

DENEYSEL UNİLATERAL PARŞİYEL HİDRONEFROZUN İDRAR ASKORBİK ASİT EKSKRESYONUNA ETKİSİ.

EFFECT OF EXPERIMENTAL UNILATERAL PARTIAL HYDRONEPHROSIS ON URINARY ASCORBIC ACID EXCRETION.

KAYA S., SERTESER, M., KUKUL, E., GÜNTEKİN, E., KILIÇ S., SEVÜK M.,

ÖZET

Çalışmamızda parşiyel unilateral üreteral obstrüksiyon oluşturulan kobaylarda, hidronefrozun idrar askorbik asit ekskresyonu üzerine etkisi araştırıldı.

Toplam 30 erişkin erkek kobay içeren çalışmamızda, 14 günlük obstrüksiyon oluşturulan (Grup I, n=10), 28 günlük obstrüksiyon oluşturulan (Grup II, n=9) ve kontrol (Kontrol, n=11) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Parşiyel sol üreteral obstrüksiyon Ulm ve Miller'in daha önce tariflediği yöntemle oluşturuldu. Reoperasyondan hemen önce her kobaya 5 mg. askorbik asit intravenöz yolla verildi. Serumda ve idrarda kreatinin, askorbik asit düzeyleri değerlendirildi. İdrarda N-acetyl beta-D- glucosaminidase/kreatinin oranı ve sol böbrek pelvis basınçları saptandı.

Ortalama serum askorbik asit düzeyi Grup I'de 2.21 ± 1.25 mg/dl, Grup II'de 2.86 ± 0.99 ve Kontrol grubunda 1.88 ± 0.93 olarak bulundu. Serum askorbik asit düzeyi Grup II'de Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksekti ($p < 0.05$). Ortalama idrar askorbik asit düzeyi Grup I'de 14.1 ± 4.8 mg/dl, Grup II'de 8.47 ± 3.2 ve Kontrol grubunda 21.8 ± 7.39 olarak bulundu. Kontrol grubunda idrar askorbik asit düzeyi Grup I ($p < 0.01$) ve Grup II'ye ($p < 0.001$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Unilateral parşiyel üreteral obstrüksiyonda, hidronefrotik böbrekte askorbik asitin maksimal tübüler transportunun (Tm) azalmasına bağlı olarak, mesane idrarında askorbik asit konsantrasyonunda görülen azalmanın obstrüksiyon süresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. İdrarda askorbik asit konsantrasyonunun değerlendirilmesi unilateral obstrüktif hidronefrozun tanı ve takibinde diğer görüntüleme yöntemlerine yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

SUMMARY

In this study, the effect of hydronephrosis due to unilateral partial ureteral obstruction on urinary ascorbic acid (A.A) excretion was evaluated in guinea pigs.

A total of 30 adult male guinea-pigs were divided into three groups. Unilateral partial obstruction was applied 14 days in Group I (n=10), 28 days in Group II (n=9). Third group served as controls (n=11). Partial left ureteral obstruction was created with the method described by Ulm and Miller. Before reoperation each animal was administered 5 mg. of ascorbic acid intravenously. To evaluate the levels of ascorbic acid and creatinin in serum and bladder urine. The left renal pelvic pressures and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase/creatinine ratio in bladder urine were determined in all Groups.

The decrease in urinary ascorbic acid levels in unilateral partial ureteral obstruction is associated with the reduction in maximal tubular transport (Tm) of ascorbic acid in the hydronephrotic kidney. It seems that this decrease is related with the duration of obstruction. Along with imaging methods, we think that this parameter may be useful in the diagnosis and follow-up of obstructed hydronephrosis.

ANAHTAR KELİMELER: Hidronefroz As-
korbik asid, N-acetyl-beta-D Glucosaminidase,
guinea Pigs

KEY WORDS: Hydronephrosis, Ascorbic acid,
N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, Guinea-pigs

Dergiye geliş tarihi: 24.09.1998

Yayına kabul tarihi: 07.10.1998

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı / Antalya

** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı / Antalya

GİRİŞ

Eksperimental ve klinik uygulamalarda, hidronefroz veya üretero-hidronefrozun tanısında Whitaker basınç perfüzyon testi, intravenöz pyelografi, ultrasonografi, doppler ultrasonografi, diüretik renogram gibi yöntemler kullanılmaktadır.¹⁻⁴ Bu yöntemlerin dışında veziköüreteral reflü veya üreteral obstrüksiyonda renal tübüler lezyonun ortaya konulmasında renal tübüler enzimler ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrar düzeyleri de kullanılmaktadır.⁵⁻⁷ Renal tübüler enzim olan N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG)'nin idrar konsantrasyonundaki artış proksimal tübüler lezyonu veya tübülünün lizozomal integrasyonundaki harabiyeti doğru olarak yansıtır.⁶

Günümüzde obstrüktif üropatiyi kantitatif olarak değerlendirecek altın standart olabilecek yöntem tarif edilmemiştir.⁵ Çünkü obstrüksiyondaki bütün değişkenleri birlikte inceleyerek değerlendirebilecek test yoktur.

Askorbik asitin (A.A) böbrekten reabsorbsiyonu sellüler sıvıdaki A.A konsantrasyonuna bağlı olarak, proksimal tübülü brush border membranda bulunan sodyum bağımlı aktif transport sistemi ile oluşur. Böbrekten ekskresyonu eşik değerin aşılması ile oluşur. Bu eşik değer yaklaşık plazma doygunluk konsantrasyonuna eşittir. Plazma doygunluk konsantrasyonu 1.4 mg./dl. dir.⁸⁻¹⁰ Hidronefroz gibi böbrek patolojilerinde A. A'nın maksimal tübüler transport (Tm) düzeyi bilinmemektedir.

Biz deneysel bir çalışma ile unilateral parsiyel üreteral obstrüksiyonda proksimal tübüliden geri emilen ve maksimal tübüler transport hızına sahip A. A'nın idrar konsantrasyonu ile obstrüksiyon zamanı, pelvik basınç ve idrar NAG konsantrasyonunu karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız ortalama ağırlığı 760 g. olan 30 adet erişkin erkek kobay ile tamamlandı. İntraperitoneal yolla verilen 1 g./kg. Urethane ile genel anestezi sağlandı. Unilateral parsiyel üreteral obstrüksiyon, Ulm ve Miller'in daha önce tariflediği

diği yöntemle uygun olarak yapıldı.¹¹ Bu yöntemle uygun olarak batına orta hat kesi ile girildi, periton açılarak sol üreter bulundu ve serbestleştirildi. Bunu takiben Psaos kası longitudinal uzunluğu boyunca 1.5-2 cm. ayrıldı ve üreter kas içine gömülerek kas 5/0 ipek ile yaklaştırıldı. Kontrol grubunda aynı işlem uygulandı, fakat kas içine gömülmedi. Deneklere reoperasyona kadar gıda ve su kısıtlaması yapılmadı. Fakat reoperasyondan 12 saat önce aç ve susuz bırakıldılar.

Parsiyel obstrüksiyon yaratılan gruptaki kobaylar 14. günde (Grup I) ve 28. günde (Grup II), kontrol grubundaki kobaylar ise 14. günde (Kontrol) reopere edildiler. Reoperasyonda da aynı anestezi tekniği kullanıldı. Reopere edilen kobaylarda önce sağ karotis arter ve jugüler ven kanüleze edildi. İnsanın günlük ihtiyacına göre hesaplama yapılarak, kobayın günlük ihtiyacının yaklaşık 5 kat yüksek miktarda (5 mg.) askorbik asit (Redoxan amp. 2 ml. 500 mg.) jugüler venden 1 dakikada yavaşça verildi. Daha önce uygulanan orta hat kesi ile mesaneye ulaşılmasını takiben mesanedeki idrar insulin iğnesi ile boşaltıldı. Abdomenden kaybedilecek sıvı dikkate alınarak 10ml/saat hızıyla serum fizyolojik juguler venden verildi. Bir saat sonra mesanede biriken idrar insulin iğnesi ile aspire edildi ve volüm kaydedildi. Bu işlemlerden sonra sol üreter ve böbreğe ulaşıldı. Obstrükte üreter segmentinin proksimalinden pelvise yerleştirilen 22 G branül aracılığıyla renal pelvik basınçlar ölçüldü. Basınç ölçümleri San-eri Polygraph adlı cihazla yapıldı. Basınç birimleri mmHg olarak verildi. Kontrast maddenin olası nefrotoksik etkisi dikkate alınarak intravenöz pyelografi yapılmadı. Obstrükte üreter segmentinin proksimalinden verilen metilen mavisinin distale geçip geçmemesine göre komplet obstrüksiyon olup olmadığı saptandı.

Alınan kanlar serum haline dönüştürüldü, idrar örnekleriyle birlikte analiz yapılarak kadar -20 derece korundu. Serumda kreatinin ve A.A, idrarda kreatinin, A.A ve NAG ölçümleri yapıldı. Kreatinin ölçümleri Hitachi 911 Automatic Analyzer ile yapıldı. Kreatinin değeri mg./dl. olarak verildi. İdrarda N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (NAG) aktivitesi Boehringer Mannheim kolorometrik kiti (Cat. No. 875 406) ile gerçekleştirildi. Bulunan sonuçlar ünite/L olarak

verildi. NAG düzeyi idrar kreatinine oranlanarak diürezin etkisi en aza indirildi.¹² Askorbik asit ölçümleri 2,4-Dinitrophenylhydrazine prosedüründe kolorometrik olarak yapıldı.¹³ Bulunan sonuçlar mg./dl. olarak verildi.

İstatistiksel analizler student's paired t test ile yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak sunuldu p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama renal pelvis basıncı her iki obstrüktif grupta kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gösterdi ($p<0.001$; Tablo I). Pelvis basıncı bu düşüş Grup II'de Grup I'e göre anlamlı bulundu ($p<0.05$).

İdrarda ortalama NAG/kreatinin değeri her iki obstrüktif grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$) (Tablo I). Grup II'de Grup I'e göre düşüş izlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo I. Obstrüktif ve kontrol gruplarında renal pelvis basıncı ve idrar NAG/kreatinin düzeyi. Ortalama $\pm$ SD.

Gruplar	Renal pelvis basıncı (mmHg)	İdrar NAG/kreatinin (U/L)
Grup I (n=10)	13.4 $\pm$ 4.5	0.24 $\pm$ 0.16
Grup II (n=9)	9.9 $\pm$ 2.2	0.21 $\pm$ 0.13
Kontrol (n=11)	3 $\pm$ 1.49	0.03 $\pm$ 0.016

Ortalama serum A.A düzeyi her iki obstrüktif grupta kontrole göre artış gösterdi, fakat bu artış sadece Grup II'de kontrole göre anlamlı bulundu ($p<0.05$; Tablo II). Ortalama idrar A.A düzeyi Grup I ($p<0.01$) ve Grup II'de ($p<0.0001$) kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gösterdi (Tablo II). Grup II'deki düşüş Grup I'e göre anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Ortalama serum kreatinin düzeyi her üç grup arasında anlamlı farklılık göstermedi

($p>0.05$; Tablo II). Ortalama idrar kreatinin düzeyi Grup I ($p<0.05$) ve Grup II'de ($p<0.01$) kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gözlemlendi (Tablo II).

Tablo II. Obstrüktif ve kontrol gruplarında serum ve idrarda askorbik asit ve kreatinin konsantrasyonu $\pm$ SD.

Gruplar	Serum		İdrar	
	A.A (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	A.A (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
Grup I	2.21 $\pm$ 1.25	0.8 $\pm$ 0.19	14.1 $\pm$ 4.8	65.9 $\pm$ 28.6
Grup II	2.86 $\pm$ 0.99	0.9 $\pm$ 0.32	8.47 $\pm$ 3.2	39.4 $\pm$ 17.2
Kontrol	1.88 $\pm$ 0.93	0.83 $\pm$ 0.21	21.8 $\pm$ 7.39	95.5 $\pm$ 32.9

TARTIŞMA

Üst üriner sistemdeki dilatasyonun obstrüktif olup olmadığının ortaya konulmasında kullanılan klasik diagnostik yöntemlerin yanında yeni yöntemler için de çalışmalar devam etmektedir.

Yeterli A.A alımında veya skorbüt gibi vitamin C eksikliğinin olduğu patolojilerde, böbrekten A.A itrahi olmayacağı için idrarda saptanmayacak düzeydedir.⁸ Çalışmamızda, 4 haftalık obstrüksiyon grubunda daha belirgin olmak üzere, her iki obstrüktif grubun serum A.A konsantrasyonunda kontrole göre artış saptanmıştır. Bunun aksine, 4 haftalık obstrüksiyon grubunda daha belirgin olmak üzere her iki obstrüktif grupta idrar A.A kontrole göre azalma gösterdi. Bu bulgular, parsiyel unilateral üreteral obstrüksiyonda A.A ekskresyonunun azaldığı ve obstrüksiyon süresinin artmasına paralel olarak azalmanın devam ettiğini göstermektedir. Serum A.A düzeyinin obstrüktif grupta kontrole göre daha yüksek olması, plazmanın doygunluk konsantrasyonunu aşmış A.A'den yeteri kadar temizlenemediğini göstermekte ve renal ekskresyonun azaldığı bulgusuna destek olmaktadır. Obstrükte böbrekte A.A ekskresyonundaki azalma nedeni glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ve/veya staza uğramış proksimal tübüliden reabsorbsiyon düzeyinin artmasına bağlı olabilir.

İnsanlarda kronik obstrüksiyonun 8. haftasında dahi renal pelvis basıncında yükselme sap-

tanırken,¹⁴ hayvan çalışmalarında parsiyel obstrüksiyonun ilk haftasında pelvis basıncında yükselmeyi takiben 4. haftada normal düzeye indiği gözlenmiştir.^{15,16} Bizim çalışmamızda, obstrüksiyonun 4. haftasında renal pelvis basıncının 2. haftaya göre anlamlı düşüş gösterse de kontrole göre yüksekliğini devam ettirmiştir. Bu bulgular, parsiyel unilateral üreteral obstrüksiyonda renal pelvis basıncının zamanla azalmakla birlikte daha önce yapılan çalışmaların aksine daha uzun süre devam ettiğini göstermektedir.

İdrar NAG/kreatinin değeri üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlu olgularda⁵ ve deneysel hidronefroza bir belirleyici olarak kullanılmıştır.⁶ Bu çalışmada da proksimal tübüler lezyonun göstergesi olarak dikkate alınmıştır. İdrar NAG düzeyinin, hidronefrozun ilk 3 haftasından sonra kontrole göre belirgin artış göstermemesi böbreğin hidronefrotik atrofisinin önlenemeyeceği "steady-state" faza ilerlemesine bağlanmıştır.⁶ Bizim çalışmamızda ise idrar NAG düzeyi 4 haftalık obstrüksiyonda 2 haftalık obstrüksiyona göre hafif azalma göstermekle beraber devam ettiği izlenmiştir. Parsiyel üreteral obstrüksiyonda tübüler destrüksiyonun belirgin olduğu, fakat hidronefrotik atrofisinin daha önce bildirilen bulguların aksine daha geç dönemde gerçekleşeceğini göstermektedir.

SONUÇLAR

Bu bulgular ışığında, unilateral parsiyel üreteral obstrüksiyonun ortaya konulmasında idrarda A.A ekskresyon hızının diğer tanısal yöntemlere ek olarak kullanılabilecek bir belirleyici olabileceği kanısı uyandırmıştır. Klinik kullanım için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca obstrüktif hidronefroza renal tübüler etkilenmenin saptanmasında mesane idrarında NAG/kreatinin değerinin güvenilir bir biyokimyasal belirleyici olabileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Koff SA. Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction: clinical and experimental observation. The Urologic Clinics Of North America. 17 (Number 2); 263, 1990.

2. Whitaker RH. Methods of assessing obstruction in dilated ureters. Br J Urol. 45; 15, 1973
3. Koff SA, Hayden LJ, Cirulli C, Shore R. Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction: experimental and clinical observation. J Urol. 136; 336, 1986
4. Gilbert R, Garra B, Gibbons MB. Renal duplex doppler ultrasound: an adjunct in the evaluation of hydronephrosis in the child. J Urol. 150; 1192, 1993.
5. Carr MC, Peters CA, Retik AB, et all. Urinary levels of the renal tubular enzyme N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. J Urol. 151; 442, 1994.
6. Huland H, Gonnermann D, Weiner B, et all. A new test to predict reversibility of hydronephrotic atrophy after stable partial unilateral ureteral obstruction. J Urol. 140; 1591, 1988.
7. Tataranni G, Farinelli R, Zavagli G, et all. Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: the value of enzymuria and microproteinuria. J Urol. 138; 24, 1987.
8. Lee Russel McDowell. Vitamins in animal nutrition. Academic Press. Inc. California, pp. 365, 1992.
9. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 3, 4. Baskı, s. 2867, 1989.
10. Rose RC. Ascorbic acid transport in mammalian kidney. Am J Physiol. 250 (4 pt 2); F627, 1986.
11. Ulm AH, Miller F. An operation to produce experimental reversible hydronephrosis in dogs. J Urol. 88; 337, 1962.
12. Junk K, Schulze G, Reinholdt C. Different diuresis-dependent excretions of urinary enzymes; N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase, alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyltransferase. Clin Chem. 32; 529, 1986.
13. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood (edited by). Vitamins "Methods for determination of Ascorbic Acid" Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Second edition, pp 1313, W.B. Saunders Company, 1994.
14. Michaelson G. Percutaneous puncture of the renal pelvis, intrapelvic pressure, and the concentrating capacity of the kidney in hydronephrosis. Acta Med. Scand. (suppl 559); 1, 1979.
15. Ryan PC, Fitzpatrick JM. Partial ureteric obstruction: A new variable canine experimental model. J Urol. 137; 1034, 1987.
16. Ryan PC, Maher KP, Murphy B, Hurley GD, Fitzpatrick JM. Experimental partial ureteric obstruction: pathophysiological changes in upper tract pressure and renal blood flow. J Urol. 138; 674, 1987.