

# Unilateral Üreteral Obstrüksiyonu Olan Sıçan Böbreği Üzerine Diklofenak Sodyumun Akut Etkilerinin Araştırılması\*

*Investigation of acute effects of diclofenac sodium on rat kidney with unilateral ureteral obstruction*

Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med 2008;8(3):103-109

Mustafa YILDIZ,<sup>1</sup> Murat PEKDEMİR,<sup>2</sup> Nusret AKPOLAT,<sup>3</sup> Polat DURUKAN,<sup>4</sup> Dilara SEÇKİN,<sup>5</sup> Hüseyin ÇELİKLER,<sup>6</sup> Cemil KAVALCI,<sup>7</sup> Ali RAHMAN<sup>8</sup>

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>1</sup>Acil Tıp Anabilim Dalı,  
<sup>2</sup>Patoloji Anabilim Dalı,  
<sup>3</sup>Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı,  
<sup>4</sup>Nefroloji Bilim Dalı,  
<sup>5</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Elazığ  
<sup>6</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli  
<sup>7</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri  
<sup>8</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Edirne

\*7. Türkiye Acil Tıp Sempozyumu ve  
3. Acil Hemşireliği ve Paramedik  
Sempozyumu'nda sözlü bildiri olarak  
sunulmuştur (24-27 Kasım 2004, Gaziantep).

## ÖZET

**Giriş:** Obstrüktif üropati, böbrekten mesaneye kadar olan yapılarda idrar akımındaki obstrüksiyon durumudur. Acil servislerde renal kolikli hastalarda karşılaşılan bir durumdur. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlardan diklofenak sodyum tedavide sık olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma diklofenak sodyumun unilateral üreteral obstrüksiyonlu böbrek üzerine olan akut etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde yapıldı. Wistar cinsi dişi sıçanlar kontrol (I), sham (II), diklofenak (DS) (III), unilateral üreteral obstrüksiyon (UUO) (IV) ve UUO+DS (V) gruplarına ayrıldı. Ketamin (5 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) ile anestezi sağlandı. II., IV. ve V. gruplarda batın orta hat insizyonu yapıldı ve IV. ve V. gruplarda üreterler tek taraflı olarak bağlandı. DS, III., IV. ve V. gruplara 1 mg olarak uygulandı. Bütün gruplarda beş saat sonra böbrekler sakrifiye edildi. Biyokimyasal ve patolojik inceleme için kan ve doku örneği alındı.

**Bulgular:** Patolojik incelemede nötrofil ( $p<0,01$ ), lenfosit ( $p<0,01$ ), makrofaj infiltrasyonu ( $p<0,01$ ) ve proksimal tubüler dilatasyon ( $p<0,01$ ) açısından gruplarda anlamlı farklılıklar bulundu. Özellikle UUO grubunda hücreler artarken, UUO+DS grubunda infiltrasyon azalmış olarak bulundu. Biyokimyasal analizde, plazma  $PGE_2$  ( $p<0,01$ ) ve  $TXA_2$  ( $p<0,01$ ) düzeylerinde gruplar arası fark belirlendi. Kontrol grubuyla UUO+DS karşılaştırılmasında UUO+DS grubunda plazma  $PGE_2$  ( $p<0,01$ ) ve  $TXA_2$  ( $p<0,01$ ) değerleri anlamlı olarak azalmış bulundu.

**Sonuç:** UUO'lu sıçanlarda ilk beş saatte DS özellikle enflamasyon ve tubüler dilatasyon üzerine azaltıcı etki yaparken, doku düzeyindeki etkileri açısından olumlu veya olumsuz net bir etki belirlenmemiştir.

**Anahtar sözcükler:** Akut unilateral üreteral obstrüksiyon; böbrek; diklofenak sodyum.

## SUMMARY

**Objectives:** Obstruction of urine passage in anywhere from kidney to urinary bladder is named as obstructive uropathy. It is seen in renal colic patients in emergency departments. Diclofenac sodium, a non-steroidal anti-inflammatory drug, is frequently used in the treatment. This study was designed to investigate acute effects of diclofenac sodium on the kidney with unilateral ureteral obstruction.

**Materials and Methods:** The study was performed in Experimental Investigation Centre of Fırat University Faculty of Medicine. Wistar type female rats were categorized as control (I), sham (II), diclofenac (DS) (III), unilateral ureteral obstruction (UUO) (IV) and UUO+DS (V) groups. Rats were anesthetized by ketamin (5 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg). In the II, IV and V groups, midline abdominal incision was performed and in the IV and V groups ureters were banded unilaterally. One mg of DS was given to III, IV and V groups. Kidneys were sacrificed in all groups. Blood and tissue samples were taken for biochemical and pathological analysis.

**Results:** There was significant difference between the groups in pathological evaluation regarding neutrophil, lymphocyte, and macrophage infiltration and proximal tubular dilatation ( $p<0.01$  for all). It was found that infiltration was particularly increased in UUO group but decreased in UUO+DS group. In the biochemical analysis, there was a significant difference between the groups in respect to plasma levels of  $PGE_2$  ( $p<0.01$ ) and  $TXA_2$  ( $p<0.01$ ). When control and UUO+DS groups were compared, plasma  $PGE_2$  ( $p<0.01$ ) and  $TXA_2$  ( $p<0.01$ ) levels were found to be significantly decreased in UUO+DS group.

## İletişim (Correspondence)

Dr. Mustafa YILDIZ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Elazığ, Turkey.  
Tel: +90 - 424 - 237 00 00  
e-posta (e-mail): musyildiz2003@yahoo.com

**Conclusion:** As a result, in UUU rat group in the first 5 hour, DS decreased the inflammation and tubular dilatation; but neither positive nor negative tissue level effect was determined.

**Key words:** Acute unilateral urethral obstruction; kidney; diclofenac sodium.

## Giriş

Üriner traktın herhangi bir kesiminde intraluminal veya ekstraluminal nedenlerle idrar akışı engellendiğinde obstrüktif üropati (OU) tablosu ortaya çıkar. İntraluminal nedenler tek taraflı obstrüksiyona sebep olan renal taşlar, kan pıhtıları, papilla büyümesi ve skarlardır. Ekstraluminal nedenler ise üreter üzerine basınç yapan büyük kitleleri (büyümüş lenf nodülleri, genişlemiş uterus, kanser/tümörler, darlıklar veya travmalar) içerir. Ekstraluminal anormallikler lokalizasyona bağlı olarak tek veya çift taraflı olabilir.<sup>[1-4]</sup> Obstrüksiyon sonucu üriner sistemin proksimalinde biriken idrar intraluminal basıncı artırarak renal pelvis, kaliksler ve üreterin etkilenmiş bölgesini dilate eder. Bu değişiklikler nedeniyle üriner sistemde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşur buna da obstrüktif nefropati (ONP) denir.<sup>[1,2]</sup> Obstrüksiyon nedeni ile birçok vazoaktif faktör ve sitokinlerin etkisi ile glomerüler ve özellikle interstisiyel alanlarda patolojik değişiklikler ortaya çıkar. ONP gelişiminde lökosit infiltrasyonu en önemli rolü oynar. Renal hasar oluşumunda prostaglandinler (PG), angiotensin (ANG) II, büyüme faktörleri ve nitrik oksit (NO) gibi faktörler yanında serbest oksijen radikallerinin de rolü olduğu bildirilmiştir. Üreteral obstrüksiyonlarda plazma ve renal kortekste lipit peroksidasyonunun ve sitokin düzeylerinin ve buna bağlı olarak interstisiyel matriks sentezinin arttığı saptanmıştır.<sup>[5,6]</sup>

Üriner trakt obstrüksiyonu olan hastalar ya asemptomatiktir ya da semptomatik olarak renal kolikle acil servislere başvurabilirler. Akut obstrüksiyonda tipik olarak ani başlayan, kolik tarzında ağrı vardır.<sup>[3,6]</sup> Ağrısı olan hastalarda narkotik analjezikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) kullanılmaktadır. NSAİ'ler etkilerini, prostanooidlerin sentezi için anahtar bir enzim olan siklooksijenaz enzimi (COX) inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezi inhibe ederek gösterir. Ketorolak, tenoksikam, dipiron ve diklofenak sodyum (DS) renal kolik tedavisinde sık kullanılan NSAİ ilaçlardır.<sup>[7-10]</sup> NSAİ'ler böbreklerde vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtratı azaltırlar. Bunun sonucunda sodyum retansiyonu, hipervolemi ve hiperpotasemiye yol açabilirler.<sup>[9,11-12]</sup> Kişi normal böbrek fonksiyonlarına sahip-

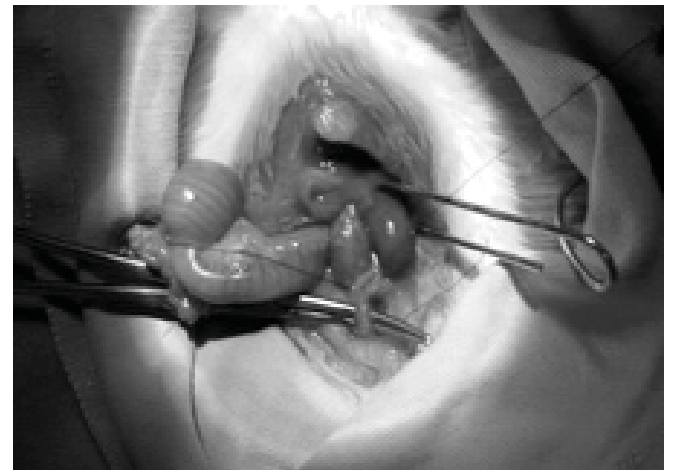
se bu etkinin önemi azdır. Ancak, renal yetmezlik veya hipovolemi koşullarında renal prostaglandinlerin fonksiyonları daha belirgin olduğu için NSAİ'lerin yan etkileri ortaya çıkar.<sup>[13]</sup>

Renal kolik tedavi protokollerinde yer almakta olan ve acil servislere sık olarak kullanılan NSAİ olan DS'nin, unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturulmuş sıçan böbrek dokusu üzerine histopatolojik etkilerini ve böbrek dokusundaki Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) düzeylerine etkisini incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (FÜTDAM) yapıldı. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı.

Aynı ortamda yaşayan ve aynı standart sıçan gıdası ile beslenen albino Wistar cinsi dişi sıçanlar grup 1 kontrol, grup 2 sham-kontrol, grup 3 DS, grup 4 unilateral üreteral obstrüksiyon (UUO) ve grup 5 UUO+DS olarak beş gruba ayrıldı. Her gruba yedi sıçan dâhil edildi ve girişim öncesi denekler 12 saat aç bırakıldı. Deney öncesi intramusküler (IM) 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin ile genel anestezi sağlandı. Birinci grupta batın orta hat insizyon ile açılarak, sol böbrek sakrifiye edildi (Şekil 1). İkinci grupta batın orta hat insizyon ile açılarak işlem yapılmadan kapatıldı. Üçüncü grupta 1 mg IM, DS uygulandı. Dördüncü grupta orta hat laparotomi sonrası sol üreter serbestleştirilip üreteropelvik bölgeden ligasyon uygulanarak UUO oluşturulup batın kapatıldı. Beşinci grupta UUO ile birlikte 1 mg DS IM yapıldı. 2., 3., 4. ve 5. gruplarda beş saat sonra sol böbrek sakrifiye edildi.



Şekil 1. Batın orta hat insizyonu ve üreterin bağlanması.

**Tablo 1.** Histopatolojik skorlama.

Skor	Değişiklik görülen alan sayısı
0 (yok)	Normal görünüm
1 (minimal)	Bir alanda görülen değişiklik
2 (hafif)	İki alanda görülen değişiklik
3 (orta)	Üç alanda görülen değişiklik
4 (şiddetli)	Dört-beş alanda görülen değişiklik

Patolojik inceleme için böbrek dokusundan, kesitler alınarak hematoxilen eozin ve periodik asit shiff boyası ile boyandı. Her preparat 20'lik objektif (Olympus BX50) ile beş alan taranarak nötrofil, lenfosit, makrofaj infiltrasyonu ve proksimal tübül dilatasyonu değerlendirildi. Skorlama Tablo 1'e göre yapıldı.

Biyokimyasal analizler için homojenize doku örneklerinde, PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak tayin edildi. TXA<sub>2</sub> düzeyi daha stabil metaboliti olan TXB<sub>2</sub> ölçülerek saptandı.

Veriler SPSS for Windows 10.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı özelliklerde ortalama±standart sapma

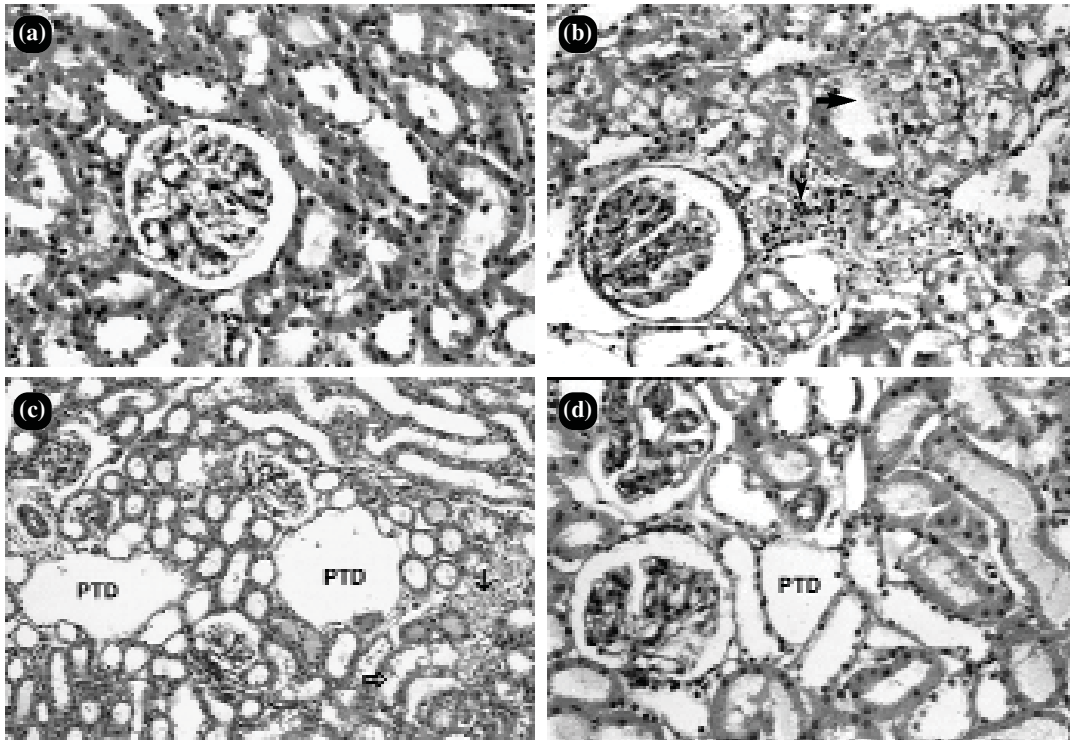
ve median ± interquartile range (IQR) değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki farkın kaynaklandığı grubu saptamak için ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U-testi ile yapıldı ve p<0,01 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Kullanılan sıçanların tamamı deney sonuna kadar canlı kaldı. Sıçanların ortalama ağırlıkları 175,68±29,18 gram olarak bulundu.

Patolojik incelemede mikroskopik olarak her alanda lenfosit infiltrasyonu (Lİ), nötrofil infiltrasyonu (Nİ), makrofaj infiltrasyonu (Mİ), proksimal tübül dilatasyonuna (PTD) bakıldı (Şekil 2) ve histopatolojik skorların gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla p<0,01, p<0,01, p<0,05 ve p<0,01).

Unilateral üreteral obstrüksiyon grubunda 5 sıçanda (%85,7) minimal Nİ varken, DS+UUO grubunda bu sadece 1 sıçanda (%14,3) meydana geldi (Tablo 2). Tüm grup-



**Şekil 2.** (a) Normal görümlü kontrol grubu preparatı. (b) Diklofenak uygulanan sıçan böbrek dokusunun mikroskopik görünümü: proksimal tübülde hafif derecede dejenerasyon (kalın ok), interstisiyel alanda lenfosit infiltrasyonu (ince ok), az sayıda ekstravaze eritrosit görülmektedir. (c) Kistik görünümde tübül yapıları ve proksimal tübül epitel hücrelerinde yer yer dejenerasyon (kalın ok), interstisiyel alanlarda hafif fibrozis (ince ok) göze çarpmaktadır. (PTD: Proksimal tübül dilatasyon). (d) Proksimal tübülüslerde hafif derecede dilatasyon dikkat çekmektedir. (PTD: Proksimal tübül dilatasyon).

**Tablo 2.** Nötrofil infiltrasyonu.

Grup	Kontrol	Sham	DS	UUO	UUO+DS	Toplam
Hücre yok	7	7	7	1	6	28
Minimal infiltrasyon				5	1	6
Toplam	7	7	7	6	7	34

DS: Diklofenak sodyum; UUO: Unilateral üreteral obstrüksiyon; UUO+DS: Unilateral üreteral obstrüksiyon+diklofenak sodyum.

**Tablo 3.** Lenfosit infiltrasyonu.

Grup	Kontrol	Sham	DS	UUO	UUO+DS	Toplam
Hücre yok	4	7	7		5	23
Minimal infiltrasyon				6	2	11
Toplam	7	7	7	6	7	34

DS: Diklofenak sodyum; UUO: Unilateral üreteral obstrüksiyon; UUO+DS: Unilateral üreteral obstrüksiyon+diklofenak sodyum.

**Tablo 4.** Makrofaj infiltrasyonu.

Grup	Kontrol	Sham	DS	UUO	UUO+DS	Toplam
Hücre yok	7	7	7	3	7	31
Minimal infiltrasyon				3		3
Toplam	7	7	7	6	7	34

DS: Diklofenak sodyum; UUO: Unilateral üreteral obstrüksiyon; UUO+DS: Unilateral üreteral obstrüksiyon+diklofenak sodyum.

**Tablo 5.** Proksimal tübüler dilatasyon.

Grup	Kontrol	Sham	DS	UUO	UUO+DS	Toplam
Yok	7	7	6			20
Minimal			1		4	5
Hafif					3	3
Orta				4		4
Şiddetli				2		2
Toplam	7	7	7	6	7	34

DS: Diklofenak sodyum; UUO: Unilateral üreteral obstrüksiyon; UUO+DS: Unilateral üreteral obstrüksiyon+diklofenak sodyum.

ların Nİ yönünden karşılaştırılmasında ( $p<0,01$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlendi.

Gruplar arasında Lİ yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,01$ ). UUO grubundaki sıçanların hepsinde (%100), DS grubundaki sıçanların ikisinde (%28,6) Lİ görüldü (Tablo 3).

Makrofaj infiltrasyonu UUO grubundaki 3 sıçanda saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=0,013$ ) (Tablo 4).

Proksimal tübüler dilatasyonun tüm gruplarda yapılan karşılaştırması anlamlı bulundu ( $p<0,01$ ). PTD kontrol ve sham gruplarında bulunmazken, UUO+DS uygulanan sıçanların dördünde (%57,1) minimal, üçünde (%42,9) hafif derecede gözlemlendi. UUO'lu sıçanların 4'ünde (%66,6) orta derecede, ikisinde (%33,3) şiddetli PTD belirlendi (Tablo 5).

Gruplar arası farkları saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu UUO grubu Nİ ve PTD skorları kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. UUO grubunun Nİ, Lİ ve PTD, UUO+DS grubunun PTD skoru sham grubundan anlamlı olarak yüksek, UUO+DS grubunun PTD skoru DS ve UUO+DS grubunun PTD skoru UUO grubunun skorundan anlamlı olarak düşük bulundu.

Sıçanlardan alınan kanlarda yapılan biyokimyasal incelemede gruplar arası PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> (sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur. Grupların plazma PGE<sub>2</sub> (PPGE<sub>2</sub>) değeri arasında UUO+DS grubuyla sham, kontrol ve UUO grubu arasında istatistiksel olarak fark bulundu. Biyokimyasal test sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Plazma TXA<sub>2</sub> (PTXA<sub>2</sub>) düzeyi gruplar arasında farklılık

**Tablo 6.** Maddelerin biyokimyasal kan düzeyleri.

Gruplar	Kontrol	Sham	DS	UUO	UUO+DS	Ortalama
PPGE <sub>2</sub>	564,4±90,99	716,5±153	597,6±257,2	759,3±335,4	409,2±100,9	615,75±149,36
PTXA <sub>2</sub>	616,5±31,35	751,1±72	547,7±187,3	721,9±154,5	341,0±152,5	597,77±175,03

DS: Diklofenak sodyum; UUO: Unilateral üreteral obstrüksiyon; UUO+DS: Unilateral üreteral obstrüksiyon+diklofenak sodyum.

göstermekteydi ( $p<0,01$ ). Sham grubuyla UUO+DS grubu ve kontrol grubuyla sham, UUO+DS ve UUO grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ )

### Tartışma

Unilateral üreteral obstrüksiyon, sık olarak görülen, renal hasar ve ağrıya neden olan bir durumdur. Renal hasar, glomerüller ve tübüler fonksiyonların değişmesi ve bazı faktörlerin etkileşiminden kaynaklanır.<sup>[14]</sup> Hasar oluşumunda PG'ler, ANGII, NO ve serbest oksijen radikalleri önemli rol oynar. Acil serviste DS'nin sık kullanımına rağmen böbrekteki ilk beş saatlik etkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

ONP gelişiminde LI önemlidir. Başlangıçta mikroskopik değişiklikler fazla, glomerüller etkiler önemsiz ve tübüler etkiler sınırlıdır. Obstrüksiyon sonrası 30 dakikada hücrelerin apoptoza uğradığı ve çıkan kollardaki hasarın indometazin tedavisiyle arttığı bildirilmiştir.<sup>[3]</sup>

Normal bir böbrekte renal kortekste birkaç makrofaj bulunabilirken, medulla lökositten tamamen yoksundur. Ancak obstrükte böbrekte mononükleer hücrelerin, bunların her ikisinde de bulunduğu gösterilmiştir. Makrofajlardan oluşan artmış sellüler infiltratın, UUO'nun başlangıcından dört saat sonra ortaya çıktığı ve 24 saatte pik yaptığı gösterilmiştir. İkinci fazla bulunan hücre grubu, T lenfositlerinin sitotoksik supresör hücre alt gruplarıdır. Üreter ligasyonundan sonra supresör T hücreleri ve makrofajların ilk cevap olarak renal intersitisyuma katıldığı bulunmuştur.<sup>[2,15]</sup> Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, UUO grubunda makrofaj infiltrasyonu saptanmıştır.

Takeda ve arkadaşları<sup>[16]</sup> yetişkin sıçanların obstrükte böbreğinde, karşı böbreğe göre obstrüksiyondan üç saat sonra makrofaj ve monosit infiltrasyonu açısından artış saptamışlardır. Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, renal hemodinamik parametrelerin kötüleşmesiyle lenfosit ve makrofajların intersitisyuma geçtiği gösterilmiştir.<sup>[17]</sup> Ayrıca ONP'de tipik sellüler infiltratın, makrofaj, T lenfosit ve fibroblastları içerdiği ve artmış intersitisyel matriksin intersti-

siyum içerisine makrofaj ve fibroblastların infiltrasyonuna yol açtığı bildirilmiştir.<sup>[1,2]</sup>

Bir çalışmada UUO'dan bir gün sonra interstisyel kortikal alanda genişleme olduğu, gün geçtikçe bu genişlemenin ve mononükleer hücre infiltrasyonunun ve fibroblastların arttığı bildirilmiştir.<sup>[16]</sup>

Progresif renal hasarın glomerüller ve tübülointersitisyel kompartmanlarda monositik infiltrasyona neden olduğunun bildirildiği bir çalışmada da doğuştan ve edinilmiş ONP'lerde obstrüksiyonun ilk 24 saatinde medulla ve korteks içine makrofajların baskın olduğu lökosit istilasının varlığı gösterilmiştir. Deneysel veriler renal makrofaj infiltrasyonunun unilateral obstrüksiyonda interstisyel fibroze aracılık ettiğini desteklemektedir.<sup>[18]</sup>

Heyman ve arkadaşları<sup>[3]</sup> sıçanlarda obstrüksiyonun 24. saatinde renal doku hasarını incelemişler, apoptoza uğrayan hücreleri obstrüksiyondan 30 dakika sonra saptadıklarını bildirmişlerdir. Çıkan kollarda orta derecede hasar bulmuşlar ve indometazin tedavisi sonucu hasarda artma olurken, medulladaki hasarın azaldığını belirlemişlerdir.

Yapılan bazı çalışmalarda, UUO'dan 12 saat sonra makrofajların intersitisyel dokuda arttığı ve bu artışın 96 saat boyunca devam ettiği bildirilmiştir.<sup>[3,17]</sup>

Kawada ve arkadaşları,<sup>[19]</sup> obstrüksiyonun başlangıcından iki gün sonra obstrükte böbrek korteksinde peritübüler ve periglomerüller makrofajlar saptadıklarını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da özellikle UUO grubunda beşinci saatte lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu tespit ettik. UUO+DS grubunda lenfosit ve makrofaj infiltrasyonunu UUO grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulduk. Bunun sonucu olarak DS'nin akut dönemde de enflamasyonu azaltıcı olarak rol aldığını düşünmekteyiz.

Proksimal tübüler dilatasyon üzerine NSAİ'lerin akut dönemde azaltıcı etkisini belirledik. UUO grubunda PTD var iken UUO+DS grubunda azaldığını saptadık.

Yapılan bazı çalışmalarda UUO'nun hem aynı hem de karşı taraf böbrek glomerüllerinde PGE<sub>2</sub> seviyesinde bir artışa

neden olduğu bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Aslan ve arkadaşları<sup>[4]</sup> hem aynı hem de karşı taraf böbreklerde PGE<sub>2</sub>'nin anlamlı olarak arttığını ancak DS sıçanlarında her iki böbrekte de PGE<sub>2</sub> atılımının belirgin olarak azaldığını, ayrıca PG üretiminin inhibisyonunun ağrı kontrolü için bir avantaj sağlayabilmesine rağmen NSAİ'lerin renal fonksiyonlar üzerindeki zararlı etkilerinden kaçınılmadığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada UUU'lu sıçanlarda renal fonksiyonlar DS, plasebo ve pentoksifilin grubu sıçanlardakine oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna rağmen sham grubuyla DS grubu arasında renal fonksiyonlar açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir. DS grubunda da karşı taraf böbrekte renal fonksiyonlar anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Sonuç olarak DS'nin kompensatuvar renal cevabı inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Coroneos ve arkadaşları<sup>[11]</sup> sıçanlarda obstrüksiyona ilk cevabın renal kan akımının artması ve vazodilatör PG'lerin salınması olduğunu belirlemişlerdir. Obstrüksiyon devam ederse güçlü bir vazokonstriktif ajan olan TXA<sub>2</sub> ciddi vazokonstrüksiyona neden olur ve dramatik olarak renal kan akımını azaltır. Diamond,<sup>[11]</sup> obstrüksiyonu takiben lökositlerin varlığında TXA<sub>2</sub> düzeyinin arttığını, renal kan akımı ve GFR'nin de azaldığını saptamıştır.

Prostaglandin üretimi üreteral obstrüksiyon sonrası renal fonksiyonların dönüşünde çok önemli bir role sahiptir. Köpeklerde renal kan akımının UUU sonrası hemen arttığı ve bu cevabın nonselektif COX inhibitörlerince (indometazin veya meklofenamat gibi) önlediği gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda obstrükte böbrekte PGE<sub>2</sub> üretiminin obstrükte olmayan böbrekten daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>[20]</sup> Bizim çalışmamızda da UUU sonrası plazma ve doku PGE<sub>2</sub> ile TXA<sub>2</sub> düzeylerinde kontrol grubuna göre artış olmuştur.

Tavşan, kedi, sıçan, köpek ve insanlardaki 24 saatten uzun süreli üreteral obstrüksiyondan sonra PG ve TXA<sub>2</sub> sentezinin arttığı gözlenmiştir. Prostanoid sentezindeki bu artışın, mononükleer hücre infiltrasyonu, fibroblast benzeri hücreler, interstisiyel makrofajlar ve interstisiyel medüller hücrelerin proliferasyonundan kaynaklanabileceği bildirilmektedir.<sup>[21]</sup> NSAİ'lerin insan ve hayvanlarda PGE<sub>2</sub> sentezini azalttıkları ve renal fonksiyonları tersine değiştirdikleri (renal vazokonstrüksiyon, sodyum retansiyonu) bulunmuştur.<sup>[10,12,18,22]</sup>

UUU'da oluşan cevapta eikozanoidlerin rolü ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Needleman ve arkadaşları,<sup>[3]</sup> tavşan ve insanlarda obstrükte böbrekte araziidonik asitin mikrozomal metabolizma değişikliklerini ve izole perfüze böbrekte

TXA<sub>2</sub> üretimi ve eikozanoid sentezinin arttığını belirlemişlerdir. Frokiaer ve arkadaşları,<sup>[23]</sup> UUU'dan sonra karşı taraf böbrekten PGE<sub>2</sub>'nin üriner atılımının arttığını göstermişler. Potent bir vazokonstriktör eikozanoid olan TXA<sub>2</sub>'nin rolü bir grup çalışmada farklı olarak sonuçlanmıştır. Köpeklerde TXA<sub>2</sub> reseptör blokerleri veya TXA<sub>2</sub> sentez inhibitörlerinin UUU'da kullanımıyla renal cevapta herhangi bir değişiklik görülmediği bildirilmiştir.

Wen ve arkadaşları<sup>[18]</sup> ise yetişkin köpek modellerinde tam UUU'ya cevap olarak 24 saat içinde pelvik basıncın 20 mmHg'yi aştığında GFR'nin azaldığını bildirmişlerdir. GFR, UUU'yu takiben dördüncü saatte normal değerinin %52'si kadar azalır. Köpek çalışmalarında preglomerüler vazodilatasyondan dolayı aynı taraf böbrekte renal kan akımının arttığı bildirilmiş, sorumlu mekanizma olarak da renal medulladan PGE<sub>2</sub>'nin üretiminin artması gösterilmiştir. Ayrıca artmış renal kan akımı üreteral basıncı artırabilmekte ve COX inhibitörlerinin uygulanması da bunu bloke edebilmektedir. Vazodilatör PG'lerin bu desteği tam UUU'da hem başlangıç hemodinamik cevapta hem de obstrüksiyon esnasında renal kan akımının sürdürülmesi açısından önemlidir. Akut UUU'lu sıçanlarla üreteral obstrüksiyona cevap olarak afferent arteriolde vazodilatasyon gösterilememiştir. UUU sırasında renal kan akımının azalmasının bir nedeni olarak da vazokonstriktif bir ajan olan TXA<sub>2</sub> nedeniyle. TXA sentez inhibitörlerinin uygulanması ile GFR'de önemli artış görülmüş ve bunun da obstrüksiyonu rahatlattığı gösterilmiştir.<sup>[18]</sup>

UUU'da PGE üretimi artmaktadır.<sup>[24]</sup> UUU'nun ilk 24 saatinde böbrekte oldukça hasar oluşmakta, renal kan akımı ve vazodilatör PG'lerin salınımı artmaktadır. Renal kan akımı 24 saatte kontrol değerinin %50'sine kadar progresif olarak azalır.<sup>[14]</sup> Bir çalışmada imidazol uygulanmasıyla UUU'da vazokonstrüksiyonun azaldığını bildirilmiştir.<sup>[3]</sup>

ANGII düzeyi böbrekte plazmadan daha yüksektir.<sup>[25]</sup> UUU'da renin-anjiotensin sistemi renal parankimal hasarda önemli rol oynar.<sup>[5,26]</sup> Renin-anjiotensin sistemi ve TXA<sub>2</sub>, obstrükte böbrekte interstisiyel fibrozis gelişiminde de önemli rol oynar.<sup>[18]</sup>

Tam UUU'da NSAİ'lerin verilmesi araziidonik asitin COX yolunu inhibe eder. Bunun sonucunda PG ve TX üretimini azaltarak renal kan akımı ve GFR'de azalmaya neden olur. Aslan ve arkadaşları<sup>[4]</sup> UUU oluşturdukları sıçanlara DS verip 1., 12. ve 23. saatlerde böbreklerini sakrifiye etmişler, dokuda PGE<sub>2</sub> düzeyini incelemişlerdir. DS grubunda, diğer UUU gruplarına göre PGE<sub>2</sub>'de istatistiksel olarak anlamlı

bir azalma bulurken, DS ile sham grubu arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.<sup>[4]</sup>

Bizim çalışmamızda beşinci saatte benzer olarak kontrol grubuna göre UOO grubunda PTXA<sub>2</sub> düzeyi artmış, UU-O+DS grubunda azalmış bulundu. Kontrol grubuyla UU-O+DS arasında UOO+DS grubunda PGE<sub>2</sub> ve PTXA<sub>2</sub> düzeyleri düşük bulundu. Kontrol grubuna göre DS grubunda PGE<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> düzeyleri arasında fark tespit edilemedi. Fark olmaması obstrüksiyonun beşinci saatinde DS'nin böbrek üzerine hemodinamik açıdan herhangi bir olumlu veya olumsuz etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Aspirin ve celecoxib renal PGI<sub>2</sub> ve TXA sentezini azaltan ajanlardır. Miyataka ve arkadaşları<sup>[27]</sup> yaptıkları çalışmada selektif ve nonselektif COX-2 inhibitörlerinin iki gün uygulanmasıyla böbrek dokusunda PGI<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise DS grubundaki ratlarda TXA<sub>2</sub> düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanamamıştır.

## Sonuç

Sonuç olarak, UOO'da DS'nin özellikle hücre infiltrasyonlarını azalttığı belirlendi. Bunun da enflamasyonu azaltıcı olarak ilk beş saatte olumlu bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz. Proksimal tübül dilatasyonu azaltılması da belki de ONP'nin gecikmesi açısından önemli bir bulgudur. Biyokimyasal verilerden PG'lerin inhibisyonu, enflamasyonun ve proksimal tübül dilatasyonun azalmasıyla böbrek üzerinde koruyucu etki oluşturabilir. DS'nin tek başına ilk beş saatte böbrek üzerine herhangi bir etkisi bulunamadı.

Acil kliniklerinde sık olarak kullanılan DS'nin böbrek dokusu üzerine akut etkileri konusunda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## Kaynaklar

1. Palmieri PA. Obstructive nephropathy: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. *Nephrol Nurs J* 2002;29:15-21.
2. Klahr S. Obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:286-300.
3. Gulmi FA, Felsen D, Vaughan ED. Pathophysiology of urinary tract obstruction. In: Walsh PC editor. *Campbell's urology*. Philadelphia: Elsevier; 2002. p. 412-34.
4. Aslan A, Karagüzel G, Güngör F, İzgüt-Uysal N, Aydın F, Melikoğlu M. The effects of pentoxifylline on renal function and free radical production in unilateral ureteral obstruction. *Urol Res* 2003;31:317-22.
5. Chevalier RL. Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1999;13:612-9.
6. Çeliker H. Unilateral ureteral obstrüksiyonda ocreotidin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. [Yan Dal Tezi] Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bölümü; 2002.
7. Stürmer T, Elseviers MM, De Broe ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:161-3.
8. Bruno GR, Carter W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Tintinalli JE, Kelen G, Stapczynski JS, editors. *Emergency medicine: a comprehensive study guide*. 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill; 2000. p. 1132-6.
9. Breyer MD, Hao C, Qi Z. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:393-400.
10. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998;47 Suppl 2:S78-87.
11. Stichtenoth DO, Frölich JC. COX-2 and the kidneys. *Curr Pharm Des* 2000;6:1737-53.
12. Colletti AE, Vogl HW, Rahe T, Zambraski EJ. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in anesthetized normal and sodium-depleted dogs. *J Appl Physiol* 1999;86:592-7.
13. Gümüşdil G, Doğanavşaroğlu E (editör). Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar. Klinik Romatoloji. 1. baskı, İstanbul: Deniz Matbaası; 1999.
14. Hammad FT, Wheatley AM, Davis G. Long-term renal effects of unilateral ureteral obstruction and the role of endothelin. *Kidney Int* 2000;58:242-50.
15. Ishidoya S, Ogata Y, Fukuzaki A, Kaneto H, Takeda A, Orikasa S. Plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator are up-regulated during unilateral ureteral obstruction in adult rats. *J Urol* 2002;167:1503-7.
16. Takeda A, Fukuzaki A, Kaneto H, Ishidoya S, Ogata Y, Sasaki T, et al. Role of leukocyte adhesion molecules in monocyte/macrophage infiltration in weanling rats with unilateral ureteral obstruction. *Int J Urol* 2000;7:415-20.
17. Wright EJ, McCaffrey TA, Robertson AP, Vaughan ED Jr, Felsen D. Chronic unilateral ureteral obstruction is associated with interstitial fibrosis and tubular expression of transforming growth factor-beta. *Lab Invest* 1996;74:528-37.
18. Wen JG, Frøkiaer J, Jørgensen TM, Djurhuus JC. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res* 1999;27:29-39.
19. Kayaalp SO. Eikozanoidler (arazidonik asid metabolitleri) ve diğer otokoidler. Rasyonel Tedavi Yönlünden Tıbbi Farmakoloji. 2. cilt. Ankara: Hacettepe TAŞ; 2000. s. 1031-2.
20. Hegarty NJ, Young LS, Kirwan CN, O'Neill AJ, Bouchier-Hayes DM, Sweeney P, et al. Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: effect on regional renal blood flow. *Kidney Int* 2001;59:1059-65.
21. Mattix HJ, Badr KF. Acute stone episode. In: Brenner & Rector's (editors). *The Kidney*. 6th ed. New York: W.B. Saunders Company; 2000. p. 3267-76.
22. Thomas MC, Harris DC. Renal effects of cyclo-oxygenase-2 inhibition. *Nephrology* 2002;7:281-6.
23. Frøkiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 1996;270(4 Pt 2):F657-68.
24. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866-70.
25. Klahr S, Morrissey J. Angiotensin II and gene expression in the kidney. *Am J Kidney Dis* 1998;31:171-6.
26. Chan W, Krieg RJ Jr, Ward K, Santos F Jr, Lin KC, Chan JC. Progression after release of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001;16:238-44.
27. Miyataka M, Rich KA, Ingram M, Yamamoto T, Bing RJ. Nitric oxide, anti-inflammatory drugs on renal prostaglandins and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2002;39:785-9.