluk görünmektedir

Şekil 4.1. Grupların bazal ve deney sonu sol böbrek sintigrafik apteyk değerleri

Şekil 4.2. Grupların bazal ve deney sonu sağ böbrek sintigrafik apteyk değerleri

Şekil 4.3. Kontrol grubuna ait bir tavşanın posterior ve anterior DMSA görüntülerinde her iki böbreğin apteyk oranları birbirine yakın görünmektedir

Şekil 4.4. Grup 2'ye ait bir tavşanın posterior DMSA görüntüsü.

Şekil 4.5. Grup 3'e ait bir tavşanda deney sonrası posterior sintigrafi görüntüsünde sol böbrek parenkiminde incelleme ile ileri derecede azalmış aktivite tutulumu, sağda kompensatuvar hipertrofi görülmektedir

Şekil 4.6. Grup 4'e ait bir tavşanda deney sonu posterior ve anterior sintigrafi görüntülerinde sol böbrek aktivite tutulumu azalmış görünmektedir.

Şekil 4.7. Grup 5'e ait bir tavşanda deney sonrası posterior ve anterior sintigrafi görüntülerinde sol böbrek normalden büyük, orta-ileri derecede hidronefrotik ve aktivite tutulumu azalmış görünmektedir

Şekil 4.8. Grup 6'ya ait bir tavşanda deney sonrası posterior ve anterior sintigrafi görüntülerinde sol böbrek büyüklüğü normalin alt sınırında ve aktivite tutulumu minimal azalmış görünmektedir

Şekil 4.9. Grup 7'ye ait bir tavşanda deney sonrası posterior sintigrafi görüntüsünde sol üst pol lateralde, sol alt polde, sağ üst pol lateralde skar varlığı ile sol pelvikalikseal dilatasyon görülmektedir

Şekil 4.10. Grup 1'e ait bir tavşan böbreği

Şekil 4.11. Grup 2'ye ait bir tavşan böbreği

Şekil 4.12. Grup 3'e ait bir tavşan böbreği

Şekil 4.13. Grup 4'e ait bir tavşan böbreği

Şekil 4.14. Grup 5'e ait bir tavşan böbreği

Şekil 4.15. Grup 6'ya ait bir tavşan böbreği

Şekil 4.16. Grup 7'ye ait bir tavşan böbreği

Şekil 4.17. Grup 1'e ait bir tavşanda normal böbreğin histolojik görünümü (skor 0: parenkimal tutulum yok)

Şekil 4.18. Grup 2'ye ait bir tavşanda sol böbrekte inflamasyon (skor 1: %5'ten az parenkimal tutulum var)

Şekil 4.19. Grup 7'ye ait bir tavşanda sağ böbrekte inflamasyon (skor 2: %5-10 arası parenkimal tutulum)

Şekil 4.20. Grup 5'e ait bir tavşanda sol böbrekte inflamasyon (skor:3 %10'dan fazla parenkimal tutulum var)

Şekil 4.21. Grup 1'e ait bir tavşanda normal böbreğin histolojik görünümü (skor 0: parenkimal tutulum yok)

Şekil 4.22. Grup 6'ya ait bir tavşanda sol böbrekte skatrizasyon (skor 1: %5'ten az parenkimal tutulum var)

Şekil 4.23. Grup 7'ye ait bir tavşanda sol böbrekte skatrizasyon (skor 2: %5-10 arası parenkimal tutulum)

Şekil 4.24. Grup 5'e ait bir tavşanda sol böbrekte skatrizasyon (skor:3 %10'dan fazla parenkimal tutulum var)

SİMGELER VE KISALTMALAR

DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
GSH	: Glutasyon
I.M	: İntramusküler
I.P	: İntraperitoneal
IRR	: İntrarenal reflü
IYS	: İnflamatuvar yanıt skoru
MDA	: Malondialdehit
NAC	: N-asetilsistein
RN	: Reflü nefropatisi
Se	: Selenyum
SYS	: Skatrizasyon yanıt skoru
USG	: Ultrasonografi
ÜSE	: Üriner sistem enfeksiyonu
VSÜG	: Voiding sistoüretrografi
VUR	: Vezikoüreteral reflü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üretere geri akışı olarak tanımlanır. VUR, ilk olarak 1800'lü yılların sonunda keşfedilmiş olmasına karşın klinik önemi son 50 yıl içinde anlaşılmıştır (Holcomb III 2014).

Tanı, çoğunlukla üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) için değerlendirilen hastalarda konulmasına rağmen bazen proteinüri, işeme disfonksiyonu, hipertansiyon veya kronik böbrek yetmezliği araştırılırken de VUR varlığı saptanabilmektedir. Ek olarak prenatal hidronefrozu olan hastalarda veya kardeşinde VUR olan çocuklarda tarama esnasında da farkedilebilmektedir (Holcomb III 2014).

VUR, tek başına ÜSE'ye sebep olmaz ancak bakteriüri varlığında enfeksiyon gelişimine yol açmaktadır. Ancak işeme sonrası ciddi rezidü idrarı olan VUR hastalarında ÜSE gelişimine eğilim vardır. VUR, bakteriüri nedeniyle değerlendirilen hastaların yaklaşık % 20-35'inde görülmektedir. Bir yaşından önce üriner sistem enfeksiyonu geçiren hastaların % 60'dan fazlasında VUR mevcuttur; bu oran iki-üç yaşlarında % 30 ve erişkin dönemde % 5'den daha düşüktür (Coran 2012).

Reflü nefropatisi (RN), başlarda VUR ve ÜSE nedeniyle oluşan renal hasar olarak tanımlanmıştır. Ancak mevcut anlayışa göre RN, iki süreçten biri sonucunda oluşmaktadır. Bazı hastalarda (özellikle erkeklerde), renal displazi şiddetli VUR (konjenital form) sonucunda oluşmakta ve primer olarak ÜSE ile ilişkili olmamaktadır. İkinci mekanizma, VUR ve beş yaşından önce geçirilmiş tekrarlayan ÜSE kombinasyonu ile RN'sinin oluşmasıdır (kazanılmış form). Bu hastalarda (çoğunlukla kızlarda) VUR ve ÜSE kalıcı renal skar oluşumuna sebep olmaktadır (Feld 2010). RN patogenezinde ÜSE ve oksidatif strese bağlı gelişen hasarın etkin olduğu gösterilmiştir (Okur 2003).

N-asetilsistein (NAC) hücreleri koruyucu etkilere sahip antioksidan bir bileşiktir. NAC, bir serbest radikal tutucusu gibi davranır ve ayrıca glutatyon (GSH) rejenerasyonundan sorumlu enzimleri aktive ederek hücre içi GSH düzeylerinin artışına neden olmaktadır (Arakawa 2007).

Selenyum (Se), glutatyon peroksidaz sisteminin komponenti olan bir eser elementtir (Almajwal 2014).

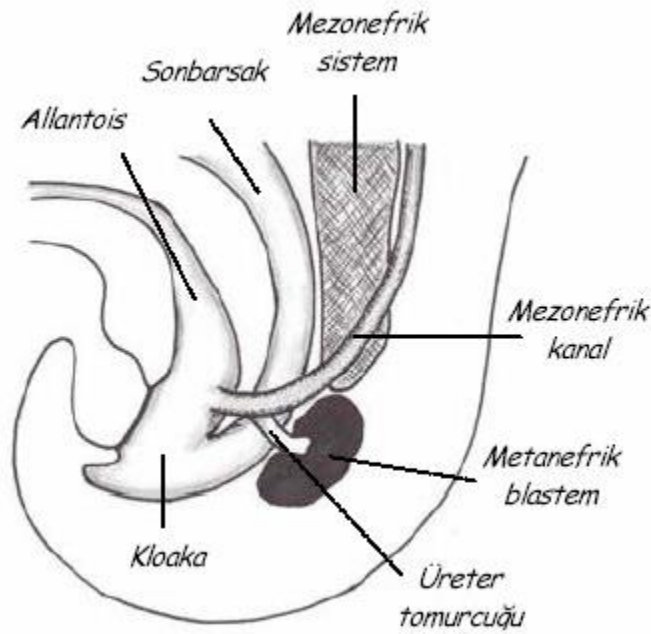
VUR nefropatisinde; ÜSE varlığı ve oksidatif stresin, renal hasar oluşturmadaki etkisinin gösterilmesi planlandı. Ayrıca NAC ve Se uygulanmasının VUR nefropatisinde etkinliği araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi-Histoloji-Embriyoloji

Üriner sistem; idrarın kandan süzülmesini sağlayan böbrekler, süzülen idrarın mesaneye ilerlemesini sağlayan üreterler, bu idrarı depolayan mesane ve idrarı vücuttan dışarı atan üretradan oluşur (Arıncı 2001).

Üriner ve genital sistemler, embriyolojik ve anatomik olarak iç içedir. Her iki sistem de karın arka duvarındaki ortak bir mezodermal kabarıklıktan (mezoderm) gelişir. Her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir kanala yani kloakaya açılır (Şekil 2.1) (Yıldırım 2004).



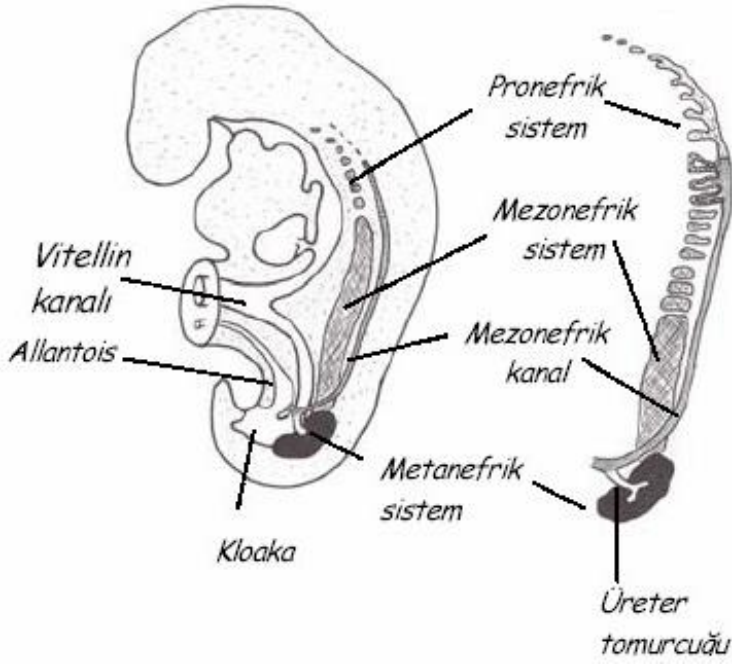
Şekil 2.1. Kloaka, hindgut ve allantois (Başaklar 2006).

İntrauterin dönemin 16. gününde endodermal kökenli son barsağın (hindgut) kör ucu allantoisin başlangıç noktasının kaudaline doğru genişler. Bu şekilde kloaka oluşur. Kloakal membran, kloakayı önündeki dış yüzeyden ayırır. Gelişimin 4. ve 7. haftaları arasında ürorektal septum kloakayı anterior ve posterior parça olmak üzere ikiye ayırır. Bunlara primitif ürogenital sinüs ve anorektal parça da denir. Kloakal membran ise ikiye ayrılarak önde ürogenital membranı arkada da anal membranı oluşturur (Arıncı 2001).

Primitif ürogenital sinüs üç bölümden oluşur. Üst ve en büyük parça mesanedir. Başlangıçta mesane allantoisle ilişkilidir. Allantoisin oblitere olmasıyla geride urakus kalır. Urakus mesane kubbesi ile umbilikus arasında uzanım gösterir. Urakus regrese olarak daha ileri yaşlarda median umbilikal ligament ismini alan bir kalıntıya dönüşür. İkinci parça ise daha dar bir segment olan pelvik parçadır. Pelvik parçadan erkeklerde prostatik ve membranöz üretra gelişir. Son parça ise kalıcı ürogenital sinüstür ve ürogenital sinüsün fallik parçası olarak bilinir (Arıncı 2001).

Kloakanın bölünmesi sırasında, ürogenital sinüse ağızlaşmış olan mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir ve mesane tabanı ile trigon oluşur. Başlangıçta mezonefrik kanalların birer çıkıntısı halindeki üreterler; ortak boşaltım kanalının emilmesinden sonra, 7. haftaya kadar mesaneye ayrı ayrı girerler ve böbreklerin yukarı doğru yükselmesi ile üreter orifisleri de kraniale doğru kayarlar (Skoog 1987).

İntrauterin dönemde; kranialden kaudale doğru pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç farklı böbrek sistemi oluşur. Birinci sistem işlevsizdir. İkinci sistem 4-8. haftalarda kısa bir süre fonksiyon gösterebilir. Üçüncü sistem kalıcı böbrekleri oluşturur. Pronefroz; 4. haftanın başlarında servikal ve üst torasik bölgelerde segmente olan intermediate mezodermden oluşan ilk nefrik yapıdır. 6. haftada tamamen geriler ve kalıntı haline dönüşür. İntermedia mezodermin alt torasik, lumbar ve sakral bölgelerinde solid ve segmente olmayan bir doku kitlesi haline gelmesiyle nefrojenik doku kordonları (nefrojenik kord) oluşur. Mezonefroz ve metanefroz, bu nefrojenik kordonlardan gelişmektedir (Şekil 2.2) (Yıldırım 2004).



Şekil 2.2. Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz (Başaklar 2006).

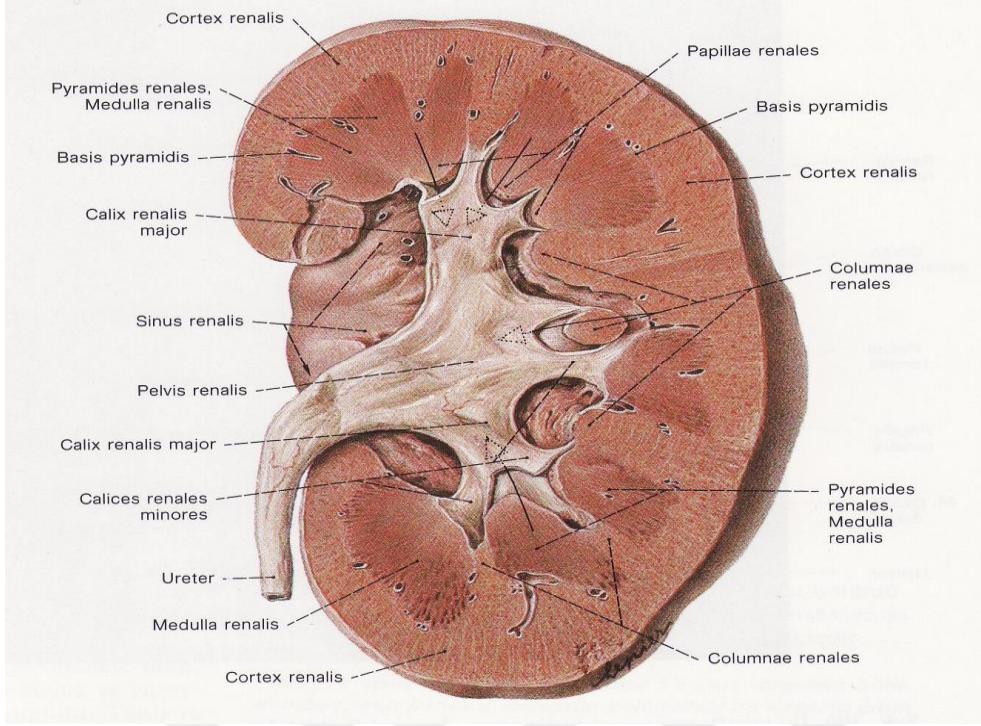
Metanefrik mezoderme gömülü olan üreter tomurcuğundan; renal pelvis, major ve minor kaliksler ile toplayıcı tübüller gelişir. Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki, üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin birçoğunun mekanizmasını açıklar (Başaklar 2006, Ataei 2004). Üreter tomurcuğunun mezonefrik sistemin daha kaudalinden çıkması, ortak boşaltım kanalının daha kısa olmasına neden olur. Bunun sonucunda primer VUR gelişir. Kısa ortak kanal nedeniyle üreterler daha kranio-laterale kayar. Oluşan trigon normalden geniştir ve trigonal yapı daha kısa bir ortak kanalın emilmesiyle olduğundan daha az mezenkim içerir. Sonuçta daha süperiolaterale yerleşmiş, trigona fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreterler tarafından oluşturulan orifisler görülür (Yıldırım 2004).

Böbrekler, torakal 12 ve lomber 3. vertebralar arasında ve retroperitoneal alanda yerleşim gösteren organlardır. Sağ böbrek daha fazla olmak üzere soluk alıp vermekle hareketlidirler. Bu mobilite zayıf bireylerde daha belirgindir. Yenidoğanlarda tüm vücut ağırlığının 1/80'ini, yetişkinlerde ise 1/240'ını böbrekler oluşturur. Erişkinde ortalama uzunluğu 12 cm, genişliği 6 cm, kalınlığı 3 cm kadardır. Sol böbrek daha ince ve uzun yapıdadır (Anafarta 2011). Bir çalışmada bir yaşından büyük çocuklarda (böbrek boyutu= $6,79 + 0,22 \times \text{yaş}$) formülü ile böbrek boyutlarının hesaplanabileceği saptanmıştır. Aynı çalışmada bir yaşından küçük çocuklarda (böbrek boyutu= $4,98 + 0,155 \times \text{ay}$) olarak

hesaplanabileceği tespit edilmiştir (Rosenbaum 1984). Çocuklarda yaşa göre olması gereken böbrek boyutunu gösteren normogramlar geliştirilmiş olmasına rağmen, bir böbreğin normal uzunluğunun 2,5 vertebral korpusa karşılık gelmesi genel kuraldır (Başaklar 2006).

Böbrekler; fibröz kapsül, perirenal yağ dokusu, Gerota fasyası ve pararenal yağ dokusu ile içten dışa doğru çevrilidir. Böbrek yüzeyi ince bir fibröz kapsülle çevrilmiş olup, bu kapsülün dışında perirenal yağ dokusu olarak adlandırılan kalın adipoz kapsül bulunur. Bu yağ dokusu dışında böbrek üstü bezini de içine alan “Gerota fasyası” bulunmaktadır. Gerota fasyası; anterior ve posterior renal fasya adı verilen iki bölümden oluşmakta olup, perirenal ve pararenal yağ dokularını birbirinden ayırır. Böbrekler karın arka duvarına “korus pararenalis” adı verilen yağ dokusu aracılığıyla tutunur (Anafarta 2011).

Böbrek parenkimi, medulla ve korteks olmak üzere iki kısımdan oluşur. Renal korteks, fibröz kapsül altındadır ve ortalama 12 mm kalınlıktadır. Korteksin piramitler arasına yaptığı uzantılara Bertini kolonları adı verilir. Medulla, sayıları altı ila sekiz arasında değişen piramitlerden oluşur. Piramitlerin tabanı kortekse, uçları renal sinüse doğrudur. Piramitlerin uç kısımları minör kalikslerin içine doğru uzanan papillaları oluşturur. Minör kaliksler, papillaları kadeh şeklinde çevreler. Minör kalikslerin papillaya yapıştıkları alanlara forniks, boyun kısımlarına infundibulum denir. Birkaç minör kaliks birleşerek majör kaliksi oluşturur. Majör kaliksler de birleşerek renal pelvise açılırlar (Şekil 2.3) (Çimen 1994).



Şekil 2.3. Böbreğin anatomik yapısı (Staubesand 1990).

Renal pelvis, huni şeklinde daralarak idrarın böbreklerden peristaltik hareketlerle mesaneye iletilmesini sağlayan üreter ile devam eder. Üreter uzunluğu ortalama 22-30 cm'dir ancak bu değer yaş ve vücudun durumuna göre değişmektedir (Harrison 1995). Anatomik olarak abdominal ve pelvik; radyolojik olarak ise üst, orta ve alt şeklinde kısımlara ayrılabilir (Tanagho 1992).

Üreterler, hilus yakınında renal damarların posteriorundan renal pelvisin devamı olarak başlar. Çevresi perirenal yağ dokusuyla sarıdır. İnferiora doğru lomber vertebraların transvers çıkıntılarının uçları ve psoas majör kasının yakın komşuluğunda inerler. Üreterler, üç lokalizasyonda göreceli olarak daha dardır: Üreteropelvik bileşkede, pelvis girişinde (iliak damarları çaprazladığı yer), intravezikal bölgede (üreterovezikal bileşke) (Skandalakis 2008).

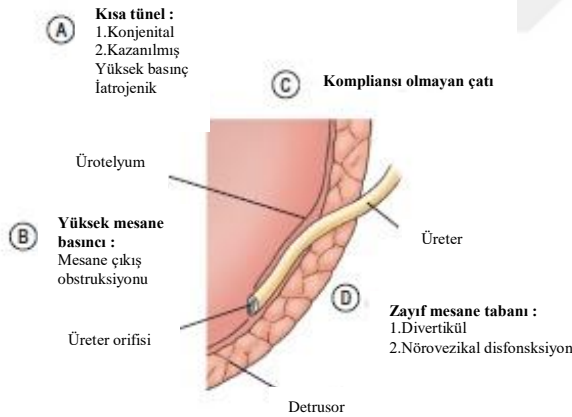
Üreterler, peristaltik hareketlerle idrarı mesaneye boşaltır. Renal kaliksler, renal pelvis ve ekstravezikal üreterde; peristaltizm oluşturan düz kas yapısıdır. Bunu kas fibrilleri sayesinde sağlar. Kas lifleri mesaneye yaklaşınca longitudinal olarak konumlanır ve üreter oblik vaziyette mesane duvarını kateder. Üreterin intravezikal kısmında, peristaltik hareketleri olmayan longitudinal kas lifleri vardır. Bu kas fibrilleri diğer üreterden gelen liflerle birleşerek mesane boynunu geçer. Kızlarda eksternal üretral meanın iç kısmında

2.2. Veziköüreteral Reflü

VUR, idrarın mesaneden gerisin geri üreter ve böbreklere doğru çıkması olarak tanımlanır. VUR olgularında ÜSE ve RN önemli birer risk faktörüdür. Ancak her VUR hastasında ÜSE ve renal hasar gelişmeyebilir (Başaklar 2006).

2.2.1. Patofizyoloji

Normal üreterovezikal bileşke, üreterin mesaneye oblik olarak girişi ve üreterin yeterli uzunlukta katettiği bir submukozal tünel varlığı ile karakterizedir. Bu anatomik oluşum, pasif valv mekanizması oluşmasını sağlar. Mesane dolup intravezikal basınç arttığında üreteral tünelin çatısına mesane duvarı baskı yapar. Böylece üreterin kompresyonu ve idrarın geri akışı önlenmiş olur. İşeme, öksürme, fiziksel aktivite gibi aralıklı intravezikal basınç artışı oluşturan durumlarda da idrarın retrograd akışı önlenmiş olur. Bu etki, üreterotrigoal kas kontraksiyonu ve üreteral peristaltizm ile de desteklenir. Nöroveziküler disfonksiyon ve mesane çıkış obstrüksiyonu gibi intravezikal basıncı fazlaca arttıran durumlar da VUR oluşumuna sebep olabilir (Şekil 2.5) (Holcomb III 2014).



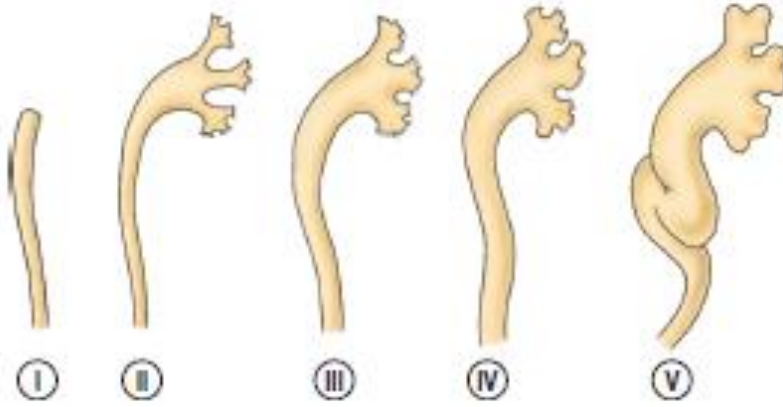
Şekil 2.5. VUR etiolojisiyle ilişkili üreterovezikal bileşke anomalileri (Holcomb III 2014).

2.2.2. Sınıflandırma

VUR, düşük basınçlı (voiding sistoüretrografinin dolum fazında oluşan) veya yüksek basınçlı (yalnızca işeme fazında görülen) olarak tanımlanır. Primer VUR, konjenital olarak

yetersiz üreterovezikal bileşkeden kaynaklanan reflü olarak tanımlanır. Sekonder VUR ise, mesane çıkış obstrüksiyonu veya nörojen mesane gibi patolojilere ikincil olarak gelişen reflüyü tanımlar (Holcomb III 2014).

Reflünün derecesini belirlemek için farklı derecelendirme yöntemleri tanımlanmıştır. İnternasyonal sınıflamaya göre VUR, voiding sistoüretrografi (VSÜG) ile I'den V'e kadar derecelendirilmektedir. I. derece VUR, yalnızca dilate olmayan üreterin görülmesi olarak tanımlanırken, II. derece VUR üretere ilaveten dilate olmayan renal pelvis ve kalikseal sistemin de görünür olduğunu ifade eder. III. derece VUR, renal pelvis ve kalikslerin hafif-orta derece dilatasyonu ve yine hafif-orta derece üreteral dilatasyon veya tortiyoziteyi ifade eder. Üreter, renal pelvis ve kalikslerdeki dilatasyonun yanı sıra renal kalikslerin küntleşmiş olması IV. derece VUR olarak tanımlanır. V. derece VUR'da ise ileri derecede hidroüreteronefroz ve kıvrıntılı bir üreter vardır (Şekil 2.6) (Holcomb III 2014).



Şekil 2.6. VUR'un internasyonal derecelendirmesi (Holcomb III 2014).

2.2.3. Epidemiyoloji

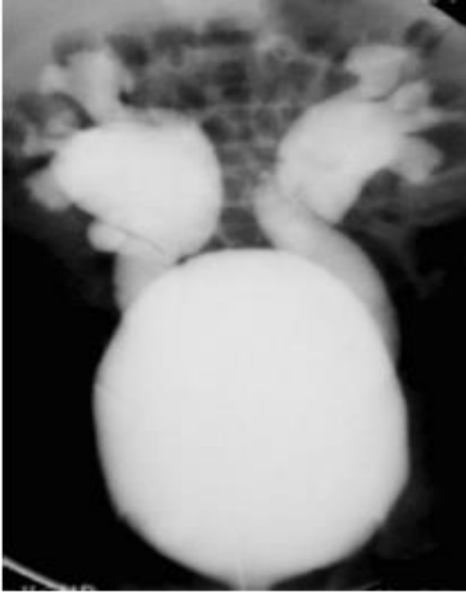
Normal sağlıklı çocuklarda VUR insidansının oldukça düşük olduğu düşünülür. ÜSE nedeniyle araştırılan hastalarda % 30-40 VUR saptanmaktadır. Bu oranın yaşla azalması önemlidir (Coran 2012).

VUR hastalarının çoğunluğunu kızlar oluşturur. VUR saptanan hastaların yaklaşık % 14'ünü erkekler oluşturmasına karşın ÜSE ile prezente olan erkek çocuklarında artmış insidans (%30) göze çarpar. VUR'lu erkek çocuklar daha erken yaşlarda (% 25'i 3 aydan önce) prezente olmaya meyillidir (Holcomb III 2014).

VUR'lü hastaların aile üyelerinde VUR görülme sıklığı artmıştır. Kardeşlerde VUR görülme ihtimali % 27-34 olarak bildirilmiştir. Özellikle 2 yaş altındaki kardeşlerin taranması önerilmektedir. Bu amaçla ÜSE geçirmediği sürece önce ultrasonografi (USG) yapılması ve USG normale VSÜG yapılmaması önerilir (Holcomb III 2014).

2.2.4. Tanısal Değerlendirme

VUR tanısı VSÜG ile konulur. Vücut sıcaklığındaki fazla konsantre olmayan kontrast madde ince bir katater yardımıyla yerçekimi kuvvetiyle ve ortalama bir basınçla mesaneye verilir (Şekil 2.7) (Holcomb III 2014).



Şekil 2.7. VSÜG'de bilateral VUR (Coran 2012).

Üst üriner sistem (böbrekler ve üreterler) görüntülemesi, USG ve/veya izotop renografi ile yapılmalıdır. Her iki tetkik de skarı tespit edebilir ancak izotop renografi diferansiyel renal fonksiyonları da tanımlar. USG ile de renal pelvis ve üreterlerin dilatasyonunun varlığı araştırılır. Ayrıca USG ile mesane duvar kalınlığı, üreterosel varlığı, divertikül varlığı ve distal üreter de görüntülenebilir (Holcomb III 2014).

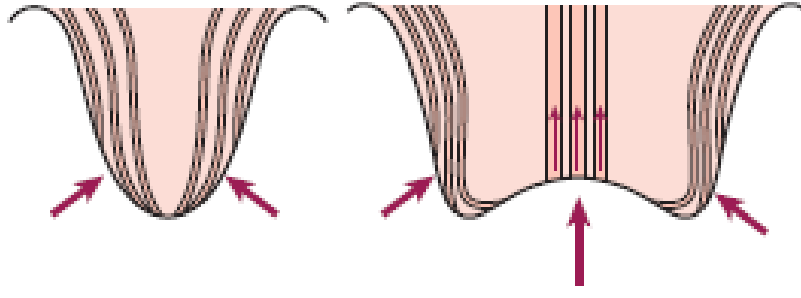
2.2.5. Veziköüreteral Reflü Nefropatisi

VUR'un klinik olarak önemi enfekte idrarın mesaneden böbreklere geri kaçıışı ile intrarenal reflü (IRR) oluşması ve renal parenkimal hasara (renal skar) sebebiyet vermesidir. RN, VUR sonucu böbreklere girmiş veya birikmiş idrarın Bellini kanallarından böbrek parenkimi içine girmesiyle böbreklerde kalikseal küntleşme ve parenkimal hasar oluşmasını tanımlar. Oluşan parenkimal hasar, lokalize skar halinde veya tüm böbreği tutarak gelişmesini engelleyecek düzeyde olabilir (Başaklar 2006).

VUR tanısı aldığı anda çocukların % 35-60'ında renal parenkimal hasarı gösteren radyolojik bulgular mevcuttur. Son 10-15 yıl içerisinde idrar yolu enfeksiyonlarının ve pyelonefritin erken tanınması ve uygun tedavisi ile ilk tanı esnasında böbrek skarı tespit edilme oranı % 12'ye düşmüştür (Başaklar 2006).

VUR ile renal skar gelişimi arasında yakın bir ilişki bulunduğu bilinmektedir ve bu durumu izah eden görüşler ikiye ayrılır. Birinci görüş, VUR ile birlikte ÜSE varlığının olması gerektiğidir. İkinci görüş ise enfeksiyon olmasa bile IRR'ye bağlı böbreklerde interstisyuma kaçan idrarın reflü nefropatisi oluşturabileceği fikridir (Yıldırım 2004). Steril idrarın reflüsü ile nefropati gelişebileceği fikri, antenatal dönemde obstruktif üropati veya primer VUR saptanan hastaların % 30'unda renal hasar görülmesine dayandırılmıştır. İdrarın steril olduğu bu dönemdeki nefropatinin yüksek basınca ikincil geliştiği düşünülmektedir (Başaklar 2006).

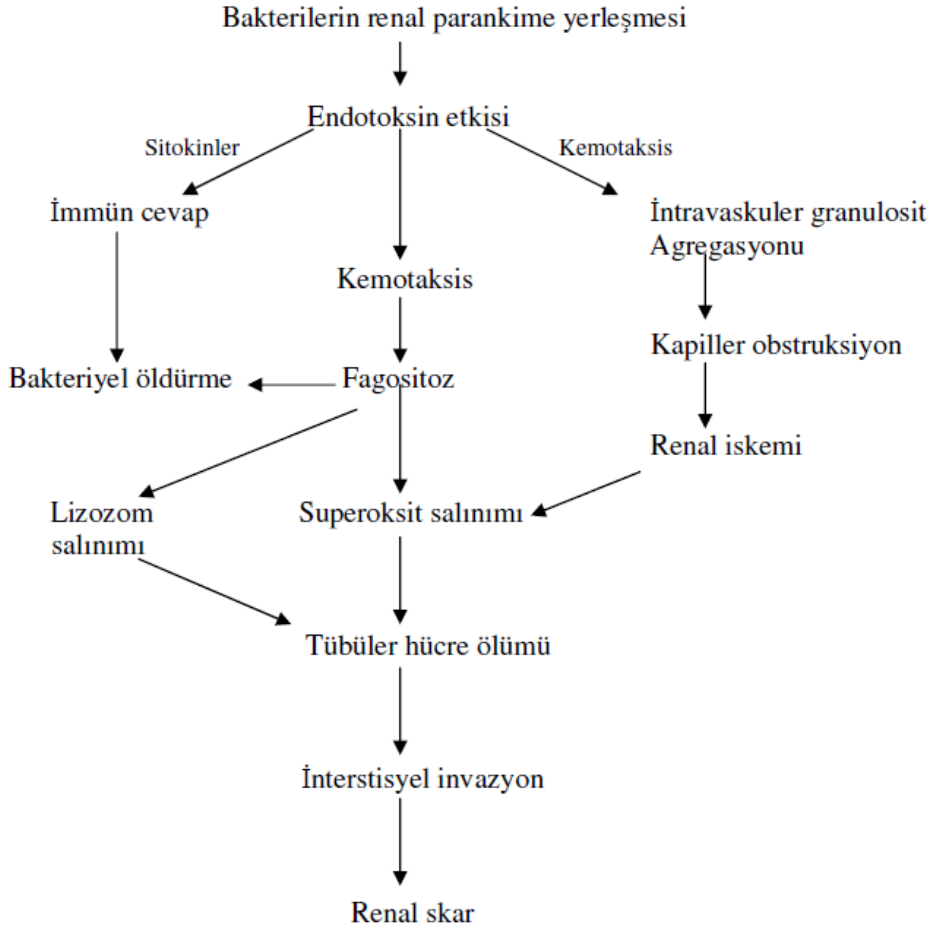
RN oluşumunda renal papillaların anatomik yapısının da önemli olduğu bildirilmiştir. Düz veya konkav yapıdaki papillalar birden çok lobu drene eder ve toplayıcı kanal orifisleri minör kalikslere dik açıyla açılır. Bu sebeple intrapelvik basınç artışlarında açık kalmaya devam eder. Böbreğin orta kesimlerinde yer alan basit yani konveks papillalar ise toplayıcı kanalların minör kalikslere daha oblik açılması sayesinde basınç artışı durumunda kapanarak reflüyü engellemektedir. Bu sayede IRR oluşması için gerekli basınç değeri daha yüksek olacaktır (Şekil 2.8) (Başaklar 2006).



Şekil 2.8. Konveks (solda) ve konkav (sağda) papillalar (Holcomb III 2014).

VUR'lu hastaların ÜSE geçirdiği yaş da RN açısından anlamlıdır. Özellikle 5 yaş öncesi geçirilen ÜSE sonrası RN gelişme riski, daha büyük yaşlara göre daha yüksektir. 5 yaşından sonra renal skar gelişme olasılığı azalmaktadır. İmmün sistemin küçük yaşlarda yetersiz olması, bileşik papillaların intrapelvik basıncın yüksek olmadığı değerlerde dahi IRR'ye izin vermesi bu durumu açıklamaktadır. 5 yaşından sonra VUR devam etse bile, yeni skar oluşma riski düşüktür (Başaklar 2006).

RN patogeneğinde immün sistem ve inflamatuvar yanıtı düzenleyen sitokinlerin rolü araştırılmış ve RN'sinin immünolojik temeli olabileceği bildirilmiştir (Yıldırım 2004). Yapılan deneysel çalışmalarda pyelonefrit esnasındaki erken renal hasar ve uzun dönemde gelişen renal skardan inflamatuvar yanıtın sorumlu olduğu gösterilmiştir (Decter 2001). Roberts ve ark deneysel çalışmaları ile renal skarın oluşmasıyla ilgili bir teori geliştirmişlerdir. Buna göre hem immün hem de inflamatuvar yanıt, böbrek parenkimine ulaşan bakteri nedeniyle oluşmaktadır. İmmün yanıt, hem canlı bakteri hem de ısı ile öldürülmüş bakteriye karşı gelişmiş; ancak inflamatuvar yanıt sadece canlı bakteri varlığında oluşmuştur. Yani renal skar oluşumunda canlı bakteri inokulasyonunun başlattığı inflamatuvar yanıt önemli rol oynamaktadır (Şekil 2.9) (Roberts 1981).



Şekil 2.9. Akut pyelonefrit – renal skar olaylar zinciri (Roberts 1981)

Böbrek hasarı oluşturan olaylar dizisinde sırayla granülosit göçü, bakteriyel fagositoz ve bakteri ölümü ile hem granülositlerin içinde hem de tübül lümeninde endotoksinler serbestleşir. Daha sonra süperoksitler ortaya çıkar ve böylelikle bakteriler, granülositler, renal tübüller için toksik olan serbest oksijen radikalleri oluşmuş olur. Tübül hücrelerinin ölümü ile toksik ajanlar yayılır ve hasar artar. İskemik dokularda adenzin monofosfatın metabolizması ile hipoksantin üretilir. Reperfüzyon esnasında ksantin oksidaz ile oksijen varlığında süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturulur. Pyelonefrit ilişkili inflamatuvar yanıtın sebep olduğu interstisyel hasar, iskemiye bağlı hasar ve toksik enzimlerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bunun sonucu olarak böbrekte skar gelişimi görülür (Roberts 1982).

2.2.6. Veziköretoral Reflü Nefropatisi Komplasyonları

VUR, nefropati gelişmeksizin spontan düzelebilmemesinin yanısıra tekrarlayan pyelonefritler ile skar oluşumu, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı gelişimine sebep olabilmektedir (Holcomb III 2014).

RN, pediatrik yaş grubunda ve genç erişkinlerde hipertansiyonun en sık nedenlerinden biridir. Hipertansiyon gelişme riski; yaş, parenkimal hasarın düzeyi, renal hasarın unilateral ya da bilateral olması ve takip süresi gibi farklı faktörlere göre değişik çalışmalarda farklı oranlar göstermektedir (Cendron 2008). Yapılan bir çalışmada RN'ye bağlı tek taraflı renal skar gelişen hastaların 27 yıllık izleminde hipertansiyon gelişme oranı % 23 olarak bulunmuştur (Jacobson 1989). Başka bir çalışmada VUR'a sekonder gelişmiş olan bilateral renal skar olgularının % 58'inde, tek taraflı renal skar olgularının ise % 33'ünde hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir (Kohler 1997).

RN, son dönem böbrek hastalığının önemli bir sebebidir. Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastaların % 10-30'unda bu duruma VUR sonucu oluşan RN'nin sebep olduğu bildirilmiştir (Agarwal 2003).

2.2.7. Veziköretoral Reflü Tedavisi

Ateşi ve ÜSE olan yenidoğan bebekler, bakteriyemi ve sepsis riski yüksek olduğundan parenteral antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdır. Benzer şekilde sistemik hastalık bulguları olan 5 yaşından küçük çocukların da hastane yatışı yapılarak tedavilerinin yapılması gerekmektedir. American Academy of Pediatrics, dehidrate ve oral antibiyotikleri tolere edemeyen çocukların da hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotikler ile tedavi edilmesini önermektedir. Bu hastalara idrar kültrü alındıktan sonra ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonu veya sefalosporinler başlanır; çoğunlukla 48-72 saatte çocuğun afebril ve stabil olduğu görülerek duyarlı olduğu antibiyotik ile oral tedavisine devam edilir. Febril ÜSE'de antibiyotik tedavisi toplamda 7-10 güne tamamlanmalıdır (Coran 2012).

Klinik olarak stabil hastada antibiyotik olarak sefalosporin, trimetoprim-sulfametoksazol veya nitrofurantoin verilebilir. Trimetoprim-sulfametoksazol 2 aydan küçük hastalarda kullanılmamalıdır (Coran 2012).

VUR'da tedavi stratejisi özellikle çocuğun yaşı ve hastalığın derecesine bağlı olarak belirlenir. Hastaların çoğunda antibiyotik profilaksisi, ÜSE takibi, düzenli işeme paterni

sağlanması, konstipasyonun önlenmesi, VSÜG ve USG ile takip yaklaşımının esaslarını oluşturur. Cerrahi tedavi endikasyonları tartışmalıdır. Üst ÜSE geçirilmesi, antibiyotik profilaksisi altında iken renal skar gelişmesi, yüksek derece VUR (grade IV-V) (infantlar hariç), 2 yıllık takip döneminde VUR'un sebat etmesi, tedavi protokolüne uyumsuzluk gibi durumlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. İdeal profilaktik antibiyotik düşük serum düzeyleri ile idrarda atılımı fazla olan ajanlardır. Bu amaçla amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol ve nitrofurantoin kullanılabilir (Coran 2012).

Cerrahi tedavide açık ameliyatın başarı oranı % 98, endoskopik yaklaşımların ise % 50-92'dir. Açık ameliyat ile yeterli uzunlukta intramural üreter ve idrarın geri akışını önlemeye yetecek bir musküler destek sağlanması amaçlanmaktadır (Coran 2012). Başarılı bir reimplantasyon için gereken şartlar; yeterli üreteral mobilizasyon, üreterin damarsal beslenmesinin korunması, submukozal tünel uzunluğunun üreter çapının en az 4 katı olması ve böylelikle valv mekanizmasının oluşmasıdır. Bu amaçla intravezikal ve ekstravezikal farklı teknikler tanımlanmıştır. Bu teknikler arasında üreteral anastomozun varlığı, detrüsor kapatılmasının gerekliliği, yeni hiatus oluşturulma gereksinimi gibi yönlerden farklılıklar bulunmaktadır (Holcomb III 2014). Açık cerrahi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar, % 2-4 oranında üreteral obstrüksiyon ve % 2-2,5 oranında VUR'un sebat etmesidir (Coran 2012).

1981 yılında VUR'da politetrafloroetilen (Teflon) enjeksiyonu ile endoskopik tedavi yapılabileceği bildirilmiştir. Migrasyon ve malignensi indüksiyonu gibi potansiyel riskleri nedeniyle Teflon halihazırda kullanılmamaktadır. Bu amaçla günümüzde dekstranomer ve polidimetilsiloksan kullanılmaktadır. VUR'de endoskopik enjeksiyonun başarı oranları % 75-80'dir. Bu oran, enjeksiyon sayısı ve reflünün derecesi ile değişkenlik göstermektedir (Coran 2012).

2.3. N-Asetilsistein

NAC, L-sistein ve GSH öncüsü olan bir thiol bileşiğidir. NAC, deasetile olarak sistein oluşturur ve sistein GSH sentezinde kullanılır (Masotti 1988). GSH, serbest radikal giderici bir ajandır. Bir GSH prekürsörü olan NAC ile serbest oksijen radikallerinin giderilebileceğinin anlaşılması bu ajanın klinik kullanımını arttırmıştır (Ziment 1988). NAC; serbest oksijen radikalleri ile direkt olarak reaksiyona girerek, GSH biyosentezini ve intrasellüler GSH düzeyini arttırarak antioksidan etki gösterir (Moldeus 1986).

NAC; antiinflamatuvar, antioksidan ve hücre koruyucu etkilere sahiptir. Bunlara ek olarak mikrovasküler kan akımını arttırdığı ve endotelial koruma sağladığı da bildirilmiştir (Spapen 2004).

NAC, uzun yıllardan beri farklı klinik amaçlarla kullanılmaktadır. Mukolitik olarak ve parasetamol zehirlenmesinde antidot olarak kullanılmasının yanısıra radyokontrast madde nefropatileri, doksorubisine bağlı kardiyotoksisite, iskemi-reperfüzyon kalp hasarı, ağır metal zehirlenmesi, şizofreni, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik patolojilerin tedavisinde kullanılmaktadır (Samuni 2013).

2.4. Selenyum

Bir elementin esansiyel olabilmesi için o elementin canlı organizmanın sağlıklı dokularının tümünde bulunması, konsantrasyonunun değişik canlı türlerinde oldukça sabit olması, eksikliğinde türe göre farklılık göstermeksizin aynı fizyolojik, anatomik ve biyokimyasal bozuklukların meydana gelmesi, eksikliğin giderilmesi ile de bu bozuklukların düzelmesi gerekmektedir. Selenyum da esansiyel bir elementtir (Saner 2002).

Selenoproteinlerin oksidatif strese karşı korunmada önemli rol oynadığının anlaşılması, Se ile ilgili pek çok yeni araştırmasının yapılmasını sağlamıştır. Se araştırmalarında en az 30 selenoprotein bulunmuştur. Bu selenoproteinlerin bazılarının biyokimyasal fonksiyonları halen bilinmemektedir. Selenyumun; selenometiyonin ve dimetilselenit gibi diğer organik bileşikleri; selenit ve selenat şeklinde inorganik bileşikleri vardır. Gıdalarda selenyum çoğunlukla selenometiyonin şeklinde bulunur. Selenometiyonin insanlarda diyetle alınan selenyumun büyük çoğunluğunu oluşturur. Düşük selenyum alımıyla ilişkili olabileceği tahmin edilen hastalıklar nedeniyle selenyumun pek çok ülkede günlük belirli bir düzeyde alınması önerilmektedir. Öte yandan, aşırı selenyum alımı durumunda da yan etkiler oluşturabilir (Tinggi 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu'nun 27.05.2016 tarihli 2016-031 karar sayısına sahip onayı ile yapılmıştır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (proje no: 171518004).

3.1. Denekler

Çalışmada ortalama vücut ağırlığı 3000 gr olan 2 aylık prepubertal Yeni Zelanda tipi erkek tavşanlar kullanıldı. Tüm tavşanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde otomatik zaman programlaması olan odalarda barındırıldı.

3.2. Çalışma Grupları

Toplam 44 denek 7 gruba ayrıldı. VUR+enfeksiyon grubu ile VUR+enfeksiyon+NAC grupları 7'şer diğer 5 grup 6'şar hayvandan oluşturuldu.

Grup 1 (Kontrol grubu): Dimerkaptosüksinik asit (DMSA), sistogram ve idrar kültürü yapıldıktan sonra bilateral nefrektomi yapıldı.

Grup 2 (VUR+Steril idrar grubu): Çalışmaya başlarken DMSA, sistogram ve idrar kültürü yapıldı. Cerrahi olarak sol VUR oluşturuldu. ÜSE gelişmesini önlemek amacıyla seftriakson 50 mg/kg/gün intramusküler (I.M) günlük tek doz halinde uygulandı (İmamoğlu 2006). Cerrahi sonrası 15. günde sistogram çekildi ve idrar kültürü yapıldı. 21 günün sonunda DMSA çekilerek bilateral nefrektomi yapıldı.

Grup 3 (VUR+Steril idrar+NAC grubu): Çalışmaya başlarken DMSA, sistogram ve idrar kültürü yapıldı. Cerrahi olarak sol VUR oluşturuldu. 21 gün süreyle NAC 75 mg/kg/gün intraperitoneal (I.P) tek doz uygulandı (Ribeiro 2011). ÜSE gelişmesini önlemek amacıyla seftriakson 50 mg/kg/gün I.M günlük tek doz halinde uygulandı. Cerrahi sonrası 15. günde sistogram çekildi ve idrar kültürü yapıldı. 21 günün sonunda DMSA çekilerek bilateral nefrektomi yapıldı.

Grup 4 (VUR+Steril idrar+Se grubu): Çalışmaya başlarken DMSA, sistogram ve idrar kültürü yapıldı. Cerrahi olarak sol VUR oluşturuldu. 21 gün süreyle sodyum selenit 1,5 mg/kg/gün I.P tek doz uygulandı (Karakilçik 2003). ÜSE gelişmesini önlemek amacıyla seftriakson 50 mg/kg/gün I.M günlük tek doz halinde uygulandı. Cerrahi sonrası 15. günde

sistogram çekildi ve idrar kültürü yapıldı. 21 günün sonunda DMSA çekilerek bilateral nefrektomi yapıldı.

Grup 5 (VUR+Enfekte idrar grubu): Çalışmaya başlarken DMSA, sistogram ve idrar kültürü yapıldı. Cerrahi olarak sol VUR oluşturuldu. Cerrahi esnasında mesane içerisine 2 ml Escherichia coli (10^6 koloni/ml) ekildi. Cerrahi sonrası 15. günde sistogram çekildi ve idrar kültürü yapıldı. 21 günün sonunda DMSA çekilerek bilateral nefrektomi yapıldı.

Grup 6 (VUR+Enfekte idrar+NAC grubu): Çalışmaya başlarken DMSA, sistogram ve idrar kültürü yapıldı. Cerrahi olarak sol VUR oluşturuldu. Cerrahi esnasında mesane içerisine 2 ml Escherichia coli (10^6 koloni/ml) ekildi. Cerrahi sonrası 15. günde sistogram çekildi ve idrar kültürü yapıldı. 21 gün süreyle NAC 75 mg/kg/gün I.P tek doz uygulandı. 21 günün sonunda DMSA çekilerek bilateral nefrektomi yapıldı.

Grup 7 (VUR+Enfekte idrar+Se grubu): Çalışmaya başlarken DMSA, sistogram ve idrar kültürü yapıldı. Cerrahi olarak sol VUR oluşturuldu. Cerrahi esnasında mesane içerisine 2 ml Escherichia coli (10^6 koloni/ml) ekildi. Cerrahi sonrası 15. günde sistogram çekildi ve idrar kültürü yapıldı. 21 gün süreyle sodyum selenit 1,5 mg/kg/gün I.P tek doz uygulandı. 21 günün sonunda DMSA çekilerek bilateral nefrektomi yapıldı.

3.3. Vezikoüreteral Reflü Ve Üriner Sistem Enfeksiyonu Oluşturulması

Tavşanların anestezisinde 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer) ve 10 mg/kg ksilazin (Xylazinbio %2, Bioveta) I.M uygulandı. Deneklere cerrahiye başlamadan kulak veninden 20 ml/kg sıvı (Laktatlı Ringer, Polifarma) hacminde 2 saatte tamamlanmak üzere takıldı ve ameliyat sahası traş edilerek hazırlandı (Şekil 3.1). Tavşanlara simfizis pubis üzerinden yaklaşık 2 cm'lik orta hat kesisi yapıldı. Katlar geçilerek karna girildi ve mesane bulundu (Şekil 3.2). Mesaneden idrar kültürü çalışılması için idrar numunesi alındı (Şekil 3.3). Mesane vertikal planda açıldı. Trigon ve her iki üreter orifisi görüldü (Şekil 3.4).



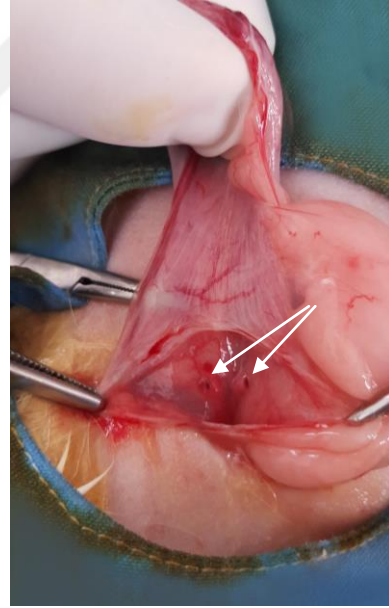
Şekil 3.1. Cerrahi öncesi tavşan.



Şekil 3.2. Mesanenin görünümü.

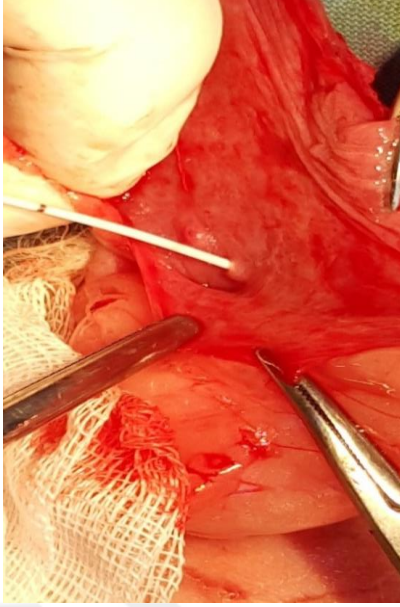


Şekil 3.3. İdrar örneği alınması.



Şekil 3.4. Üreter orifisleri.

Sol üreter orifisi, üreter katateri ile kataterize edildi (Şekil 3.5). Mesane mukozası ve üreterin ön duvarı orifisten itibaren katater üzerinden yaklaşık 1-1,5 cm uzunluğunda bistüri ile kesildi (Şekil 3.6). Böylelikle submukozal tünel ve üreter mesaneye giriş yerine kadar kesilerek antireflü mekanizma ortadan kaldırılmış oldu.

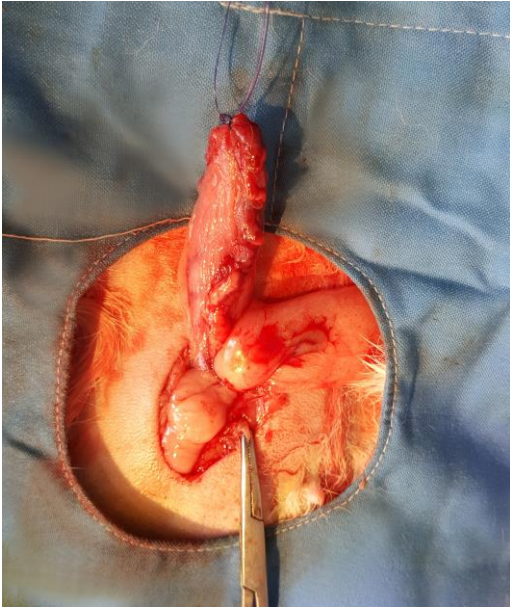


Şekil 3.5. Sol üreter kataterizasyonu.



Şekil 3.6. Submukozal tünelin kaldırılması.

Üreter katateri çıkarılarak mesane, 4/0 polydioxanone (PDS II, Ethicon) ile kontinü çift planda kapatıldı (Şekil 3.7). Grup 5, grup 6 ve grup 7'deki tavşanlara VUR oluşturulup mesane kapatıldıktan sonra 2 ml Escherichia coli (ATCC 25922, 10^6 coloni/ml) mesane içerisine ekildi (Şekil 3.8). Fasia, 3/0 polydioxanone (PDS II, Ethicon) ile kontinü ve cilt 4/0 polipropilen (Prolene, Ethicon) ile tek tek kapatıldı.



Şekil 3.7. Mesanenin kapatılması.



Şekil 3.8. Mesaneye E.Coli verilmesi.

3.4. Sistogram Çekimi

Çalışmanın başında tüm gruplardaki tavşanlara üretral yoldan mesaneye 6 Fr katater yerleştirildi. Bu esnada idrar numunesi alınarak idrar kültürü yapıldı. Mesane tamamen boşaldıktan sonra katater yardımıyla sodyum amidotrizoat ve meglumin amidotrizoat içeren radyopak kontrast madde (Urografin %76, Bayer) 1'e 4 oranında sulandırılarak tavşan mesanesine verildi. Skopi cihazı altında (Shimadzu, Japan) mesane dolumu görüntülenerek VUR olmadığı gösterildi (Şekil 3.9). Kontrol grubu haricindeki tüm gruplardaki tüm tavşanlara yani cerrahi olarak VUR oluşturulan tüm gruplardaki tavşanlara cerrahi sonrası 15. günde yine üretral yoldan mesaneye 6 Fr katater yerleştirilerek idrar kültürü için idrar örneği alındı. Çalışmanın başlangıcında yapıldığı şekilde sistogram çekildi ve cerrahi yöntemle sol VUR oluşturulmuş olduğu teyit edildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.9. Kontrol grubundan bir tavşanın normal mesanesi



Şekil 3.10. Grup 2'den bir tavşanda sol VUR

3.5. Tedavinin Yapılışı

ÜSE gelişmesini önlemek amacıyla; grup 2, grup 3 ve grup 4'deki deneklere 0,5 gram seftriakson (Desefin, Deva) 2 ml %1'lik lidokain HCL çözeltisinde çözülerek 50 mg/kg dozunda I.M olarak 21 gün süreyle günlük uygulandı (İmamoğlu 2006). NAC (Asist, Hüsnü Arsan), grup 3 ve grup 6'daki deneklere 75 mg/kg dozunda I.P olarak 21 gün süreyle günlük uygulandı. Sodyum selenit (Sodium selenate, Sigma-Aldrich), distile su

içinde çözülerek 1,5 mg/kg olan miktar 2 ml hacimde olacak şekilde hazırlandı. Grup 4 ve grup 7'deki deneklere 1,5 mg/kg dozunda I.P olarak 21 gün süreyle günlük uygulandı.

3.6. Sintigrafik Değerlendirme

^{99m}Tc-DMSA, 1 mCi/4kg (15MBq/kg) dozunda kulak veninden verildi. İntravenöz radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası 4.saatte tavşanlara 25 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer) ve 5 mg/kg ksilazin (Xylazinbio %2, Bioveta) I.M uygulanarak anestezi altında supin pozisyonda görüntüleme yapıldı. Görüntüleme sistemi olarak Siemens E-Cam çift başlı gama kamera sistemi kullanıldı. Görüntüler, 256x256 matrikste 5 dakika süreyle anterior ve posterior pozisyonlarda alındı. Görüntülerin işlenmesinde sağ ve sol böbreklerin çevresine ilgi alanları çizildi. Böbreklerin yakın çevresinden zemin aktivite çizimi yapıldı. Sağ ve sol böbreklere ait selektif ve total apteyk oranları hesaplandı. Ayrıca skar varlığı ve sayısı belirlendi (Kara 2015).

3.7. Biyokimyasal Değerlendirme

Tüm gruptaki tavşanların her iki böbreğinden alınan 1 cm³'lük dokular -80°C' de analiz gününe kadar saklandı. Çalışma günü derin dondurucudan çıkarılıp kuru buz ortamında laboratuvara getirildi ve analiz öncesinde çözüldü. Tavşan böbrek örnekleri tartılarak (yaklaşık 0,5 g) toplam 10 kat(w/v) olacak şekilde 0,2 Molar Tris tamponuna (pH=7,5) koyuldu. Örnekler, buz banyosu içinde soğutularak 60 saniye süreyle homojenize edildi (Misonix XL 2007). Ardından homojenat 30 saniye süreyle buz banyosu içinde soğutularak sonike edildi (Bandelin Sonopuls UW 2070, ALMANYA). Homojenat 4 °C'de, 10,000 g hızla, 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Süpernatantlarda protein ve MDA parametreleri çalışıldı. Doku protein ölçümleri turbidimetrik olarak Abbott Architect C8000 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, USA). Doku MDA seviyeleri tiobarbitürik asit reaktivitesi yöntemi kullanılarak ölçüldü. Yağ asidi peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA, tiobarbitürik asit ile reaksiyona girerek sıcak ve alkali ortamda, 532 nm'de maksimum absorban veren renkli kompleks oluşturur. Oluşan kompleksin okunan absorbanından faydalanılarak MDA değerleri elde edilir. Sırasıyla şu aşamalar uygulandı :

1.Numune ve deney tüpleri hazırlandı.

2.Tüplere 2,5 ml % 10'luk (w/v) trikloroasetik asit çözeltisi koyulduktan sonra kör tüpüne 0,5 ml distile su, numune tüpüne ise 0,5 ml numune koyularak vorteksle karıştırıldı.

3. Tüplerin ağzı kapatıldıktan sonra 90⁰C'lik su banyosunda 15 dakika bekletildi.

4. Tüpler çeşme suyu altında soğutulduktan sonra 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildi.

5. Önceki numune sayısı kadar yeni tüpler hazırlandı.

6. Supernatanlardan 2 ml alınıp yeni tüplere eklendi. Üzerine % 0,675'lik (w/v) tiobarbitürik asit çözeltisinden 1 ml eklendi.

7. Tekrar 90⁰C'lik su banyosunda 15 dakika bekletildikten sonra tüpler yine soğutuldu.

8. Her numunenin 532 nm'de köre karşı absorbansları okutuldu.

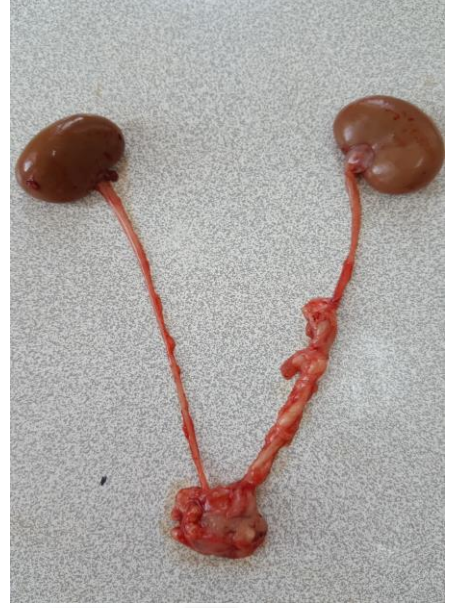
1,1,3,3-tetramethoxypropane'nın değişik konsantrasyonları ile hazırlanan standart grafiğinden faydalanılarak nmol/ml olarak hesaplandı. Numunelerin MDA değerleri protein değerlerine bölündü. Dilüsyon değeri ile çarpılarak sonuçlar nmol/g protein cinsinden ifade edildi (Draper 1990, Hammouda 1995).

3.8. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmanın sonunda DMSA çekildikten sonra tüm tavşanlar sakrifiye edilerek bilateral nefrektomi yapıldı ve böbrekler makroskopik olarak incelendi (Şekil 3.11, Şekil 3.12, Şekil 3.13, Şekil 3.14). Her iki böbrekten de 1'er cm³'lük doku parçası biyokimyasal analiz için ayrıldı. Sonrasında böbrekler, %10'luk formalin içerisine konuldu ve çalışma zamanına dek bekletildi. Tüm böbreklerden; böbreğin tabakaları olan korteks, medulla, hilusu içine alan böbreğin tamamını kapsayacak şekilde 2 veya 3'er kesit alındı ve parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan mikrotom cihazı ile 5µm'lik kesitler yapıldı. Lam üzerine yerleştirilip lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskopunda 2 ana histopatolojik değişiklik incelendi: inflamatuvar yanıt (interstisyel mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu) ve skatrizasyon (interstisyel fibrozis-tübüler atrofi). İnflamatuvar hücreler; immünohistokimyasal yöntem olan LCA ve hematoksilen eozin kesitlerde değerlendirildi, tiplendirildi ve yoğunluğa göre skorlandı. Skatrizasyon, masson trikrom histokimyasal boya yapılarak değerlendirildi ve skorlandı. Her iki kriter, parenkimal tutulumun genişliğine göre skorlandı: 0, tutulum yok; 1, %5'den daha az parenkimal tutulum var; 2, %5-10 arasında parenkimal tutulum var; 3, %10'dan fazla parenkimal tutulum var anlamındadır (İmamoğlu 2006).



Şekil 3.11. Kontrol grubuna ait bir tavşanda böbrekler, üreterler ve mesanenin görünümü.



Şekil 3.12. Grup 6'ya ait bir tavşanda sol böbrek daha büyük ve soluk görünmektedir .



Şekil 3.13. Grup 7'ye ait bir tavşanda sağ böbrek posterioinferiorunda fokal bir alanın soluk görünümü.



Şekil 3.14. Grup 5'e ait bir tavşanda sol böbrek sağa göre daha büyük ve soluk görünmektedir.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler, SPSS versiyon 22.0 (IBM[®], Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma,

ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma sahip değişkenlerin iki bağımlı grupta karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi normal dağılmayanların karşılaştırılmasında Wilcoxon signed-rank testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayanlar için Kruskal Wallis ve all pairwise çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Sintigrafik Bulgular

Tavşanların deney öncesi yapılan DMSA'da ölçülen bazal renal apteyk değerlerinin tüm gruplarda benzer olduğu görüldü ($P=0,137$)(Tablo 4.1). Tüm grupların sol böbrek fonksiyonları kıyaslandığında sadece grup 3 (VUR+steril idrar+NAC) ile grup 4 (VUR+steril idrar +Se) deney sonu renal apteyk değerlerinde bazal değerlere göre belirgin azalma izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $P=0,046$ ve $P=0,046$). Grup 2 (VUR+steril idrar), grup 5 (VUR+enfekte idrar), grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC) ve grup 7'nin (VUR+enfekte idrar+Se) deney sonunda ölçülen renal apteyk değerlerinin bazal değerlerden farklı olmadığı görüldü (sırasıyla $P=0,173$, $P=0,091$, $P=0,866$, $P=0,600$). Gruplar arasında deney sonu sol böbrek renal apteyk değerleri için yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P=0,354$)(Tablo 4.1)(Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Grupların sol taraf, bazal ve deney sonu ^{99m}Tc renal apteyk değerleri

	^{99m} Tc renal apteyk (Bazal) Median (Ort ± SD)	^{99m} Tc renal apteyk (Deney sonu) Median (Ort ± SD)	P*
Grup 1 (kontrol)	49,7 (49,5 ± 1,3)	49,7 (49,5 ± 1,3)	1,000
Grup 2 (VUR+steril idrar)	50,2 (50,5 ± 1,5)	47,9 (47,8 ± 4,5)	0,173
Grup 3 (VUR+steril idrar+NAC)	49,7 (49,6 ± 1,2)	46,9 (41,2 ± 13,6)	0,046
Grup 4 (VUR+steril idrar+Se)	50,8 (51,1 ± 1,4)	47,7 (47,7 ± 2,8)	0,046
Grup 5 (VUR+enfekte idrar)	51,8 (50,6 ± 1,7)	43,8 (43,3 ± 9,1)	0,091
Grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC)	49,4 (49,6 ± 1,2)	49,9 (49,2 ± 4,3)	0,866
Grup 7 (VUR+enfekte idrar+Se)	49,3 (49,2 ± 0,8)	50,2 (53,0 ± 17,1)	0,600
P**	0,137	0,329	

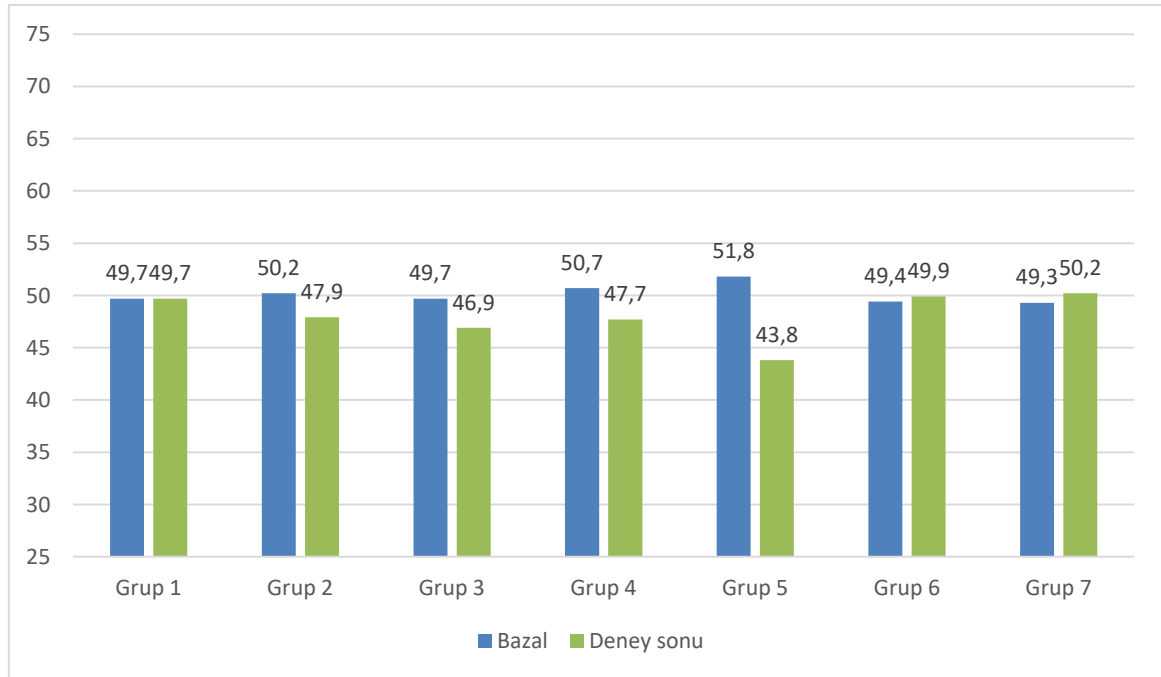
Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7 deney sonu değerleri ile Grup 1 karşılaştırıldığında P=0,354.

Grup 3 ve 4 deney sonu değerleri, deney öncesi bazal değerleriyle karşılaştırıldığında P=0,046 .

*Wilcoxon Signed Rank testi

** One-Way ANOVA testi



Şekil 4.1. Grupların bazal ve deney sonu sol böbrek sintigrafik apteyk değerleri.

Benzer şekilde deney öncesi ölçülen sağ böbrek renal apteyk değerlerinin tüm gruplarda benzer olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (P=0,136). Tüm grupların sağ böbrek fonksiyonları kıyaslandığında sadece grup 3 (VUR+steril idrar+NAC) ile grup 4 (VUR+steril idrar+Se) renal apteyk değerlerinde bazal değerlere göre belirgin artış izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla P=0,046 ve P=0,046). Gruplar arasında deney sonu sağ böbrek renal apteyk değerleri için yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (P=0,329) (Tablo 4.2)(Şekil 4.2).

Tablo 4.2. Grupların sağ taraf, bazal ve deney sonu ^{99m}Tc renal apteyk değerleri

	^{99m} Tc renal apteyk (Bazal) Median (Ort ± SD)	^{99m} Tc renal apteyk (Deney sonu) Median (Ort ± SD)	P*
Grup 1 (kontrol)	50,3 (50.3 ± 1,3)	50,3 (50,4 ± 1,3)	1,000
Grup 2 (VUR+steril idrar)	49,7 (49.4 ± 1,5)	52,1 (52,1 ± 4,5)	0,173
Grup 3 (VUR+steril idrar+NAC)	50,3 (50,4 ± 1,2)	53,0 (58,7 ± 13,6)	0,046
Grup 4 (VUR+steril idrar+Se)	49,1 (48,8 ± 1,4)	52,2 (52,2 ± 2,8)	0,046
Grup 5 (VUR+enfekte idrar)	48,2 (49.3 ± 1,7)	56,2 (56,6 ± 9,1)	0,091
Grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC)	50,6 (50.3 ± 1,2)	50,1 (49,3 ± 6,2)	0,735
Grup 7 (VUR+enfekte idrar+Se)	50,7 (50,7 ± 0,8)	49,8 (46,9 ± 17,1)	0,600
P**	0,137	0,329	

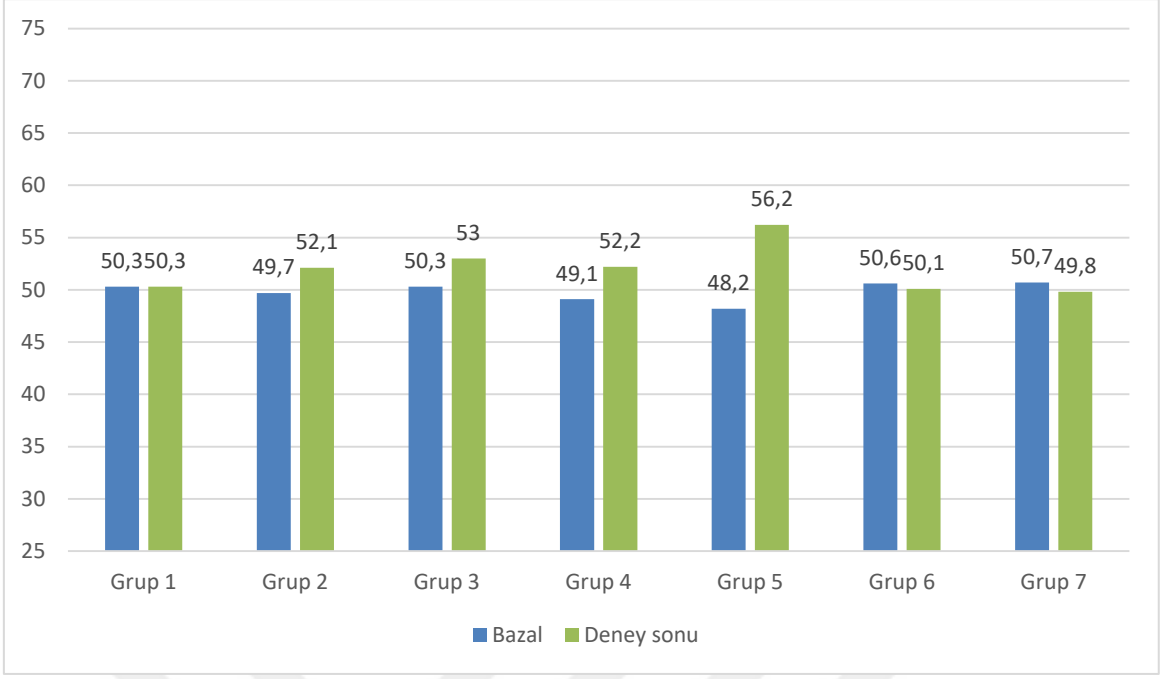
Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7 deney sonu değerleri ile Grup 1 karşılaştırıldığında P=0,354.

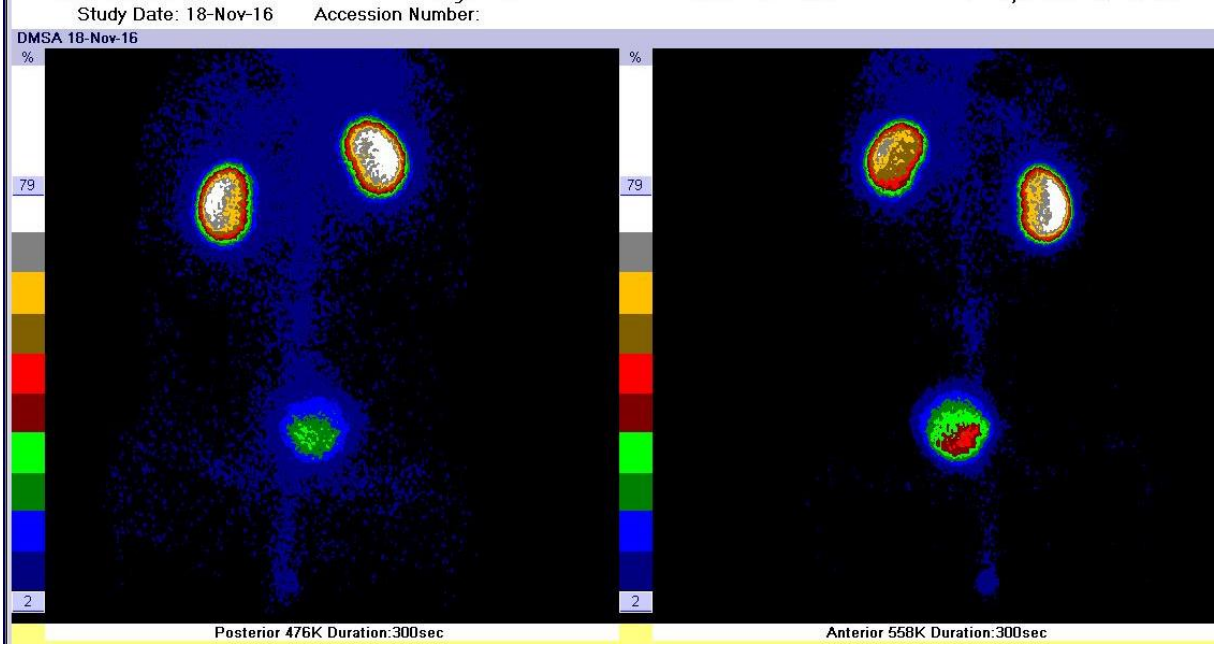
Grup 3 ve 4 deney sonu değerleri, deney öncesi bazal değerleriyle karşılaştırıldığında P=0,046.

*Wilcoxon Signed Rank testi

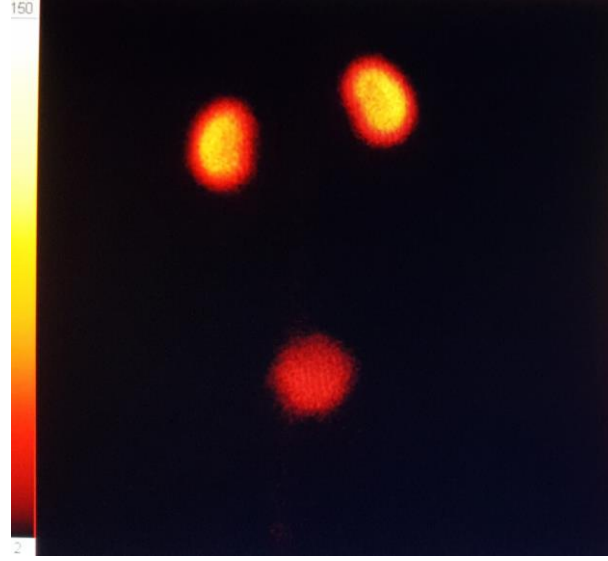
**One-Way ANOVA testi



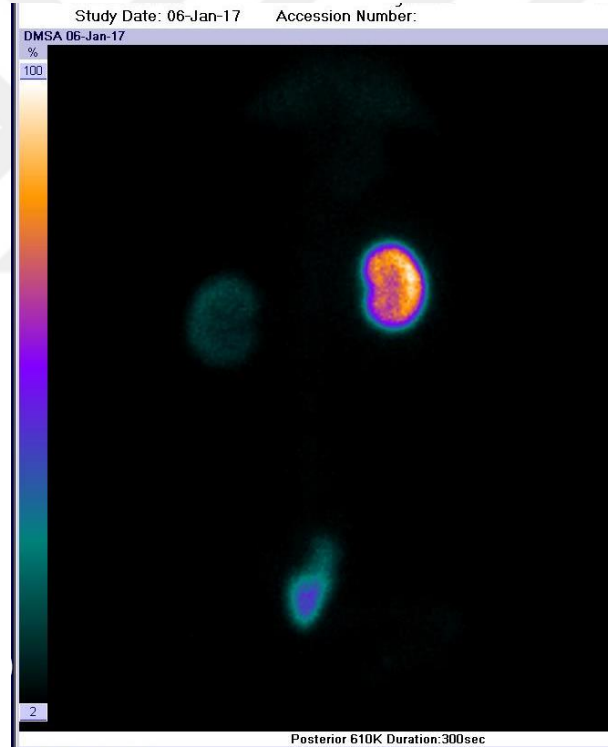
Şekil 4.2. Grupların bazal ve deney sonu sağ böbrek sintigrafik apteyk değerleri.



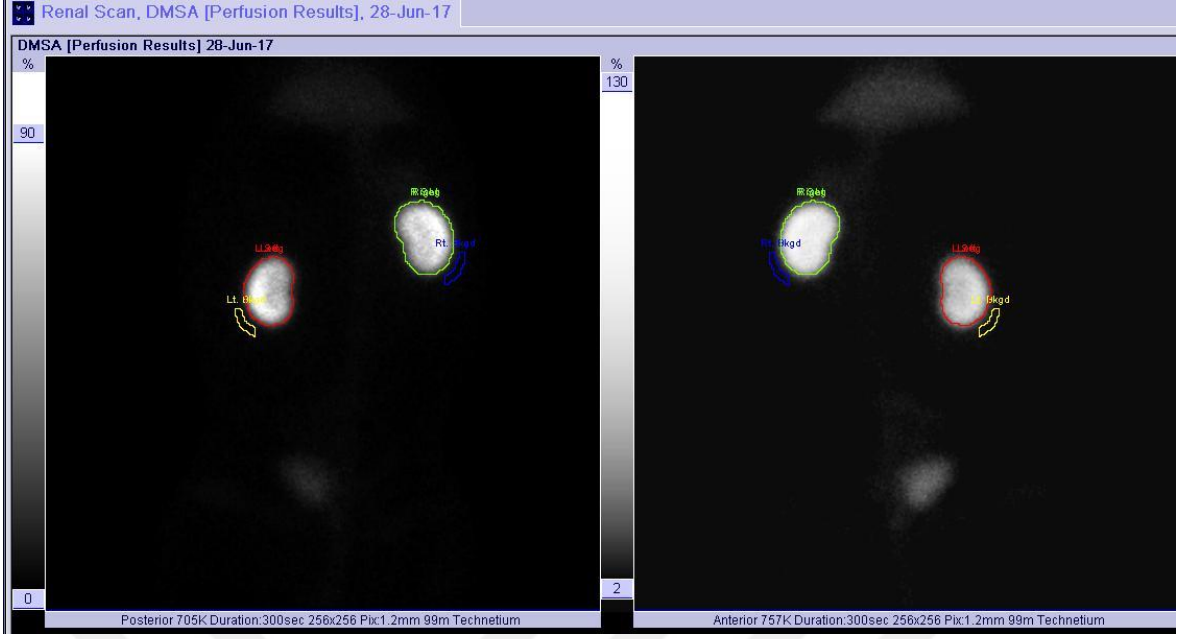
Şekil 4.3. Kontrol grubuna ait bir tavşanın posterior ve anterior DMSA görüntülerinde her iki böbreğin apteyk oranları birbirine yakın görünmektedir.



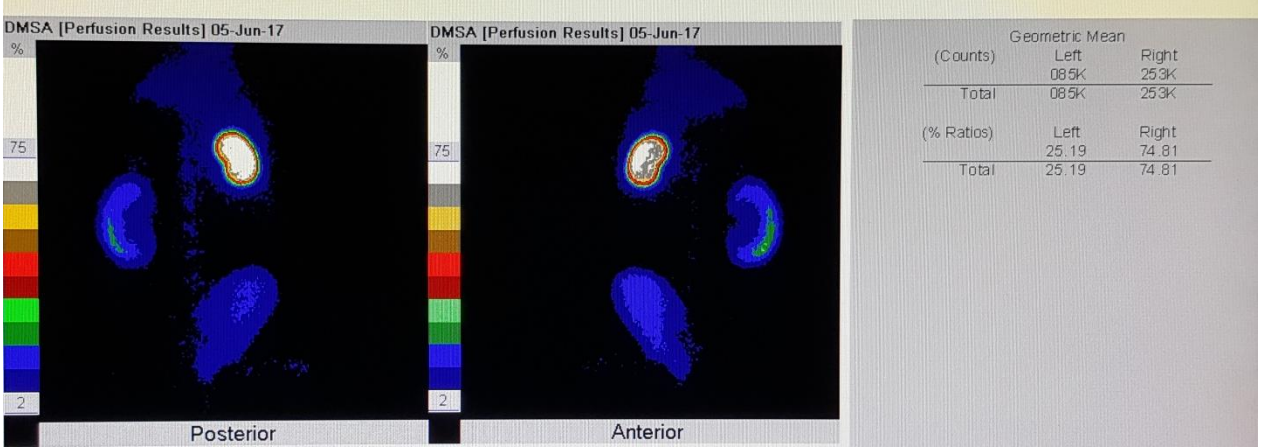
Şekil 4.4. Grup 2'ye ait bir tavşanın posterior DMSA görüntüsü.



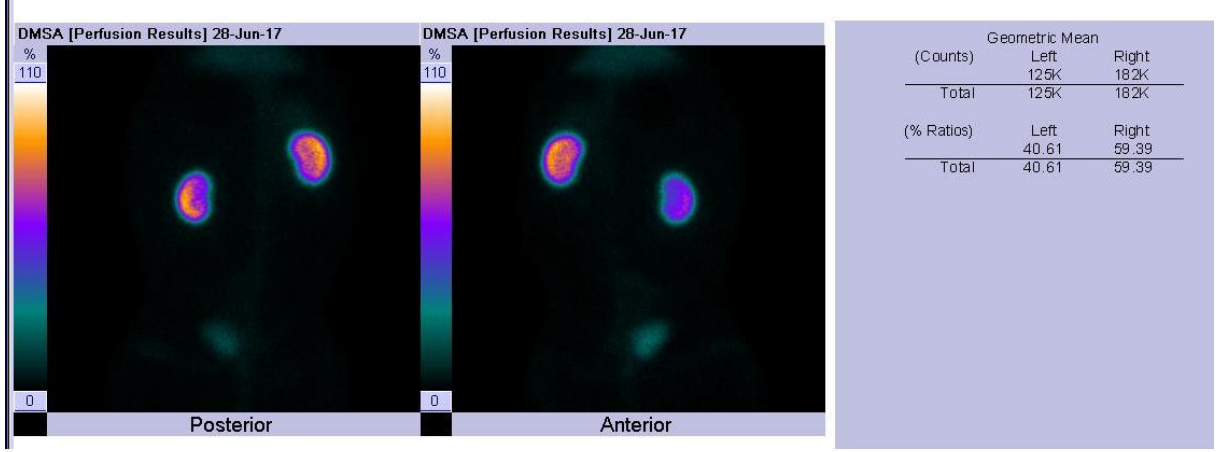
Şekil 4.5. Grup 3'e ait bir tavşanda deney sonrası posterior sintigrafi görüntüsünde sol böbrek parenkiminde incelme ile ileri derecede azalmış aktivite tutulumu, sağda kompensatuvar hipertrofi görülmektedir.



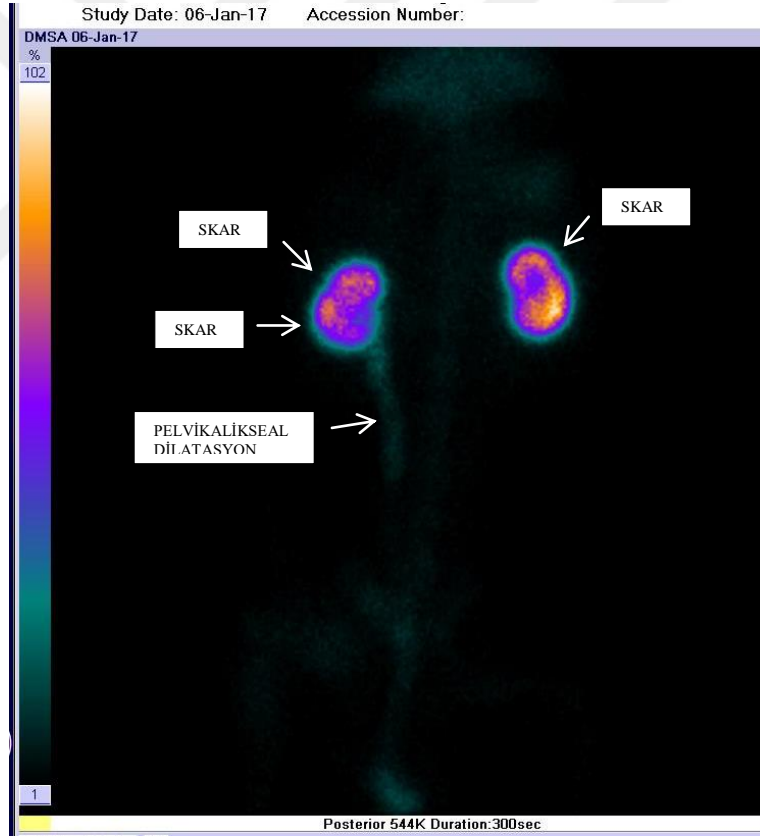
Şekil 4.6. Grup 4'e ait bir tavşanda deney sonu posterior ve anterior sintigrafi görüntülerinde sol böbrek aktivite tutulumu azalmış görünmektedir.



Şekil 4.7. Grup 5'e ait bir tavşanda deney sonrası posterior ve anterior sintigrafi görüntülerinde sol böbrek normalden büyük, orta-ileri derecede hidronefrotik ve aktivite tutulumu azalmış görünmektedir.



Şekil 4.8. Grup 6'ya ait bir tavşanda deney sonrası posterior ve anterior sintigrafi görüntülerinde sol böbrek büyüklüğü normalin alt sınırında ve aktivite tutulumu minimal azalmış görünmektedir.



Şekil 4.9. Grup 7'ye ait bir tavşanda deney sonrası posterior sintigrafi görüntüsünde sol üst pol lateralde, sol alt polde, sağ üst pol lateralde skar varlığı ile sol pelvikalikseal dilatasyon görülmektedir.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Grup içi sağ ve sol böbreklerin MDA düzeyleri değerlendirildiğinde, sadece grup 2’de (VUR+steril idrar) sol taraf MDA düzeylerinin ($16,9\pm 2,1$ nmol/g) sağ tarafa kıyasla ($12,4\pm 3,2$ nmol/g) yüksek olduğu bulundu ve aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P=0,026$). Diğer gruplarda sağ ve sol böbrek MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Gruplar arasında hem sol taraf MDA düzeyleri ($P=0,002$), hem de sağ taraf MDA düzeyleri ($P=0,003$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmiştir. Grup 4 (VUR+steril idrar+Se), grup 5 (VUR+enfekte idrar), grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC) ve grup 7’de (VUR+enfekte idrar+Se) sol böbrek MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre fazla olduğu görüldü (sırayla $P=0,040$, $P=0,000$, $P=0,002$, $P=0,002$). Sol böbrek MDA değerleri açısından grup 5; grup 6 ve grup 7 ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırayla $P=0,396$ ve $P=0,491$). Grup 5, grup 2 ile kıyaslandığında sol böbrek MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ($P=0,023$). Grup 4, grup 5 ve grup 7’ de sağ böbrek MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre fazla olduğu görüldü (sırayla $P=0,044$, $P=0,005$, $P=0,003$). Sağ böbrek MDA değerleri açısından grup 5; grup 6 ve grup 7 ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırayla $P=0,097$ ve $P=0,813$). Grup 5, grup 2 ile kıyaslandığında sağ böbrek MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ($P=0,001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grup içi sol ve sağ taraf MDA düzeylerinin karşılaştırılması

	MDA (nmol/g) (Sol) Median (Ort ± SD)	MDA (nmol/g) (Sağ) Median (Ort ± SD)	P*
Grup 1 (kontrol)	11,5 (12,6 ± 4,7)	14,9 (13,8 ± 5,1)	0,507
Grup 2 (VUR+steril idrar)	17,6 (16,9 ± 2,1)	13,7 (12,4 ± 3,2)	0,026
Grup 3 (VUR+steril idrar+NAC)	14,4 (14,5 ± 3,1)	15,9 (15,7 ± 4,9)	0,425
Grup 4 (VUR+steril idrar+Se)	17,5 (18,1 ± 2,6)	18,2 (19,4 ± 4,1)	0,630
Grup 5 (VUR+enfekte idrar)	23,8 (22,9 ± 3,7)	22,2 (21,6 ± 3,4)	0,430
Grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC)	19,2 (20,8 ± 5,1)	18,5 (17,4 ± 6,0)	0,171
Grup 7 (VUR+enfekte idrar+Se)	19,2 (21,1 ± 7,6)	21,3 (22,2 ± 4,9)	0,662
P**	0,002	0,003	

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Grup 2 sağ ve sol böbrek MDA değerleri karşılaştırıldığında P=0,025

*Eşleştirilmiş t testi

**One-Way ANOVA testi (Alt grup karşılaştırmaları LSD testi ile test edilmiştir)

4.3. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik inceleme sonrası sol böbreklerde inflamatuvar yanıt skorlaması yapıldığında; grup 2'nin (VUR+steril idrar) %50'sinde 0, %50'sinde 1, grup3'ün (VUR+steril idrar+NAC) tamamında 1, grup 4'ün (VUR+steril idrar+Se) tamamında 1, grup 5'in (VUR+enfekte idrar) %42,9'unda 1, %42,9'unda 2, %14,3'ünde 3, grup 6'nın (VUR+enfekte idrar+NAC) tamamında 1, grup 7'nin (VUR+enfekte idrar+Se) %66,7'sinde 1, %33,3'ünde 2 olarak bulundu. Sol böbrek inflamatuvar yanıt skorları açısından kontrol grubuna kıyasla diğer grupların hepsinde inflamatuvar yanıtın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu görüldü (P<0,001). Sol böbrek inflamatuvar yanıt skorlarının grup 5'te (VUR+enfekte idrar) grup 2'den (VUR+steril idrar) (P<0,001), grup 7'de (VUR+enfekte idrar+Se) grup 2'den (VUR+steril idrar) (P=0,029) daha fazla olduğu görüldü ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu

tespit edildi. Diğer gruplar arasında inflamatuvar yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($P>0,05$)(Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplarda sol böbrek inflamatuvar skor dağılımı

	0	1	2	3
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Grup 1 (kontrol)	6 (100)	0	0	0
Grup 2 (VUR+steril idrar)	3 (50)	3(50)	0	0
Grup 3 (VUR+steril idrar+NAC)	0	6 (100)	0	0
Grup 4 (VUR+steril idrar+Se)	0	6 (100)	0	0
Grup 5 (VUR+enfekte idrar)	0	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)
Grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC)	0	7 (100)	0	0
Grup 7 (VUR+enfekte idrar+Se)	0	4 (66,7)	2(33,3)	0

Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7 sol böbrek inflamatuvar yanıt skorları grup 1 ile karşılaştırıldığında $P<0,001$.

Grup 5 sol böbrek inflamatuvar yanıt skorları grup 2 ile karşılaştırıldığında $P<0,001$.

Grup 7 sol böbrek inflamatuvar yanıt skorları grup 2 ile karşılaştırıldığında $P<0,029$.

Histopatolojik inceleme sonrası sağ böbreklerde inflamatuvar yanıt skorlaması yapıldığında; grup 2'nin (VUR+steril idrar) %50'sinde 0, %50'sinde 1, grup 3'ün (VUR+steril idrar+NAC) %16.7'sinde 0, %66.7'sinde 1, %16.7'sinde 2, grup 4'ün (VUR+steril idrar+Se) tamamında 1, grup 5'in (VUR+enfekte idrar) %57.1'inde 1, %28.6'sında 2, %14.3'ünde 3, grup 6'nın (VUR+enfekte idrar+NAC) %85.7'sinde 1, %14.3'ünde 3, grup 7'nin (VUR+enfekte idrar+Se) %83.3'ünde 1, %16.7'sinde 3 olarak bulundu. Sağ böbrek inflamatuvar yanıt skorları açısından kontrol grubuna kıyasla diğer grupların hepsinde inflamatuvar yanıtın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu görüldü ($P<0,001$), ancak diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi ($P=0,064$)(Tablo 4.5).

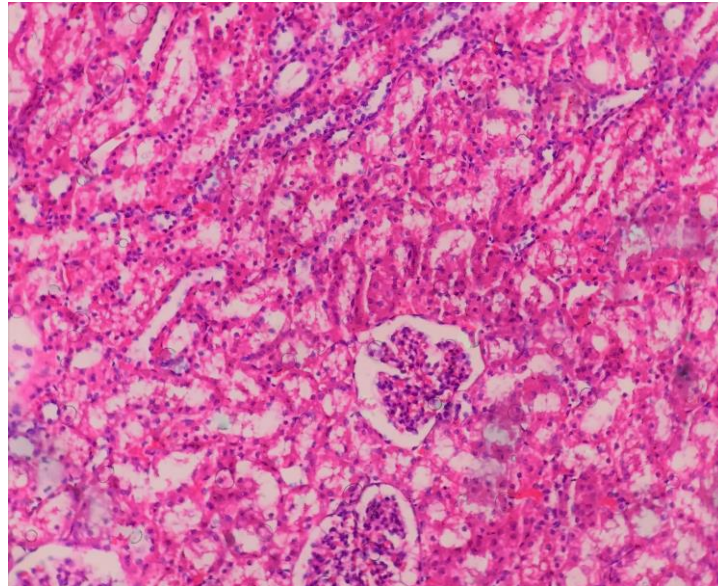
Tablo 4.5. Gruplarda sağ böbrek inflamatuvar skor dağılımı

	Yok	%5'den az	%5-10 arası	%10'dan fazla
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Grup 1 (kontrol)	0 (100)	0	0	0
Grup 2 (VUR+steril idrar)	3 (50)	3 (50)	0	0
Grup 3 (VUR+steril idrar+NAC)	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	0
Grup 4 (VUR+steril idrar+Se)	0	6 (100)	0	0
Grup 5 (VUR+enfekte idrar)	0	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)
Grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC)	0	6 (85,7)	1 (14,3)	0
Grup 7 (VUR+enfekte idrar+Se)	0	5 (83,3)	0	1 (16,7)

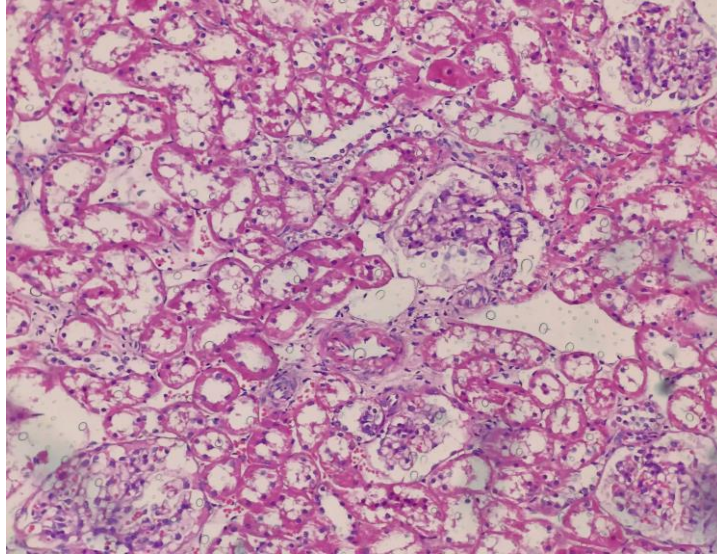
Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7 sağ böbrek inflamatuvar yanıt skorları grup 1 ile karşılaştırıldığında $P < 0,001$.

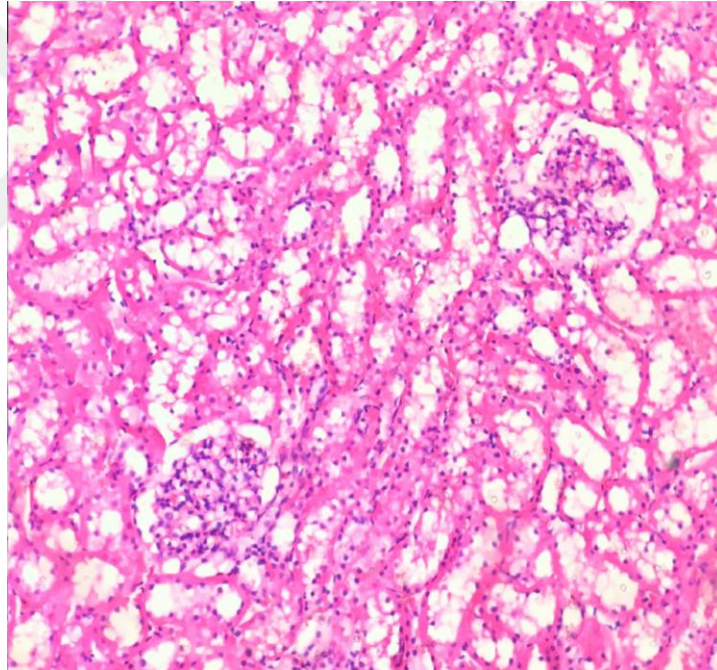
Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7 kendi aralarında karşılaştırıldığında $P = 0,064$



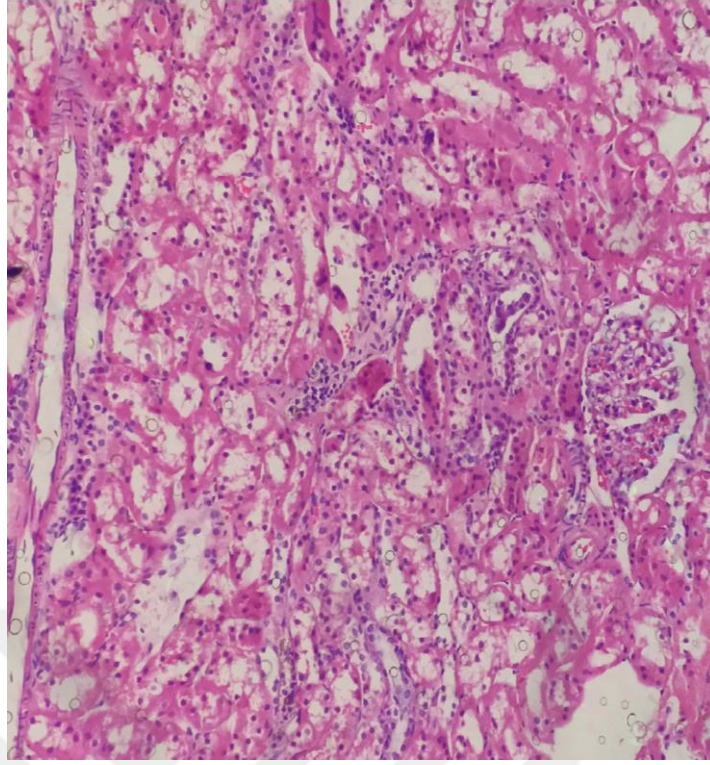
Şekil 4.10. Grup 1'e ait bir tavşan böbreği (H&E, X20).



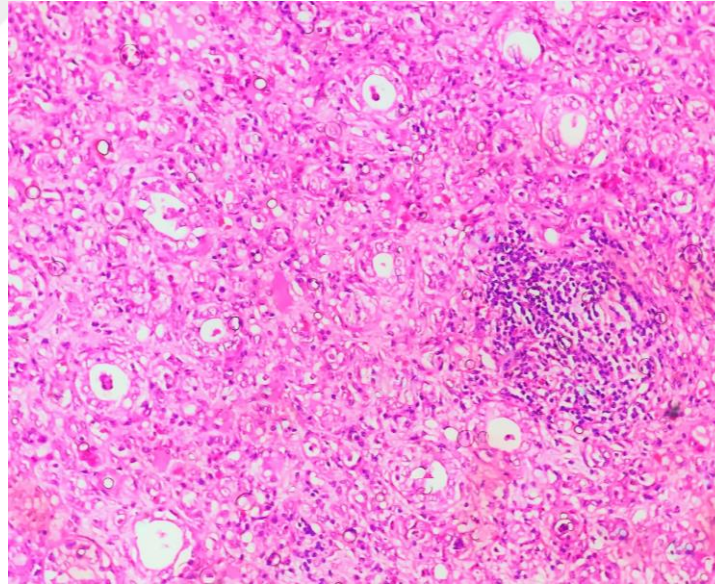
Şekil 4.11. Grup 2'ye ait bir tavşan böbreği (H&E, X20).



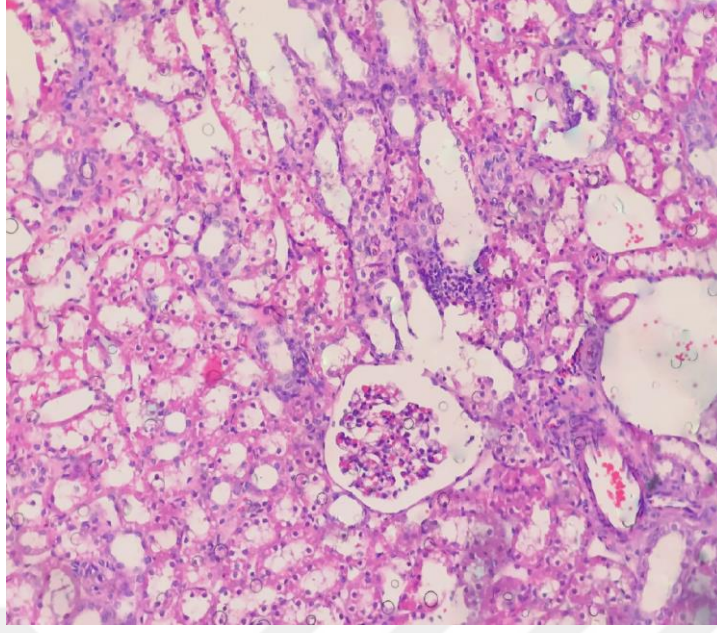
Şekil 4.12. Grup 3'e ait bir tavşan böbreği (H&E, X20).



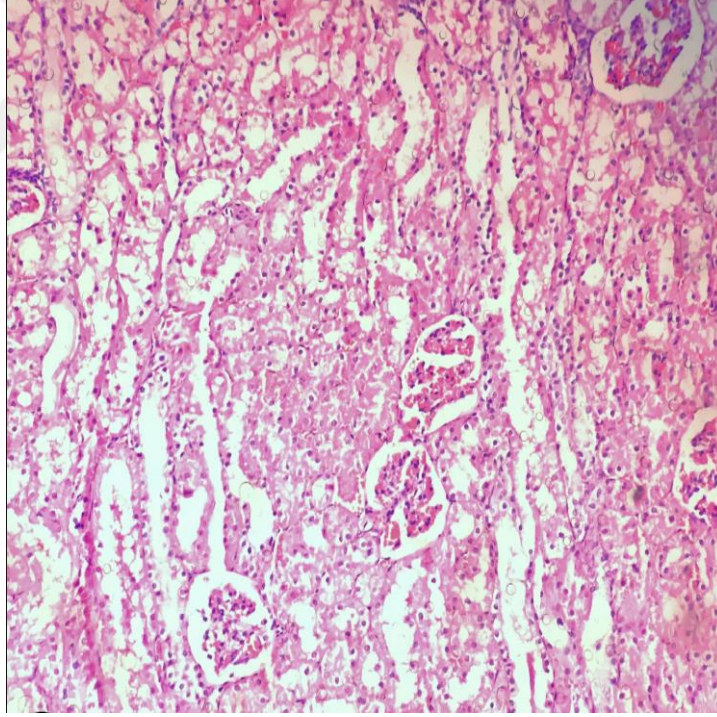
Şekil 4.13. Grup 4'e ait bir tavşan böbreği (H&E, X20).



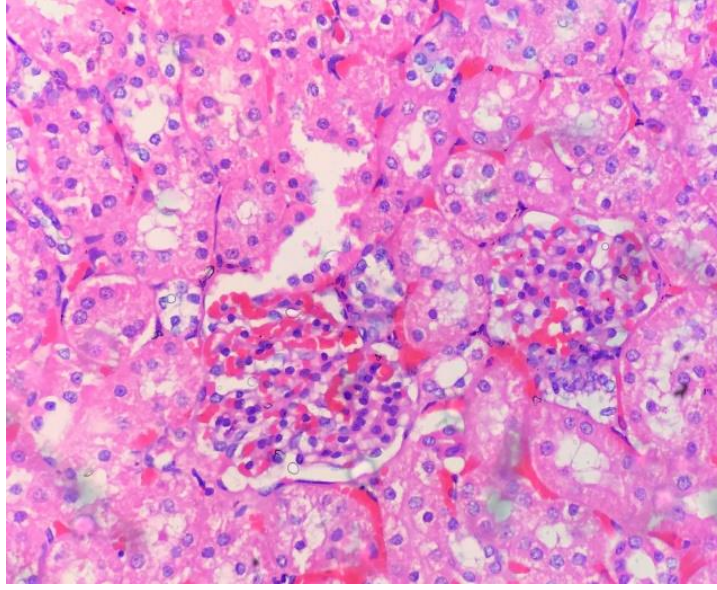
Şekil 4.14. Grup 5'e ait bir tavşan böbreği (H&E, X20).



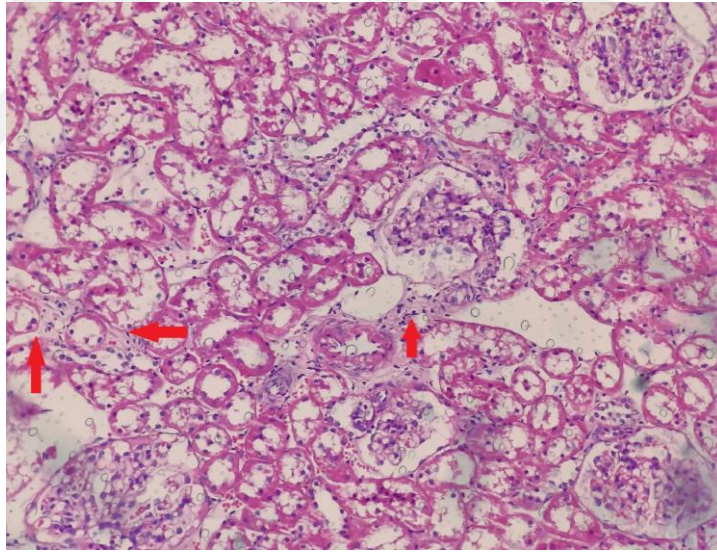
Şekil 4.15. Grup 6'ya ait bir tavşan böbreği (H&E, X20).



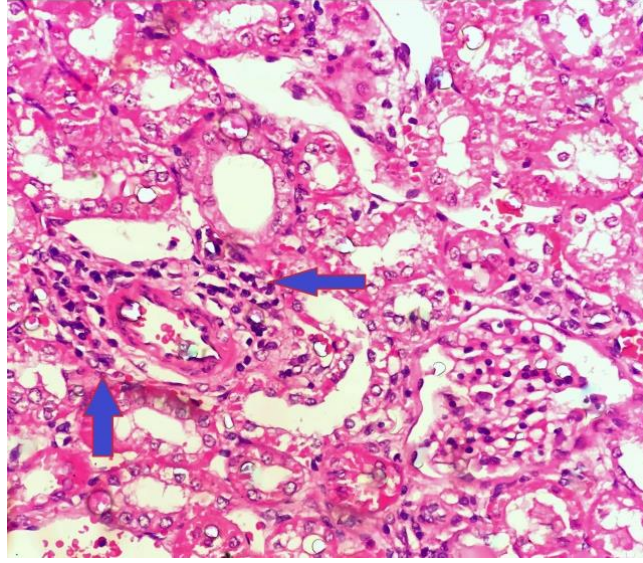
Şekil 4.16. Grup 7'ye ait bir tavşan böbreği (H&E, X20).



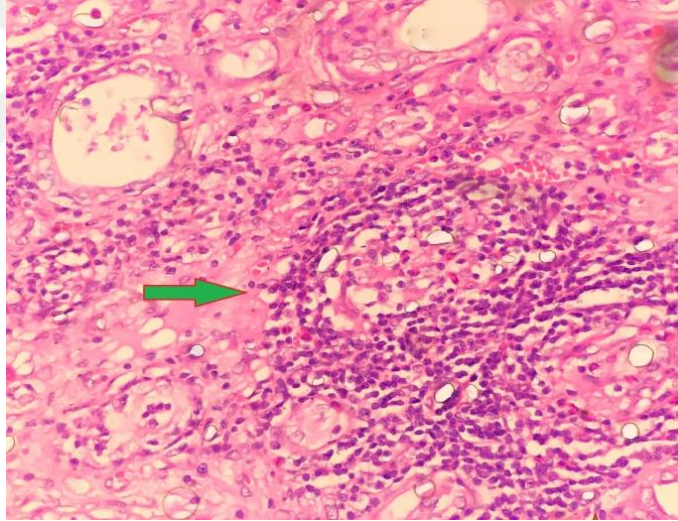
Şekil 4.17. Grup 1'e ait bir tavşanda normal böbreğin histolojik görünümü (skor 0: parenkimal tutulum yok)(H&E, X40).



Şekil 4.18. Grup 2'ye ait bir tavşanda sol böbrekte inflamasyon (skor 1: %5'ten az parenkimal tutulum var)(H&E,X40).



Şekil 4.19. Grup 7'ye ait bir tavşanda sağ böbrekte inflamasyon (skor 2: %5-10 arası parenkimal tutulum)(H&E, X40).



Şekil 4.20. Grup 5'e ait bir tavşanda sol böbrekte inflamasyon (skor:3 %10'dan fazla parenkimal tutulum var)(H&E, X40).

Histopatolojik inceleme sonrası sol böbreklerde skatrizasyon yanıt skorlaması yapıldığında; grup 2'nin (VUR+steril idrar) %66,7'sinde 1, %33,3'ünde 2, grup 3'ün (VUR+steril idrar+NAC) %83,3'ünde 1, %16,7'sinde 2, grup 4'ün (VUR+steril idrar+Se) %33,3'ünde 0, %66,7'sinde 1, grup 5'in (VUR+enfekte idrar) %14,3'ünde 1, %42,9'unda 2, %42,9'unda 3, grup 6'nın (VUR+enfekte idrar+NAC) %14,3'ünde 0, %85,7'sinde 1, grup 7'nin (VUR+enfekte idrar+Se) %83,3'ünde 1, %16,7'sinde 2 olarak bulundu. Sol

böbrek skatrizasyon yanıt skorları açısından kontrol grubuna kıyasla diğer grupların hepsinde skatrizasyon yanıtının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu görüldü ($P<0,001$). Sol böbrek skatrizasyon yanıt skorlarının grup 5'te (VUR+enfekte idrar); grup 2 (VUR+steril idrar) ($P=0,026$), grup 3 (VUR+steril idrar+NAC) ($P=0,006$), grup 4 (VUR+steril idrar+Se) ($P<0,001$), grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC) ($P<0,001$) ve grup 7'den (VUR+enfekte idrar+Se) ($P=0,006$) daha fazla olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlenmedi ($P>0,05$)(Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gruplarda sol böbrek skatrizasyon skor dağılımı

	0	1	2	3
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Grup 1 (kontrol)	6 (100)	0	0	0
Grup 2 (VUR+steril idrar)	0	4 (66,7)	2 (33,3)	0
Grup 3 (VUR+steril idrar+NAC)	0	5 (83,3)	1 (16,7)	0
Grup 4 (VUR+steril idrar+Se)	2 (33,3)	4 (66,7)	0	0
Grup 5 (VUR+enfekte idrar)	0	1 (14,3)	3 (42,9)	3(42,9)
Grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC)	1(14,3)	6 (85,7)	0	0
Grup 7 (VUR+enfekte idrar+Se)	0	5 (83,3)	1 (16,7)	0

Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7 sol böbrek skatrizasyon yanıt skorları grup 1 ile karşılaştırıldığında $P<0,001$.

Grup 5 sol böbrek skatrizasyon yanıt skorları grup 2, 3, 4, 6, 7 ile karşılaştırıldığında sırayla $P=0,026$, $P=0,006$, $P<0,001$, $P<0,001$ ve $P=0,006$

Histopatolojik inceleme sonrası sağ böbreklerde skatrizasyon yanıt skorlaması yapıldığında; grup 2'nin (VUR+steril idrar) tamamında 1, grup 3'ün (VUR+steril idrar+NAC) %83,3'ünde 1, %16,7'sinde 2, grup 4'ün (VUR+steril idrar+Se) tamamında 1, grup 5'in (VUR+enfekte idrar) %42,9'unda 1, %42,9'unda 2, %14,3'ünde 3, grup 6'nın (VUR+enfekte idrar+NAC) %71,4'ünde 1, %28,6'sında 2, grup 7'nin (VUR+enfekte

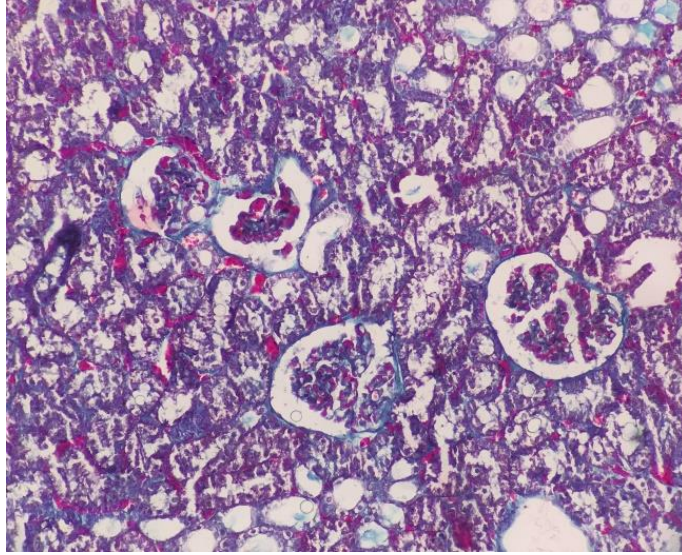
idrar+Se) %83,3'ünde 1, %16,7'sinde 2 olarak bulundu. Sağ böbrek skatrizasyon yanıt skorları açısından kontrol grubuna kıyasla diğer grupların hepsinde skatrizasyon yanıtının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu görüldü ($P<0,001$), ancak diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi ($P=0,153$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Gruplarda sağ böbrek skatrizasyon skor dağılımı

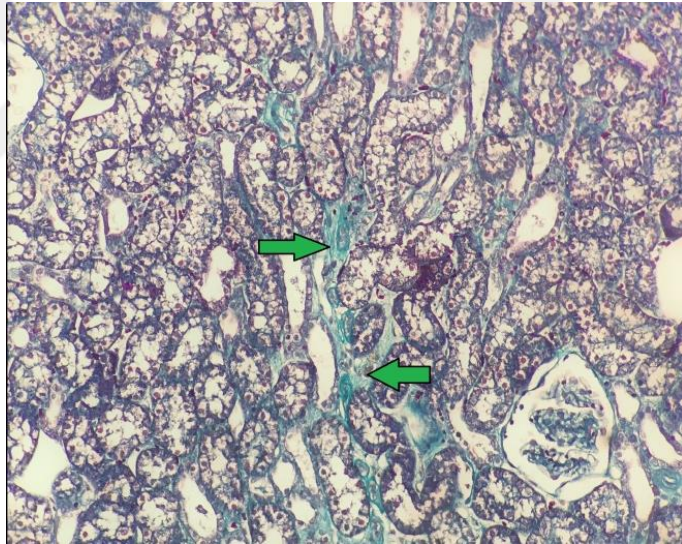
	0	1	2	3
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Grup 1 (kontrol)	6 (100)	0	0	0
Grup 2 (VUR+steril idrar)	0	6 (100)	0	0
Grup 5 (VUR+enfekte idrar)	0	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)
Grup 6 (VUR+enfekte idrar+NAC)	0	5 (71,4)	2 (28,6)	0
Grup 3 (VUR+steril idrar+NAC)	0	5 (83,3)	1 (16,7)	0
Grup 4 (VUR+steril idrar+Se)	0	6 (100)	0	0
Grup 7 (VUR+enfekte idrar+Se)	0	5 (83,3)	1 (16,7)	0

Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

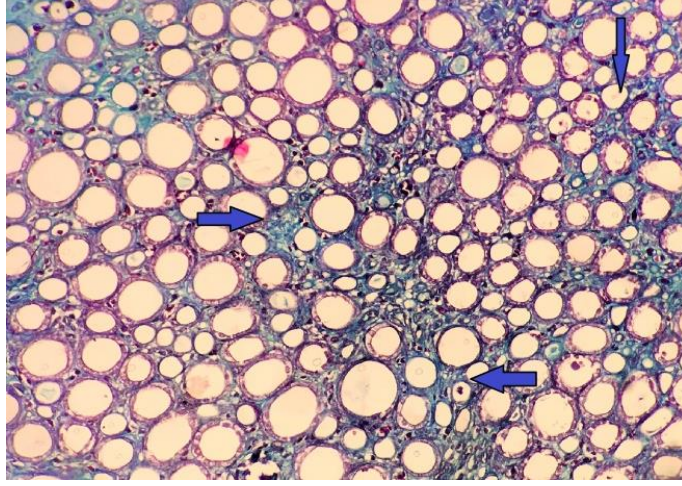
Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7 sağ böbrek skatrizasyon yanıt skorları grup 1 ile karşılaştırıldığında $P<0,001$



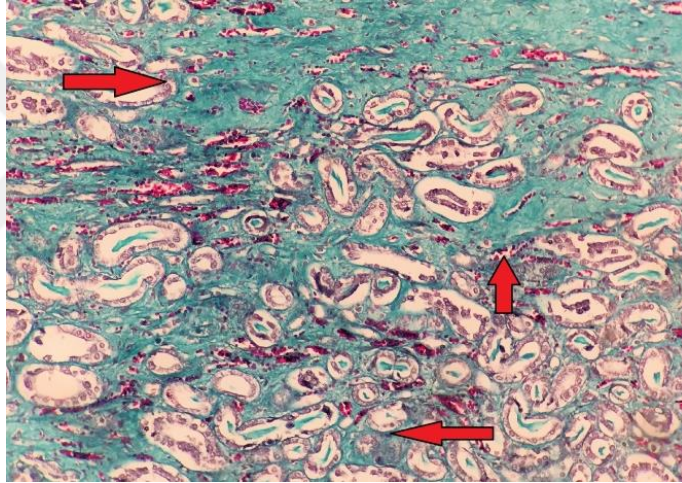
Şekil 4.21. Grup 1'e ait bir tavşanda normal böbreğin histolojik görünümü (skor 0: parenkimal tutulum yok)(Masson Trikrom, X20).



Şekil 4.22. Grup 6'ya ait bir tavşanda sol böbrekte skatizasyon (skor 1: %5'ten az parenkimal tutulum var)(Masson Trikrom, X20).



Şekil 4.23. Grup 7'ye ait bir tavşanda sol böbrekte skatrizasyon (skor 2: %5-10 arası parenkimal tutulum)(Masson Trikrom, X20).



Şekil 4.24. Grup 5'e ait bir tavşanda sol böbrekte skatrizasyon (skor:3 %10'dan fazla parenkimal tutulum var) (Masson Trikrom, X20).

5. TARTIŞMA

VUR, idrarın mesaneden üretere geri akışı olarak tanımlanır (Holcomb III 2014). VUR, tek başına ÜSE'ye sebep olmazken bakteriüri varlığında enfeksiyon gelişimine yol açabilmektedir. Bakteriüri nedeniyle değerlendirilen hastaların yaklaşık % 20-35'inde VUR görülmektedir. Bir yaşından önce üriner sistem enfeksiyonu geçiren hastaların % 60'dan fazlasında VUR mevcuttur; bu oran iki-üç yaşlarında % 30 ve erişkin dönemde % 5'den daha düşüktür (Coran 2012).

Reflü nefropatisi (RN), başlarda VUR ve ÜSE nedeniyle oluşan renal hasar olarak tanımlanmıştır. Ancak mevcut anlayışa göre RN, iki süreçten biri sonucunda oluşmaktadır. Bazı hastalarda (özellikle erkeklerde), renal displazi şiddetli VUR (konjenital form) sonucunda oluşmakta ve primer olarak ÜSE ile ilişkili olmamaktadır. İkinci mekanizma, VUR ve beş yaşından önce geçirilmiş tekrarlayan ÜSE kombinasyonu ile RN'sinin oluşmasıdır (kazanılmış form). Bu hastalarda (çoğunlukla kızlarda) VUR ve ÜSE kalıcı renal skar oluşumuna sebep olmaktadır (Feld 2010). Prenatal hidronefrozu olan bebeklerde postnatal VUR varlığında ÜSE olmamasına rağmen renal skar gelişebilmektedir. Uzun süreli intravezikal basınç artışı olması halinde steril idrarın reflüsü ile de renal skar gelişebileceği gösterilmiştir (Decter 2001). Çalışmamızda antibiyotik profilaksisi yapılan gruplarda ÜSE gelişmesi önlenmiş ve steril idrar varlığı idrar kültürü yapılarak gösterilmiştir. ÜSE, cerrahi olarak VUR oluşturulması esnasında mesaneye E.Coli verilerek oluşturuldu ve enfekte idrar varlığı idrar kültürü yapılarak gösterildi.

^{99m}Tc DMSA, pyelonefrit varlığında sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Böbrek fonksiyonlarının kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilmesine olanak sağlar; skar varlığını saptamada başarısı yüksektir. ^{99m}Tc DMSA'nın majör dezavantajı ionize radyasyon maruziyetine sebep olmasıdır (Majd 2001). Çalışmamızda deneyin başlangıcında tüm deneklere ^{99m}Tc DMSA sintigrafisi yapıldı. Ölçülen sintigrafik renal apteyk değerlerinin tüm gruplarda benzer olduğu görüldü. Grup 3 (VUR+steril idrar+NAC) ile grup 4 (VUR+steril idrar +Se)'de deney sonunda sol böbrek renal apteyk değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüş olması ÜSE olmaksızın steril idrar reflüsünün renal fonksiyon kaybı yapabileceğini göstermektedir. Grup 2 (VUR+steril idrar) ve grup 5'de (VUR+enfekte idrar) deney sonunda renal apteyk oranlarında sayısal olarak düşüş görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sintigrafik değerlendirmede ÜSE oluşturulan gruplardan grup 5 ve grup 7'de 1'er tavşanda skar varlığı görülmüştür ancak renal apteyk değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş

gözlenmemiştir. ÜSE'nin skar gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür ancak grupların sintigrafik karşılaştırılmasında renal apteyk değerleri kullanıldığından bu durum istatistiksel olarak gösterilememiştir. Antioksidan olarak vitamin A ve vitamin E kullanımının pyelonefrit varlığında renal lezyonları olumlu etkilediği, skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Soboutu 2013). Çalışmamızda ise gruplar arasında sintigrafik değerlendirme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması, uygulanan NAC ve Se'nin renal fonksiyonları korumada etkinliğinin olmadığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, VUR'de steril idrar varlığında böbrek fonksiyonları etkilenmezken enfeksiyon varlığında renal fonksiyonlarda düşüş gösterilmiştir (Okur 2003). Başka bir çalışmada da ÜSE olmaksızın VUR oluşturulduktan 17 gün sonra ^{99m}Tc DMSA yapılmıştır. Sintigrafik incelemelerde skar görülmemiş ve renal fonksiyonlar normal olarak değerlendirilmiştir (Şencan 2008). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak ÜSE olmaksızın steril idrar varlığında da VUR sonrası, reflü oluşturulan tarafta renal fonksiyonlarda düşüş olduğu gösterilmiştir. Yine çalışmamızda, skar varlığı ise sadece ÜSE oluşturulmuş olan gruplardan ikisinde görülmüştür. Fibrozis ve renal skar oluşumunu gösterebilmek açısından, özellikle çalışma süresi 21 gün olarak belirlendi.

Pyelonefritte renal skar oluşumunda oksidatif stresin rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada deneysel olarak oluşturulan VUR'da hem steril idrar varlığında hem de enfeksiyon varlığında MDA düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Han 2007). Yine Biçer ve ark. enfeksiyon olmaksızın oluşturulan deneysel VUR sonrası tavşanlarda MDA düzeyinin arttığını göstermiştir (2009). Okur ve ark. (2003) ise steril idrar varlığında MDA düzeylerinin değişmediğini ancak enfeksiyon varlığında MDA değerlerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Yani literatürde VUR'da ÜSE olmaksızın oksidatif stres hasarın göstergesi olan MDA düzeylerinde artış olup olmadığı tartışmalıdır. Çalışmamızda grup 2'de (VUR+steril idrar grubu) MDA düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla değişiklik olmadığı tespit edildi. Yani steril idrar varlığında VUR'da MDA düzeylerinde artış olmadığı görüldü. Yine çalışmamızda VUR'da enfekte idrarın var olduğu gruplarda ise hem sağ hem de sol böbreklerde MDA düzeylerinde artış olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda bir antioksidan olan melatonin uygulanmasının pyelonefritte MDA düzeyini düşürerek oksidatif stres hasarını ve renal skar oluşumunu engellediği gösterilmiştir (İmamoğlu 2006, Şener 2006). Pyelonefrit sonrası oksidatif hasarın göstergesi olan MDA düzeylerinin arttığı ve bir antioksidan olan Thymoquinone kullanımı ile oksidatif hasarın

önlenebileceği gösterilmiştir (Evirgen 2011). Çalışmamızda ise NAC veya Se kullanımının enfekte idrar varlığında artan MDA düzeylerini düşürmede etkin olmadığı görüldü.

RN'nin esas göstergesi histopatolojik değişiklikler ve skar gelişimidir. VUR nefropatisinde steril idrar ve enfekte idrar varlığında meydana gelen histopatolojik değişiklikler ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada enfeksiyon olmaksızın VUR oluşturulması sonrası VUR oluşturulan tarafta inflamatuvar değişiklikler ve fibrozis varlığı gösterilmiştir. VUR oluşturulmamış olan tarafta ise histopatolojik değerlendirme normal olarak bulunmuştur (Şencan 2008). Guvel ve ark (2005) VUR'da steril idrar varlığında değişik derecelerde tübül atrofisi, kronik interstisyel inflamasyon ve fibrozis geliştiğini göstermişlerdir. Yine benzer bir çalışmada ÜSE olmaksızın VUR'da mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibröz skar geliştiği gösterilmiştir (Biçer 2009). Çalışmamızda da VUR oluşturulan sol tarafta hem steril idrar hem de enfekte idrar gruplarında kontrol grubuna göre kıyasla inflamatuvar değişikliklerin daha fazla olduğu görüldü. VUR oluşturulan tarafta enfekte idrar grubunda gelişen inflamasyon yanıtı steril idrar grubundakinden fazlaydı. Sağ tarafta da hem steril idrar hem de enfekte idrar varlığında inflamasyonun kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. Sağ tarafta steril idrar ve enfekte idrar gruplarında inflamatuvar değişiklikler açısından fark izlenmedi. VUR'da steril idrar varlığında inflamasyon geliştiğini ancak fibrozis ve skar oluşumunun steril idrar varlığında görülmediğini yalnızca enfeksiyon varlığında gelişebileceğini iddia eden çalışmalar mevcuttur (Okur 2003, Han 2007). Bizim çalışmamızda ise steril ve enfekte idrar gruplarında hem VUR oluşturulan sol hem de sağ tarafta skatrizasyon skorlarının artmış olduğu tespit edildi. Enfeksiyonun VUR oluşturulan tarafta skar gelişimini steril idrar grubuna göre arttırdığı ancak sağ tarafta etkilemediği görüldü. Yapılan çalışmalarda pyelonefrit ve VUR nefropatisinde oksidatif hasarı önlemek amacıyla farklı antioksidanlar kullanılmıştır. Ratlarda renal skar oluşumunda süperoksit artışının rol oynadığı ve süperoksit dismutaz ile renal skarın azaltılabileceği bildirilmiştir (Matsumoto 1991). Pyelonefritte vitamin A ve vitamin E kullanımının renal skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Soboutu 2013). Deneysel VUR modelinde pyelonefrit oluşturularak yapılan bir çalışmada thymoquinone uygulanması ile oksidatif hasarın önlenmesi sağlanmış ve VUR nefropatisinde koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (Evirgen 2011). Bizim çalışmamızda da VUR oluşturulan tarafta enfekte idrar varlığında NAC kullanımının skar oluşumunu azalttığı görüldü. Benzer şekilde VUR oluşturulan tarafta enfekte idrar varlığında Se kullanımının skar oluşumunu azalttığı görüldü. Histopatolojik inceleme açısından çalışmamızın değerlendirilmesi özetlenecek olursa, VUR varlığında enfeksiyon

olsun veya olmasın hem VUR oluşturulan sol tarafta hem de sağ tarafta inflamasyon ve skar gelişimi görölmektedir. Enfeksiyonun VUR olan sol tarafta hem inflamatuvar yanıtı hem de skar oluşumunu arttırdığı ancak diğer tarafta etkilemediği göröldü. NAC uygulanması, VUR olan tarafta enfekte idrar varlığında gelişen skar oluşumunu azaltmaktadır. Se uygulanması, VUR olan tarafta enfekte idrar varlığında gelişen skar oluşumunu azaltmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda VUR nefropatisi gelişiminde enfeksiyon varlığının önemi araştırıldı ve VUR'un enfeksiyon olmaksızın da sintigrafik olarak böbrek fonksiyonlarında düşüşe sebep olduğu görüldü. VUR'da yalnızca enfeksiyon varlığında MDA düzeylerinin arttığı enfeksiyon yokluğunda MDA düzeylerinin farklılık göstermediği tespit edildi. NAC veya Se'nin doku MDA düzeyini düşürmede etkin olmadığı görüldü. VUR'da enfeksiyon olmaksızın steril idrar varlığında da skar gelişiminin olduğu görüldü. Histopatolojik incelemede inflamatuvar yanıt açısından değerlendirme yapıldığında NAC ve Se'nin etkisinin olmadığı ancak skatrizasyon yanıtı açısından değerlendirildiğinde NAC ve Se'nin VUR nefropatisinde skar oluşumunu önleyici etkilerinin olduğu görüldü.



7. KAYNAKLAR

- Agarwal A, Kumar A, Srivastava A. High-grade vesicoureteral reflux in renal recipient: Simultaneous ipsilateral nephroureterectomy with engraftment. *Transplantation Proceedings*. 2003;35(1):317-318.
- Almajwal A, Elsadek MF. Anti-hepatotoxic prospect of Panax Ginseng extract and/or Se against D-galactosamine-induced liver injury in experimental rats. *Prog. Nutr*. 2014;16(1):16–24.
- Anafarta K. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Editörler Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. *Temel Üroloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. s. 1–2.
- Arakawa M, Ito Y. N-acetylcysteine and neurodegenerative diseases: basic and clinical pharmacology. *The cerebellum*. 2007;6:308-314.
- Arıncı K, Elhan A. Ürogenital Sistem. *Anatomi*. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2001. 1. cilt. s. 311-321.
- Ataei N, Madani A, Esfahani ST, Kejbafzadeh A, Ghaderi O, Jalili S, et al. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:1127–1131.
- Başaklar AC. Vezikoüreteral reflü. Editör Başaklar AC. *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Ankara: Palme yayıncılık; 2006. 2. cilt. s. 1289–1233.
- Biçer Ş, Yurtçu M, Köylü Ö, Toy H, Dilsiz A, Abasıyanık A. Vezikoüreteral reflüde reflü nefropatisine melatoninin etkisi. *Genel Tıp Dergisi*. 2009;19:161-167
- Cendron M. Reflux nephropathy. *J Pediatr Urol*. 2008;4:414-421.
- Çimen A. *Anatomi*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları; 1994. s. 436–442.
- Decter RM. Update on vesicoureteral reflux: Pathogenesis, nephropathy and management. *Rev Urol*. 2001;3(4):172-178.
- DeFoor WR, Minevich E, Sheldon CA. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux. In: Holcomb III GW, Murphy JP, Ostlie DJ, editors. *Ashcraft's pediatric surgery*. Toronto: Elsevier Saunders; 2014. p. 733-748.
- Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1990;186:421-31.
- Evirgen O, Gökçe A, Ozturk OH, Nacar E, Onlen Y, Ozer B et al. Effect of thymoquinone on oxidative stress in Escherichia coli induced pyelonephritis in rats. *Current therapeutic research*. 2011;72(5):204-215.
- Feld LG, Mattoo TK. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children. *Pediatrics in review*. 2010;31(11):451-463.
- Hammouda A el-R, Khalil MM and Salem A. Lipid peroxidation products in pleural fluid for seperation of transudates and exudates. *Clin Chem*. 1995;41:1314-15.
- Han CH, Kim SH, Kang SH, Shin OR, Leet HK, Kim HJ et al. Protective effects of cranberries on infection-induced oxidative renal damage in a rabbit model of vesico-ureteric reflux. *Journal of pediatric urology*. 2007;100(5):1172-1175.

- Harrison RG. The Urogenital system. In: Romanes GJ, editor. Cunningham's textbook of anatomy. Chicago: Oxford University Press; 1995. p. 531-542.
- İmamoğlu M, Çay A, Çobanoğlu Ü, Bahat E, Karahan C, Tosun İ, et al. Effects of melatonin on suppression of renal scarring in experimental model of pyelonephritis. *Journal of Urology*. 2006;67(6):1315-1319.
- Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG et al. Development of hypertension and uremia after pyelonephritis in childhood: 27-year follow-up. *Br Med J*. 1989;299:703-706.
- Kara PÖ, Aksoy T, Aydın F, Gedik GK, Güllü N, Günay EC ve ark. TNTD, çocuklarda renal kortikal sintigrafi uygulama kılavuzu 2.0. *Nükleer Tıp Seminerleri*. 2015;1:8-14.
- Karakılçık AZ, Hayat A, Zerin M, Çay M. Effects of intraperitoneally injected selenium and vitamin E in rats anesthetized with halothane. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2003;17(1):33-38.
- Kohler J, Tencer J, Thysell H, et al. Vur diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2580-2587.
- Majd M, Blasko ARN, Markle BM, Shalaby-Rana E, Pohl HG, Park JS et al. Acute pyelonephritis: Comparison of diagnosis with ^{99m}Tc-DMSA SPECT, spiral CT, MR imaging, and power doppler US in an experimental pig model. *Radiology*. 2001;218(1):101-108.
- McQuiston LT, Caldamone AA. Renal infection, abscess, vesicoureteral reflux, urinary lithiasis and renal vein thrombosis. In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Caldamone A, Shamberger RC, editors. *Pediatric surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders: 2012. p. 1427-1440.
- Masotti L, Casali E, Gesmundo N, Sartor G, Galeotti T, Borello S, et al. Lipid peroxidation in cancer cells: chemical and physical studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;551:47-57.
- Matsumoto T, Mizunoe Y, Ogata N. Role of superoxide in renal scarring following infection by mannose-sensitive piliated bacteria. *Urol Res*. 1991;19:229-233.
- Moldeus P, Cotgreave IA, Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration*. 1986;50 Suppl 1:31-42.
- Ribeiro G, Roehrs M, Bairros A, Moro A, Charao M, Araujo F, et al. N-acetylcysteine on oxidative damage in diabetic rats. *Drug and chemical toxicology*. 2011;34(4):467-474.
- Risdon RA, Godley ML, Parkhouse HF, Gordon I, Ransley PG. Renal pathology and the ^{99m}Tc-DMSA image during the evolution of the early pyelonephritic scar: an experimental study. *J Urol*. 1994 Mar;151(3):767-773.
- Roberts JA, Dominique GJ, Martin LN, Kim JC. Immunology of pyelonephritis in the primate model: live versus heat-killed bacteria. *Kidney Int*. 1981;19(2):297-305.

- Roberts JA, Roth JK, Dominique GJ, Lewis RW, Kaack B, Baskin G. Immunology of pyelonephritis in the primate model: V. Effect of superoxide dismutase. *J Urol*. 1982;128(6):1394-1400.
- Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *AJR*. 1984;142:467-469.
- Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:4117-4129.
- Saner S. Beslenme ve beslenme bozuklukları; besin gereksinimleri. Editörler Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 1. cilt. s. 167-182.*
- Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Badalament RA, Parrott TS, Galloway NTM ve ark. *Cerrahi Anatomi. Başaklar AC (Çeviren). Ankara: Palme Yayıncılık; 2008. s. 1289-1345.*
- Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1987;138:941-946.
- Soboutu B, Hooman N, Movahed M. The effect of vitamin E or vitamin A on the prevention of renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:277-283.
- Spapen H. N-acetylcysteine in clinical sepsis: a difficult marriage. *Crit Care*. 2004;8(4):229-230.
- Staubesand J. *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası (çev. Arıncı K). 3.baskı. İstanbul: Beta Basın Yayın Dağıtım; 1990. 209s.*
- Şener G, Tuğtepe H, Velioglu-Öğünç A, Çetinel Ş, Gedik N, Yeğen BÇ. Melatonin prevents neutrophil-mediated oxidative injury in Escherichia coli-induced pyelonephritis in rats. *Journal of pineal research*. 2006;41:220-227.
- Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, Mc Aninch JW, editors. *Smith's General Urology*. New Jersey: Prentice-Hall International Inc; 1992. p. 1-7.
- Tanagho EA, McAninch JW. Embryology of the genitourinary system. In: Tanagho EA, Mc Aninch JW, editors. *Smith's General Urology*. California: McGraw-Hill; 2000. p. 17-27.
- Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med*. 2008;13(2):102-108.
- Şencan A, Vatansever S, Yılmaz Ö, Genç A, Serter S, Gümüşer G et al. Early renal parenchymal histological changes in an experimental model of vesico-ureteral reflux and the role of apoptosis. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2008;42:213-219.
- Yıldırım İ, Dayanç M. *Vezikoureteral reflü*. Editör Dayanç M. *Güncel Çocuk Ürolojisi*. Ankara: Atlas kitapçılık; 2004. S. 145-186.
- Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother*. 1988;42(8):513-519.