

T1296



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**MESANE ÇIKIM OBSTRÜKSİYONLARINDA RENAL APOPTOZİS:
ALFA 1-ADRENORESEPTÖR BLOKERLERİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

T1296/1-1

Dr. Mehmet YALÇINKAYA

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Erdal KUKUL

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir"

Antalya, 2001

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi**

Uzmanlık eğitimim ve bilimsel gelişimim süresince her an yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalının tüm öğretim üyeleri ve görevlilerine, tez çalışlarım katkılarından dolayı Fizyoloji, Patoloji ve Bioistatistik Anabilim Dallarını öğretim üyelerine, çalışma arkadaşlarıma ve sevgili eşime içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	5
1. Apoptozis	5
2. Mesane çıkım obstrüksiyonlarında alfa 1- Adrenoreseptör antagonistlerinin kullanımı	14
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR	20
TARTIŞMA	26
SONUÇLAR	31
ÖZET	32
KAYNAKLAR	33

GİRİŞ

Mesane çıkım obstrüksiyonlarında, renal fonksiyonların etkilendiği bilinmektedir (1,2). Obstrüksiyona sekonder gelişen detrusor instabilitesi, düşük mesane kompliyansı gibi patolojiler üst üriner sistemdeki bozulmayı kolaylaştırmaktadır (1). Akut üriner retansiyonlu olgularda, retansiyon ortadan kaldırılsa bile glomerül fonksiyonları düzelmesine rağmen renal tubuler disfonksiyonun çoğunlukla devam ettiği gözlenmiştir (2). Bu durumun altta yatan kronik bir obstrüksiyonun sonucu olduğunu söylemek mümkündür.

Apoptozis, genetik olarak proglamlanmış hücre ölümüdür. Hücrelerin kendi kendilerini yok ettikleri programlı, aktif RNA-protein sentezine ve enerjiye gereksinim gösteren bu fizyolojik ölüm formu ekstrasellüler çevreden etkilenen bir biokimyasal ve genetik olaylar dizisi olarak tanımlanabilir ve patolojik bir hücre ölümü olan nekrozdan tamamen farklıdır (3). Apoptozis, doku homeostazisi, enfekte hücrelerin temizliği ve immunolojik tolerans gibi normal gelişim özelliklerinin gereğidir. Apoptozisi inaktive eden defektler gelişme anormallikleri, otoimmunité ve kanser gibi bir çok hastalığa yol açarken, aşırı aktifliği de bir çok dejeneratif nörolojik ve musküler patolojileri ortaya çıkarabilir (4).

Obstrüktif üropati oluşturulmuş deneysel çalışmalarda, lökosit infiltrasyonu ile karakterize bir doku hasarı cevabı, ilerleyici interstisyel fibrozis ve tubuler atrofinin geliştiği saptanmıştır (5). Histopatolojik, biokimyasal ve genetik çalışmalar renal etkilenmenin özellikle distal tubuler

epitelyumdaki apoptozisle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu tür hücre kayıplarının nekrozdan daha çok programlanmış bir hücre ölümünün sonucu olduğu görüşü daha yaygındır (3,6). Bu genetik aktivasyon, özellikle hidronefroz boyunca ekspresyonu gösterilmiş sülfat glikoprotein II (SGP-2, clusterin) gen ürünleri, sıcak şok proteinleri (hsp-70), c-fos ve c-myc ürünleriyle yakın ilişkilidir (7,8). Bir başka yönden bakıldığında, obstrükte rat böbreklerinde apoptozis, distal tubulülerdeki EGF (Epidermal Growth Faktör) protein sentezi ve mRNA ekspresyonunun baskılanmasıyla tetiklenmektedir(9).

Obstrüksiyon süresince kemotaktik ve fibrojenik sitokinlerin ekspresyonu ve renin-anjiotensin sisteminin erken aktivasyonu ile intrarenal hemodinamik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (5). Normalde, yaşlanmayla birlikte renal vasküler rezistans artarken, renal kan akımı ve beraberinde glomerül filtrasyon hızı da düşmektedir (10). Bu artan vasküler rezistans, anjiotensin sensitivitesi, renal sempatik tonusun artışı ve renal prostaglandin, nitrik oksit sentezinin düşüşüyle yakından ilgilidir (11,12). Bu defektler dehidratasyon, su entoksikasyonu, sodyum retansiyonu, hipo ve hiperkaleminin gelişimini kolaylaştıracağından klinik bir öneme sahiptirler. Yaşlanmayla birlikte insidansı artan mesane çıkım obstrüksiyonları, bu tür patolojilerin oluşumunu da kolaylaştıracaktır. Bu şekilde oluşacak kronik renal iskemi, renal fonksiyon ve parankim kaybıyla birlikte ortaya çıkan diffüz renal hücre apoptozisi ile sonuçlanacaktır (4).

Günümüzde mesane çıkım obstrüksiyonlarına bağlı gelişen alt üriner sistem semptomlarının medikal tedavisinde alfa 1 adrenoceptör blokerleri yaygın olarak kullanılmaktadır (13,14,15). Alfa 1 adrenoceptör blokerleri prostat, mesane boynu ve üretradaki düz kaslarda oluşturduğu relaksasyonun dışında vasküler sisteme de etkilidir (15).

Bir çok çalışmada renal sempatik aktivasyonun, renal kan akımının modülasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir. Ratlarda periarteriyel noradrenerjik sinir stimülasyonu sonucu gelişen vazokonstriksiyon bir alfa 1 adrenoceptör antagonisti olan prazosinle inhibe edilebilmektedir (16). Aynı zamanda renal sempatik sinir aktivasyonu, renal perfüzyon basıncı ile birlikte adenozin ve metabolitlerinin (ksantin, hipoksantin) sekresyonunu da arttırmaktadır. Artmış adenozin, renal afferent sinirleri aktive ederek norepinefrine ve anjiotensin II'ye olan vasküler cevabı etkilerler. Adenozin ve renal sempatik aktivasyon artışının oluşturduğu hipertansif cevap aynı şekilde alfa adrenoceptör blokerlerle bozulmaktadır (17).

Mesane çıkım obstrüksiyonlarında, uygun zamanda yapılmış bir tedaviye rağmen renal ünitedeki etkilenme tam olarak düzelmeyebilir. Bu şekilde devam eden fonksiyon bozukluklarının nedeni ve gelişimi net olarak aydınlatılamamıştır(1,5). Böylece, mesane çıkım obstrüksiyonunda renal apoptozis ve alfa 1 adrenoceptör blokerleri hakkında elde edilecek bilgiler önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda böbrekteki apoptozisin ve bir alfa 1 adreno reseptör antagonisti olan doksazosinin apoptozis üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Apoptozis:

Yunanca'da sonbaharda yaprak dökümü anlamına gelen ve hücre ölümüne neden olan iki ana mekanizmadan biri olan apoptozis, ilk olarak 1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (3,18). Organizmada fizyolojik koşullarda birçok sistemin homeostazını sağlayan önemli bir mekanizmadır. Hücrelerin kendi kendilerini yok ettikleri, aktif RNA/ protein sentezi ve enerjiye gereksinim gösteren bu fizyolojik ölüm formu, patolojik bir hücre ölümü olan nekrozdan tamamen farklıdır (3,19,20). Embriogenez ve farklılaşmanın yanı sıra normal hücre dönüşümü sırasında da meydana gelen apoptozisi, ekstrasellüler çevreden etkilenen bir biokimyasal ve genetik olaylar dizisi olarak da tanımlamak mümkündür.

Morfolojik olarak apoptozise giden hücreler büzülerek hücre- hücre temaslarını kaybederler. Nükleer kromatin kondansasyonu, endoplazmik retikulumda şişme ve sonuçta hücrenin fragmentasyonu apoptotik cisimler ortaya çıkarlar. Bu sürecin önemli bir bölümünde sitoplazmik organeller ve hücre membranında zedelenme izlenmeyebilir. Apoptotik cisimlerin oluşumundan sonra sitoplazma ve hücre membranı parçalanmasıyla hücrede sekonder nekroz yerleşir. Nekrotik hücrenin fagositozu da komşu normal parankimal hücreler ya da makrofajlarla gerçekleşir (3, 20,21).

İskemi ya da fiziksel travma gibi çevreden gelen etkiler sonucu hücrenin ölümü olan nekrozda hücre içi spesifik enzimlerin aktivasyonu

görülmez. Nekrozda hücre membranı suya daha geçirgen hale gelir ve hücre şişerek patlar. Nekroz boyunca intrasellüler elemanların extra sellüler aralığa sızmasıyla hücre rüptürü ve inflamatuvar bir yanıt oluşur. Apoptoziste ise hücre membranı sağlam kaldığı için inflamatuvar mediatörler salgılanmaz (22).

Hücre ölümü, internal hücre ölüm programını harekete geçiren external bir sinyalin kaybolması veya ortaya çıkması ile gerçekleşir. Apoptozisi başlatan etkenler, kendileri öldürücü olmayan normal fizyolojik sinyallerdir. Apoptozisle ortadan kalkacak hücrelerin öncelikle uygun sinyallere cevap verecek ve mekanizmayı işletecek kadar diferansiye olmaları gerekir (23,24,25,26).

Embriyonal gelişim sırasında doku ve organların oluşumu hücre çoğalma ve farklılaşması yanında belirli yer ve zamanlarda gerçekleşen hücre ölümlerine de gerek gösterir. Fizyolojik, patolojik etken ve uyarılara bağlı olarak belirli yaş ve farklılaşma derecesindeki hücreler ölürken, başka hücreler ölenlerin yerlerine yenilerini sağlamak üzere çoğalıp farklılaşırlar(20).

Apoptozisin Morfolojisi

Apoptozise giden hücrelerin morfolojisi en iyi şekilde elektron mikroskopu ile görüntülenebilir (3,20,21).

1. Yüzey organellerinin kaybı: Mikrovilluslar, bağlantı noktaları gibi özelleşmiş yapılar ortadan kalkar ve yüzeyi yuvarlaklaşan hücrenin komşuları ile bağlantısı kesilir.

2. Hücre büzülmesi: Apoptotik hücre komşu normal hücreye göre daha küçük, sitoplazması daha yoğun, organelleri normal görünüşte olmakla birlikte daha sıkışık biçimde bir araya gelmiştir.
3. Kromatin yoğunlaşması: Apoptozisin en tanıtıcı bulgusudur. Kromatin periferde nükleus membranında yoğunlaşır, değişik boyut ve şekillerde iyi sınırlı yoğun kitleler haline gelir. Nükleus parçalanarak bir kaç bölüme ayrılır.
4. Sitoplazmik baloncuklar ve apoptotik cisimlerin oluşması: Apoptotik hücrede önce yüzeye doğru tomurcuklanmalar olur. Bunlar ayrılarak bazıları nükleus parçacıklarını da barındıran sitoplazma ve sıkı biçimde paketlenmiş organellerden oluşan membranla sarılı apoptotik cisimlere dönüşür. Genişleyen düz endoplazmik retikulumun hücre yüzeyiyle birleştiği ve derin yarıklar oluşturulduğu gösterilmiştir.
5. Apoptotik hücre ve cisimciklerin fagositozu: Komşu normal parankimal hücreler ya da makrofajlarda gerçekleşir. Parçalanma işlemi lizozomlarda süratle olur ve komşu hücre boşluğu doldurmak üzere yer değiştirir.

Apoptozisin saptanması

Hücre ölümünün apoptozis sonucu meydana geldiğine karar vermek için morfolojik ve biokimyasal karakteristikler beraber değerlendirilmelidir.

Mikroskopi:

Hematoksilen-Eosin boyalı preparatlar ışık mikroskopunda incelendiğinde hücrelerin ve nükleusların büzüldüğü görülür. Küçük koyu boyanan apoptotik cisimler izlenir. Alternatif olarak apoptozise giden hücreleri elektron mikroskopunda da tespit etmek mümkündür.

Flow sitometri:

Hücreler apoptozise gittiğinde büzüşecek ve apoptotik cisimciklere bölünecektir. Sonuçta hücre örneğinin yansıttığı floresan ışımada azalma olacaktır.

DNA elektroforezi:

Çekirdek DNA'sını apoptotik merdiven oluşturacak şekilde kesen endonükleaz 3'-OH ve 5'-P uçları oluşturmaktadır. Hücrelerden ayrıştırılan DNA moleküllerinin jel elektroforetik ayırımı ve ethidium bromide floresansı ile görüntülenmesi apoptotik merdiven varlığının analizinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin duyarlılığı ayrıştırılan DNA uçlarına işaretli nükleotidler eklendikten sonra elektroforetik ayırım ve görüntülemeyle artırılabilir (27). Bu tür yöntemlerin genel sınırlaması, doku ve hücre popülasyonlarındaki farklı hücrelerin ortalama durumunu yansıtmalarıdır.

Apoptotik DNA parçalanmasının tek tek hücrelerde incelenmesine izin veren in situ işaretleme yöntemleri bu nedenle giderek popülerite kazanmaktadır. Apoptotik parçalanma sonucu oluşan DNA uçları, DNA polimeraz kullanılarak işaretlenebilmektedir (28). Ancak terminal deoksinükleotidil transferaz (Tdt) kullanılarak yapılan in situ işaretleme daha duyarlı bir yöntem olarak bulunmuştur (29). Konvansiyonel parafin kesitleri, Tdt ve nonizotopik işaretli nükleotidler (biotinli dUTP) kullanılarak yapılan in situ işaretleme ardından floresan veya enzimatik görüntüleme apoptotik hücreleri diğerlerinden ayırmada yeterli olmaktadır (29). Bu yöntem yaygın olarak "Tdt-dUTP-end-labeling" sözcüklerinin kısaltılması olan "TUNEL" yöntemi olarak anılmaktadır.

Histolojik olarak hematoksilin- eosinle boyalı kesitlerde tek yada grup halinde oluşur. Yuvarlak ya da oval koyu asidofilik plazma içinde yoğun kromatin parçacıkları görülür. Apoptotik hücrelerin büzülmesi ve fagositozu oldukça hızlı biçimde gerçekleştiğinden apoptozisin ışık mikroskopunda görüntülenden çok daha fazla olduğu söylenebilir (22).

Apoptozisin düzenlenmesinde uyarıcılar ve baskılayıcılar

Uyarıcılar:

- p53
- TNF (Tümör nekrozing faktör)
- Fas, CD3
- Caspase, anti kanser ilaçlar

Baskılayıcılar:

- bcl-2, mutasyonlu ras
- Büyüme faktörleri
- Tümör başlatıcıları

P53: Apoptozis regülasyonunda rol alan bir gendir. P53 radyasyon ya da DNA hasarı yapan ilaçlarla oluşturulan apoptoziste önemlidir. Asıl rolü DNA hasarı oluştuğunda hücreyi G1 fazında tutmaktır. G1 bloğunu aşmaya çalışan hücrelerde apoptozisle sonlanmaya neden olabilir. Malignitelere en sık rastlanan mutasyon olan p53 mutasyonu sonucu tümör hücrelerinde de apoptozise karşı direnç gelişir ve hücreler ölümsüzlük yeteneği kazanırlar.

TNF: Enfeksiyona karşı cevapda makrofajların ve T hücrelerinin aktivasyonu ile meydana gelir. TNFR1 ile ilişki kurarak, TNF-KB ve AP-1 transkripsiyon faktörlerini aktive eder ve proinflamatuvar ve immunomodülatör genlerin indüklenmesini sağlar. Bazı hücre tiplerinde TNF, TNFR1 üzerinden apoptozu indükler. Bununla birlikte, CD95'in aksine, TNF protein sentezi bloke olmadan apoptozisi nadiren tetikler. Bu da, apoptotik stimülüsü baskılayan hücresel faktörlerin varlığının TNF tarafından oluşturduğu fikrini ortaya koyar.

Fas: Antikorlar tarafından tanınan hücre yüzey proteini ve buna karşı gelişen antikor IgM özelliğindedir. Fas geni ürünü membrana bağlı bir proteindir. TNF ya da NGF (Nerve Growth Faktor) reseptörleriyle benzer

yapıdadır. Fas ligandı fas proteini için reseptör görevine sahiptir ve birbirine bağlandığında hedef hücre apoptozise gider.

c-myc proteini: Daha çok proliferasyon kontrolünde rol almakla birlikte büyüme faktörlerinin ortamdan çekilmesi gibi durumlarda apoptozise neden olan bir gen dir. Bcl-2 gibi survival faktörlerin varlığında hücre büyümesine yolaçar.

Caspase: Apoptozis mekanizmasında önemli bir rol oynayan sistein proteazlardır. Apoptozisteki rolü c.elegans'taki CED-3 geni ile interlökin 1B-converting enzimi ile ilişkisi sonucunda ortaya çıkmıştır. Apoptozisteki fonksiyonu hücre dağılması ve preapoptotik sinyallere cevap olarak bu dağılmayı başlatmaktır.

Bcl-2: Apoptozisle ilişkili genlerden en iyi anlaşılanıdır. Bcl-2'yi fazla miktarda üreten hücrelerde ilaçlar hücreye normal oranda girer, spesifik hedeflerine ulaşırlar ve DNA hasarına neden olurlar. DNA onarım hızında bir artma olmamakla birlikte artmış olan bcl-2 ekspresyonu hücrenin apoptozise gitmesini önler ve sonuçta hücrelerin diğer onkogenlerle transformasyona uğrama olasılığını da arttırmaktadır. Bcl-2'nin hücre proliferasyonu üzerine doğrudan bir etkisi yoktur. Ancak hücrelerin hayatta kalmalarında önemli görevler üstlenir.

Ras onkoproteinleri: Proliferatif ve apoptotik yolların birbiriyle ilişkisine ilginç bir örnektir. Ras-MAP kinaz yollarının aktivasyonu ile oluşan mitojenik sinyallerin anahtar transdüserleridir. Aynı zamanda Ras proteinleri

yaşamsal sinyallerin transdüksiyonunda rol alır. Bu nedenle Ras'ın onkojenik mutasyonu, anında hücre proliferasyonunu aktive edip apoptozisi baskılayarak çift taraflı bir felakete yolaçabilir.

Apoptoziste etiyolojik faktörler

- Yaşlanma
- Genetik yapıda meydana gelen intrinsek hata
- Survival ya da tropik faktör, hormon, besin eksikliği
- Extrinsek toksik veya toksik olmayan özgül uyarılar (Anti-Fas, antikanser ilaçlar)

Apoptozisin fizyolojik rolleri

- Embriogenezis
- İmmun reaksiyonlar
- İnflamatuar yanıt

Apoptozisin patolojik rolleri

- Kanser gelişimi
- Hormon bağımlı dokuların patolojik atrofi (kastrasyondan sonra prostat atrofi)
- Kanal obstrüksiyonuna bağlı parankimal organlarda atrofi (pankreas, böbrek)
- Sitotoksik T hücre aracılı hücre ölümü
- Viral hastalıklarda hücre ölümü
- Nekroz yapma özelliğine sahip ajanlarla düşük dozlarda karşılaşma.

Sonuç olarak apoptozis, çevresindeki dokular için son derece zararsızdır. İmmun cevabın gelişimi sırasında apoptozis yerine nekroz rol alacak olsaydı meydana gelecek inflamasyonun organizmaya vereceği zararlar çok büyük boyutlarda olurdu.

2. Mesane çıkım obstrüksiyonlarında alfa 1 adreno reseptör antafonistlerinin kullanımı:

Alfa 1-adrenerjik reseptörler, mesane boynu ve prostatta çok yoğun ancak mesanede daha seyrek bulunmaktadır (30). Bu reseptörler prostatın stromasında glandüler epiteldekinden daha fazladır. Radyoaktif elementlerle işaretli farmakolojik ajanların reseptörlere bağlanmasıyla elde edilen görüntülerde alfa 1-adrenerjik reseptörlerin % 98'inin stromada, % 2'sinin glandüler epitelde olduğu saptanmıştır (31). Alfa 1-adrenerjik reseptörlerin alt tipleri ve fonksiyonları henüz tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen günümüzde alfa 1A, alfa 1B ve alfa 1D alt gruplarına ayrılarak incelenmektedir (32). Lepor ve arkadaşları, prostat stromasındaki alfa 1 adrenerjik reseptörlerinin çoğunluğunu alfa 1A, epitelde lokalize olanların ise alfa 1B olduğunu göstermişlerdir (33). Daha çok vasküler düz kaslarda bulunan alfa 1B ve D adrenerjik reseptörler, düz kas tonusunda da etkili olabilmektedirler (34,35).

Mesane çıkım obstrüksiyonları sonucu gelişen alt üriner sistem semptomlarının medikal tedavisinde mesane boynu, prostat ve üretradaki düz kaslarda relaksasyon sağlamak amacıyla alfa 1-adreno reseptör antagonistleri kullanılmaktadır (15). Mesane çıkım obstrüksiyonlu olgularda, obstrüktif semptomların yanında irritatif mesane semptomları da geniş yer tutar (36,37). Cerrahi girişimler, obstrüksiyonun ortadan kaldırılması ve idrar akım hızının artmasına yönelik önemli düzelmeler sağlarken, irritatif mesane

semptomlarına yönelik aynı oranda etkili olamamaktadır (15). Aksine, alfa 1 adrenoseptör antagonistleri özellikle irritatif mesane semptomlarının giderilmesinde etkili olmaktadır (38). Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmuş deneysel çalışmalarda, detrüsr instabilitesinin inhibisyonuna alfa 1A' dan daha çok alfa 1D adrenoseptör antagonistlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (15).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, ortalama ağırlığı 250 gram olan 45 adet yetişkin Wistar cinsi dişi rat alındı.

Ratlar dört farklı gruba ayrıldı:

Grup 1. Sham operasyonu uygulanan ve plasebo verilen 10 rat

Grup 2. Sham operasyonu uygulanan ve alfa 1 adreno reseptör blokeri verilen 10 rat,

Grup 3. Mesane çıkım obstrüksiyonu uygulanan ve plasebo verilen 14 rat,

Grup 4. Mesane çıkım obstrüksiyonu uygulanan ve alfa 1 adreno reseptör blokeri verilen 11 rat.

Cerrahi amacıyla ratlara, literatürde belirtildiği gibi anestezi için intramusküler olarak 50 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı) ve 15 mg/kg Xylazin hidroklorür (Rompun HCL, Bayer) verildi (39). Steril saha temizliğini takiben suprapubik orta hat abdomen insizyonu ile yapıldı. Mesaneye üretral olarak 3 F kalınlığında üreter katateri yerleştirildi. Mesane boynu ve üretra çevre dokulardan serbestleştirildi. Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturmak için 2/0 serbest ipek ile katater üzerinden mesane boynu normal gerginlikte bağlandı ve kateter daha sonra çıkarıldı. Daha sonra tabakalar anatomik olarak 2/0 Kromik katküt ile kapatıldı. Sham operasyonuna da mesane boynu bağlanmadan tüm işlemler uygulandı. Post-operatif aneljezi için intramusküler olarak 20 mg/kg Tramadol Hidroklorür

(Contramal amp, Abdi İbrahim), enfeksiyon oluşumunu engellemek için intramusküler olarak 5 mg/kg Gentamisin sülfat (Genta amp, İ.Ethem Ulagay) tek doz olarak verildi. Post-operatif beslenme için normal rat yemi ve musluk suyu verildi. 15 gün boyunca günde bir kez olmak üzere grup 2 ve 4'e distile su ile eritilen 10 mg/kg dozunda (40) alfa 1 adreno reseptör antagonisti olan doxazosin (Cardura, Pfizer), grup 1 ve 3'e 10 ml/kg distile su gavaj için takılan 6 F beslenme sondasından enjektör yardımıyla verildi. Post-operatif 15. günde aynı anestezi işlemleri tekrarlanarak suprapubik orta hat abdomen insizyonu yapılarak sağ böbrek çevre dokulardan serbestleştirilerek çıkarıldı. Ötonazi için servikal dislokasyon uygulanarak ratlar sakrifiye edildi.

Ratlardan alınan böbreğin tümü formaline alınıp rutin takipten geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklar 5µm kalınlığında kesilerek polilizin ile kaplı lamalara alındı. Elli altı derecede etüvde bekletilen doku kesitleri sırasıyla ksilol ve alkollerden geçirilerek deparafinize edildi ve suda yıkandıktan sonra sitratlı tampon solüsyonuna alınarak mikrodalga fırında 10 dakika boyunca 750W'da kaynatıldı. Soğutulan kesitler Proteinaz K(Dilüsyon 1: 100, Dako, Danimarka) ile 25 dakika boyunca muamele edilerek, proteolitik dijesyon uygulandı. Bu işlemin ardından distile suda yıkanan kesitler, %0.3 'lük hidrojen peroksidin metanoldeki solüsyonunda 10 dakika bekletilerek endojen peroksid blokajı sağlandıktan sonra tekrar distile suda yıkandı. Sonraki

aşamada Tunel reaksiyon karışımı (In situ cell detection, POD, Roche, Almanya) uygulanan kesitler, 37°C 'lik etüv ısısında 60 dakika bekletildikten sonra, üç kez fosfat ile tamponlanmış salinde (PBS) yıkandı. Ardından yine aynı ısıda 30 dakika boyunca converter POD (In situ cell detection, POD, Roche, Almanya) ile muamele edildi. Yine üç kez PBS ile yıkanan doku kesitlerine diaminobenzidin (DAB Substrate, Roche, Almanya) uygulanarak renklendirilme yapıldı. Bu işlemin ardından distile suda yıkanan kesitlere Mayer Hematoksileni ile zıt boyama yapılarak, kesitler kapatıldı. Negatif kontrol olarak iki ayrı solüsyondan oluşan Tunel reaksiyon karışımına ait 500µl'lik solüsyondan 100µl alınarak önerildiği üzere (41), Tunel reaksiyon karışımı aşaması sadece tek solüsyonla yapıldı. Sonucun daima negatif olduğu görüldü.

Apoptotik endeksin belirlenmesinde kameralı ataşmanlı mikroskoba bağlanmış bir bilgisayardan oluşan Görüntü Analizi Sistemi (SAMBA Technologies, 1999, Fransa) kullanıldı. Endeksin belirlenmesinde İmmunoanaliz programı uygulandı. Tunel metoduyla boyanan doku kesitlerinde apoptozis araştırıldığı bölgelerde x200 büyütmede bir alan rastgele seçildikten sonra diğer alanlar (10 alan) belirli aralıklarla sistematik randomize örnekleme yoluyla seçildi. Seçilen her alanda x400 büyütmede apoptotik endeks belirlenerek her bir olgu için apoptotik endeks saptandı. Bu yöntemle apoptotik endeks renal tübüllerde ve glomerüllerde ayrı ayrı belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS sürüm 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. İstatistiki analizde varyans analizi için Kruskal-Wallis testi, gruplar arasındaki karşılaştırma için Mann-Whitney nonparametrik test kullanıldı. Bütün analizlerde istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Plasebo kullanılan, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan gruptaki (Grup III) ortalama glomerüler ve tubuler apoptotik indeksler, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmayan gruba (Grup I) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$, tablo 1-2, resim 1 a-b).

	Grup I (Ort \pm SD)	Grup II (Ort \pm SD)	Grup III (Ort \pm SD)	Grup IV (Ort \pm SD)
Glomerül	32.8 \pm 6.3	19.7 \pm 4.2	54.4 \pm 19.9	36.9 \pm 5.7
Tubul	40.1 \pm 5.9	28.7 \pm 7.4	65.3 \pm 16.6	51.2 \pm 13.9

Tablo 1: Gruplardaki glomerüler ve tubuler apoptotik indeks değerleri

	Grup I-II	Grup I-III	Grup II-IV	Grup III- IV
Glomerül	P=0.001	P=0.012	P=0.001	P=0.043
Tübul	P=0.003	P=0.001	P=0.001	P=0.021

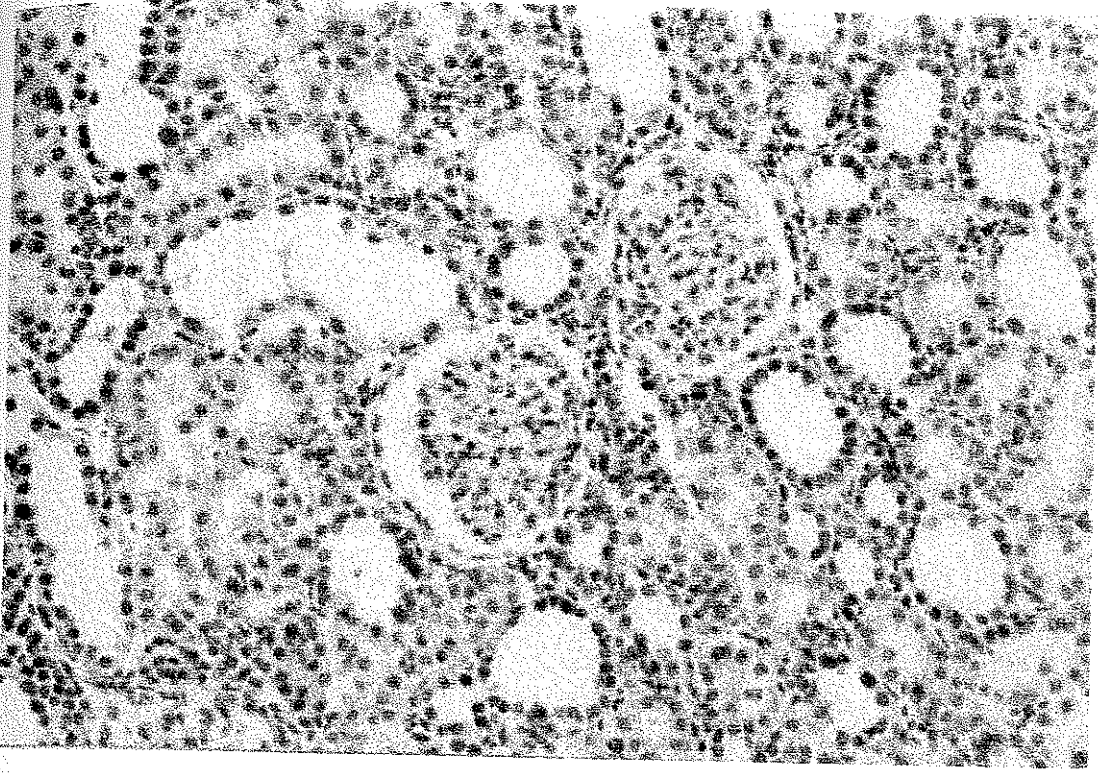
Tablo 2: Gruplar arasındaki apoptotik indekslerin istatistiksel analizleri

Doksazosin kullanılan, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan gruptaki (Grup IV) ortalama glomerüler ve tubuler apoptotik indeksler, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmayan gruba (Grup II) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$, tablo 1-2, resim 2a-b).

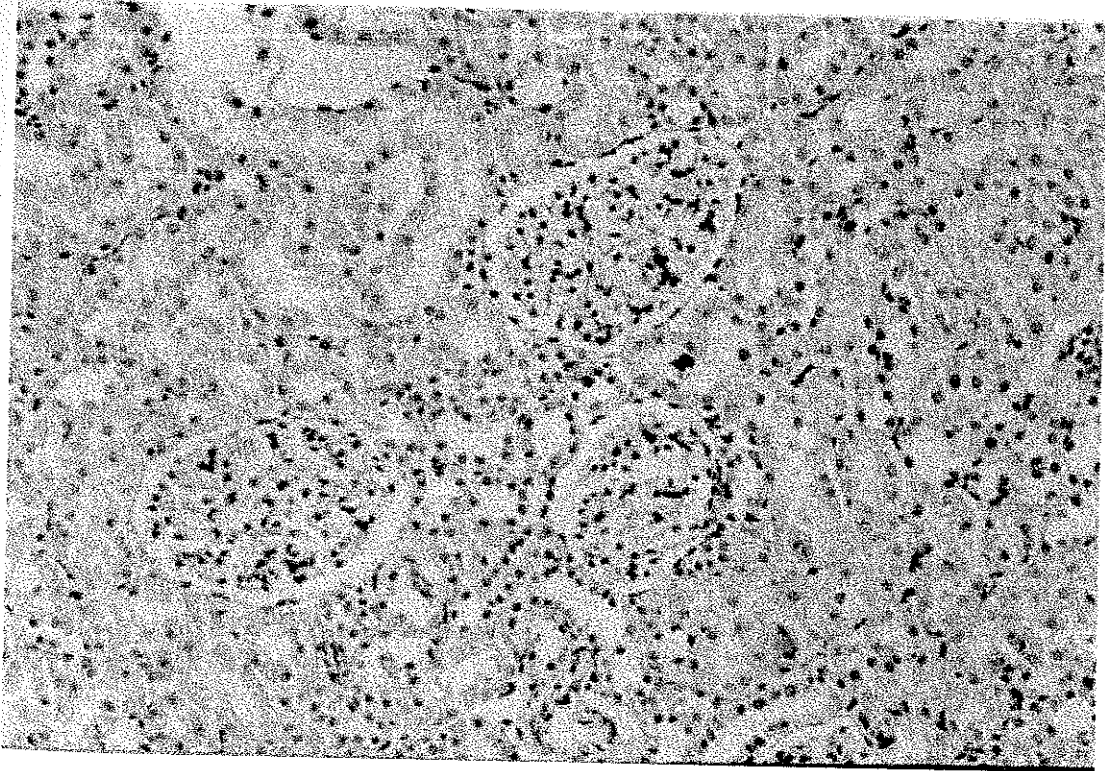
Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan, doksazosin kullanılan, gruptaki (Grup IV) ortalama glomerüler ve tubuler apoptotik indeksler, doksazosin kullanılmayan gruba (Grup III) göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır ($p < 0.05$, tablo 1-2, resim 3a-b).

Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmayan, doksozosin kullanılan gruptaki (Grup II) ortalama glomerüler ve tubuler apoptotik indeksler, doksazosin kullanılmayan gruba (Grup I) göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır ($p < 0.05$, tablo 1-2, resim 4a-b).

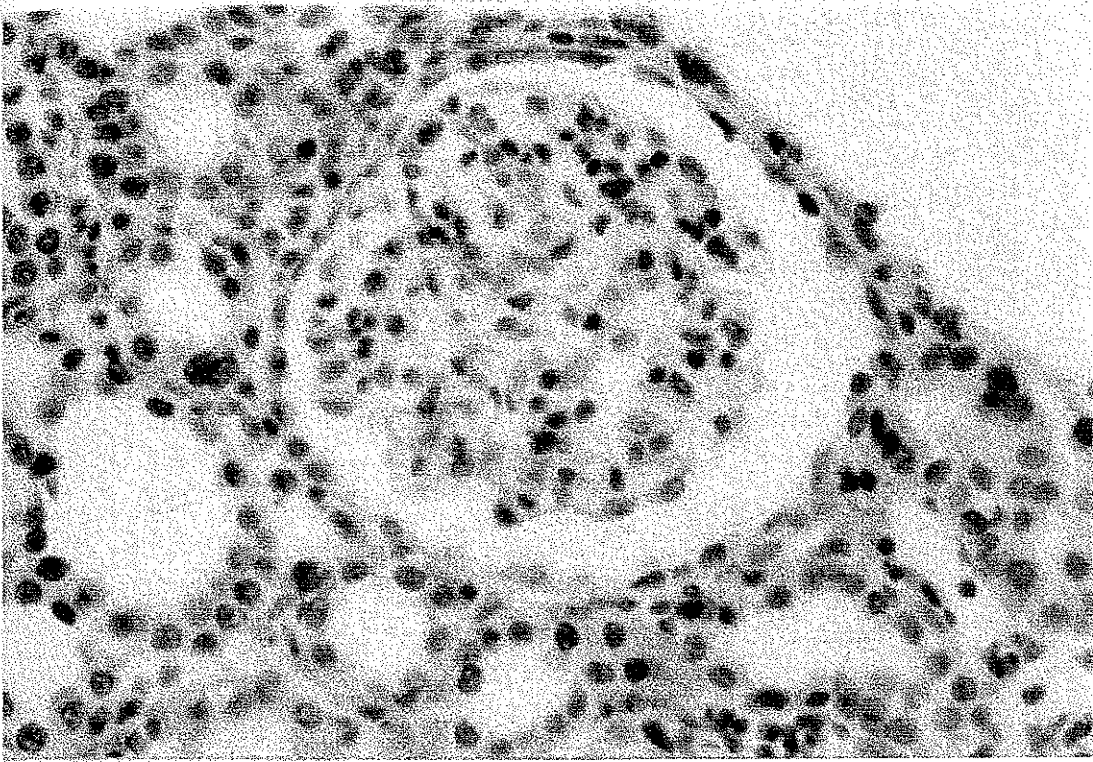
Renal apoptozis, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulduğunda anlamlı olarak artmaktadır. Fakat doksazosin kullanıldığında hem mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan hem de kontrol grubunda renal apoptozisi belirgin olarak azalmaktadır.



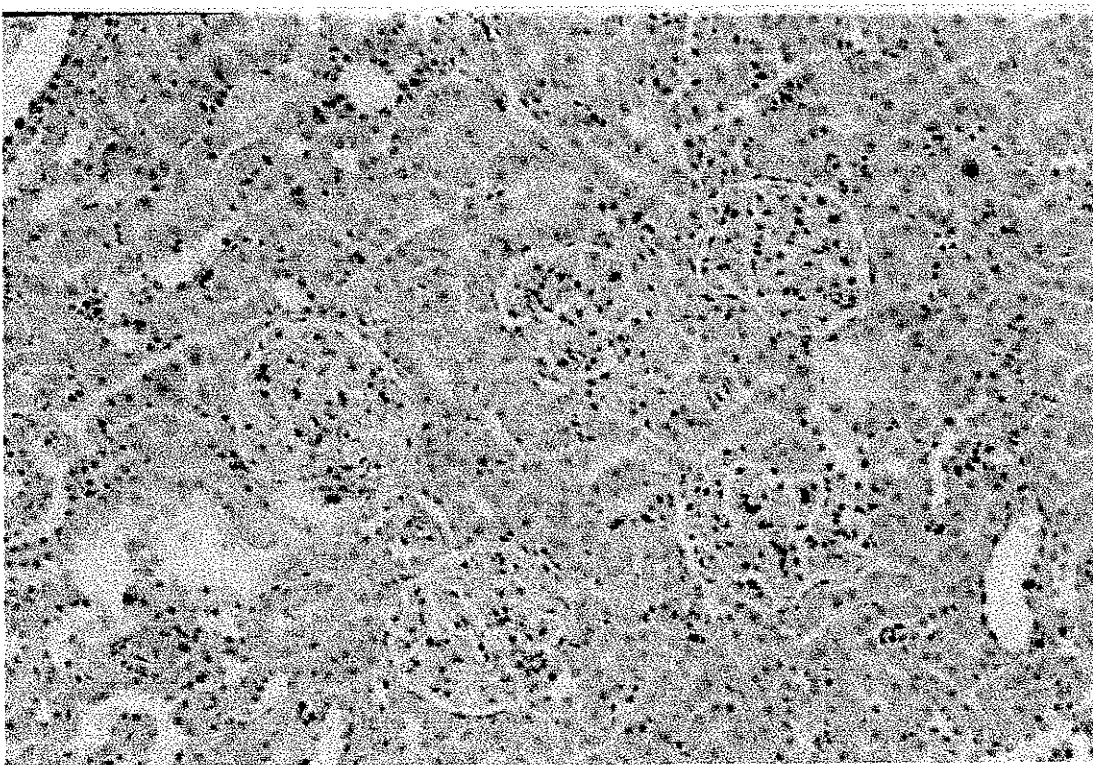
Resim 1a: Grup 3'teki bir rat böbreğinde tubuler ve glomerüler apoptozis



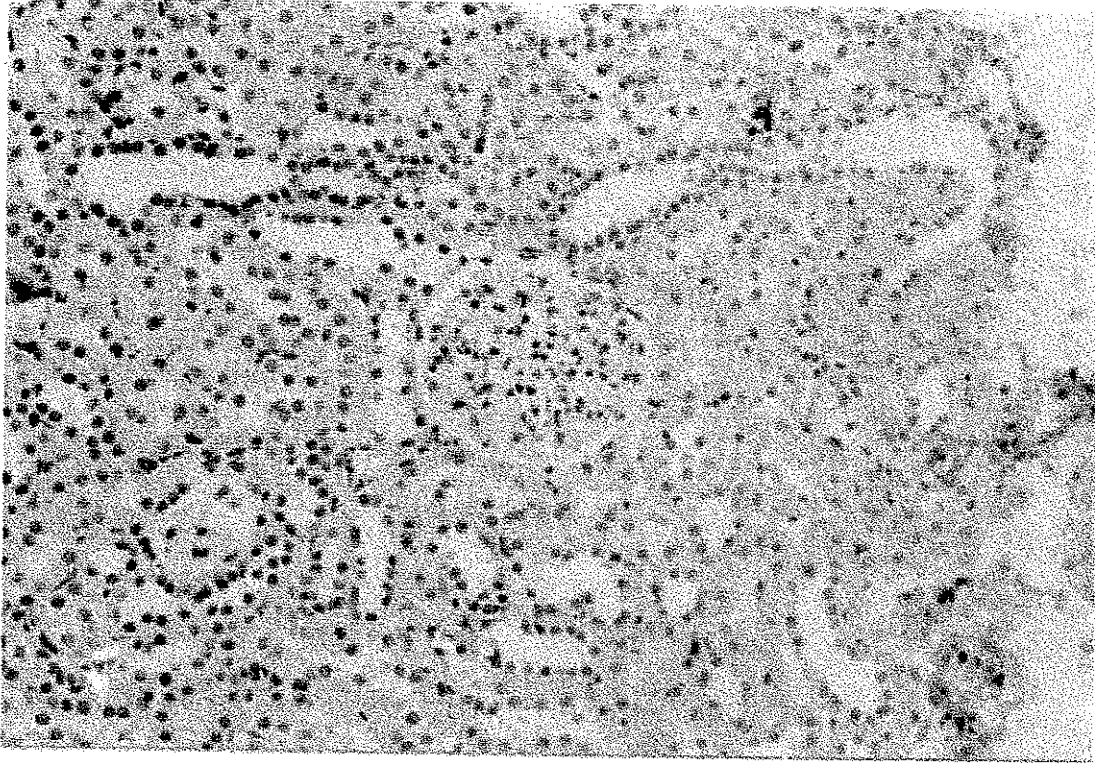
Resim 1b: Grup 1'deki bir rat böbreğinde tubuler ve glomerüler apoptozis



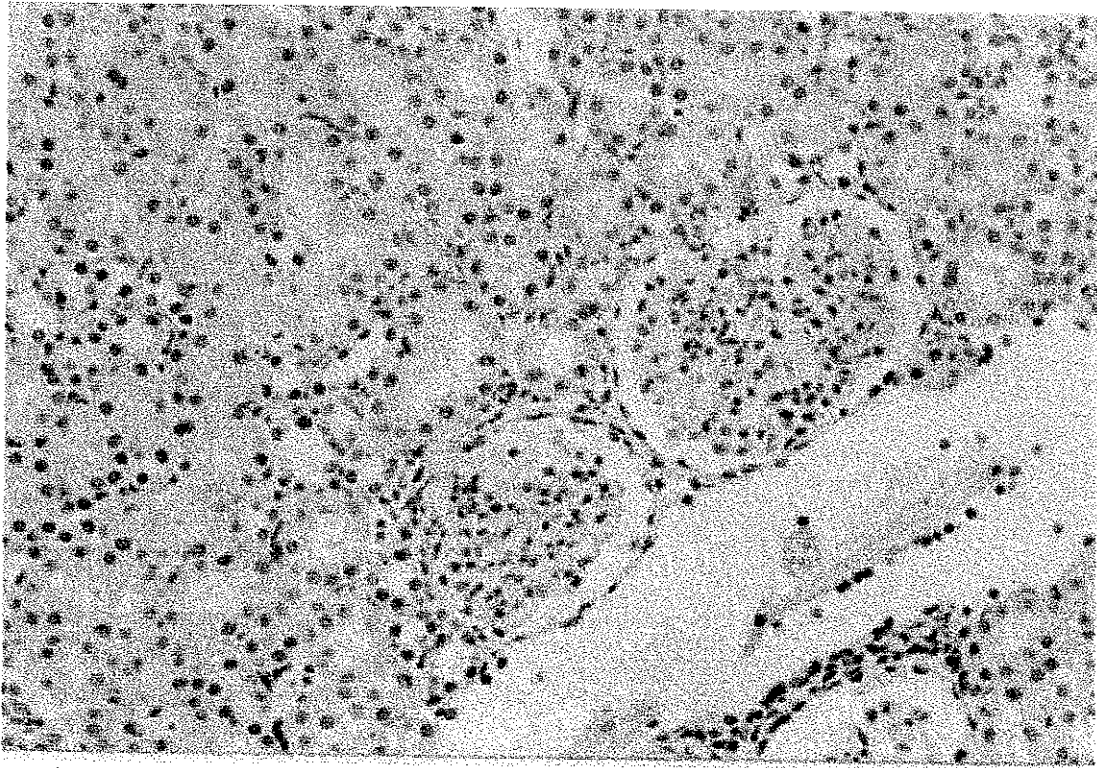
Resim2a:Grup4'deki bir rat böbreğinde tubuler ve glomerüler apoptozis



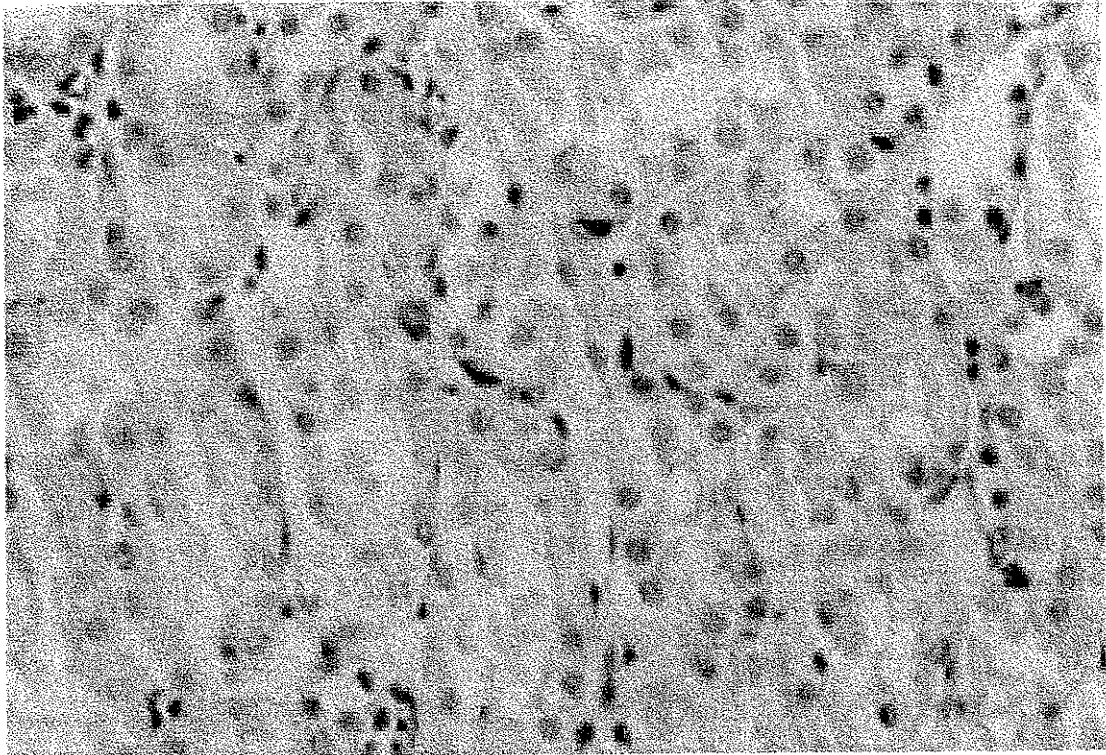
Resim2b:Grup2'deki bir rat böbreğinde tubuler ve glomerüler apoptozis



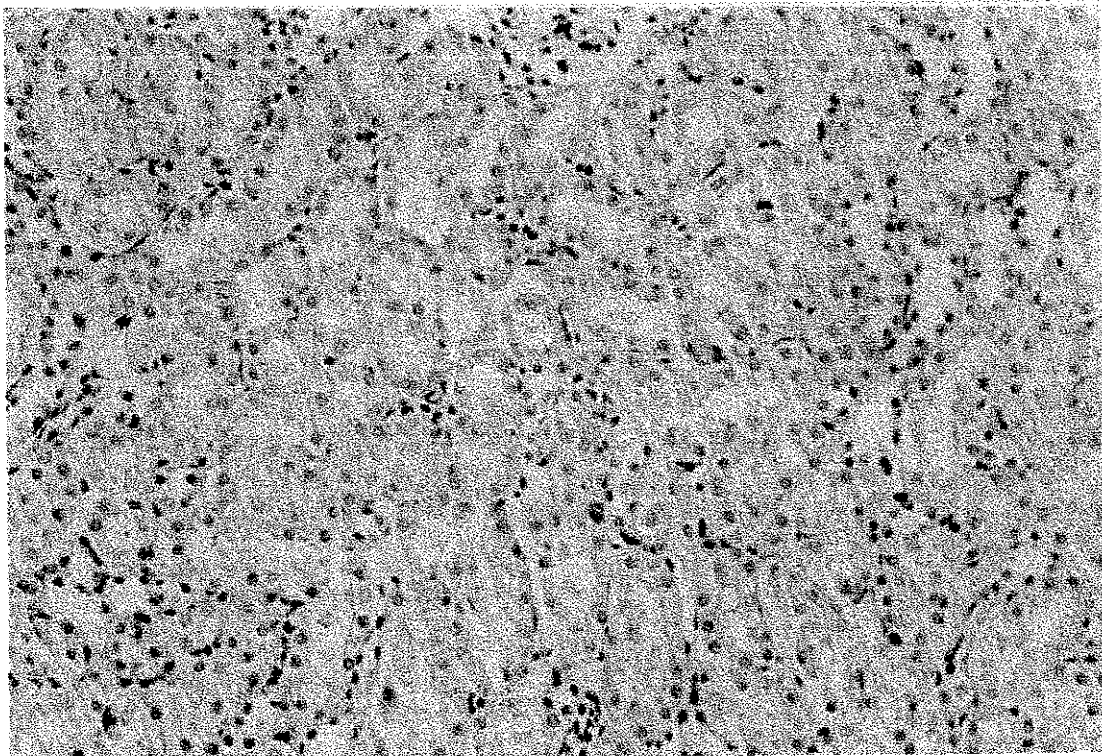
Resim3a:Grup4'deki bir rat böbreğinde tubuler ve glomerüler apoptozis



Resim3b:Grup3'deki bir rat böbreğinde tubuler ve glomerüler apoptozis



Resim 4a:Grup 2'deki bir rat böbreğinde tubuler apoptozis



Resim 4b:Grup1'deki bir rat böbreğinde tubuler apoptozis

TARTIŞMA

Mesane çıkım obstrüksiyonlarının renal fonksiyonlarda değişikliğe yol açacağı ve uygun zamanda bir cerrahi tedaviyle renal yetmezliğin önlenebileceği genelde kabul edilmiş bir görüştür (42,43,44,45). Akut veya kronik üriner retansiyona sekonder gelişmiş azotemi, mesane çıkım obstrüksiyonu için kesin cerrahi tedavi endikasyonunu doğurmaktadır (46,47). Ancak bu endikasyon, mesane çıkım obstrüksiyonunun tedavisi için düşük orandadır. Mebust ve arkadaşları, transüretal prostatektomi uyguladıkları geniş serilerinde renal yetmezliğin, cerrahinin primer endikasyonu için sadece %4.5 olduğunu belirtmişlerdir (48). Ancak, alt üriner sistem semptomları olan olgularda azotemi gelişmemiş renal disfonksiyon insidansı hakkında sınırlı bilgiler vardır (1,2,49). Ayrıca bu tür disfonksiyonların, obstrüksiyonların giderilmesini takiben hangi mekanizmayla ve nasıl değişikliğe uğrayacağı halen tartışmalıdır. Oka ve arkadaşları, rat böbreklerinde üreteral obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasıyla birçok büyüme faktörünün salınımının arttığını göstermiş (50), Chevalier ve arkadaşları da, EGF'ün (Epidermal Growth Factor) obstrüksiyonun olumsuz etkilerini azaltabileceğini bildirmişlerdir (51). Bu nedenle mesane çıkım obstrüksiyonlarında böbrekte olabilecek değişiklikleri ve uygulanacak tedavinin bu değişikliğe etkisini belirleyebilmek önem kazanmaktadır.

Üreteral obstrüksiyonla üropati oluşturulmuş ratlarda özellikle tubuler apoptozisin arttığı, bununla ilişkili olarak tubuler atrofi ve böbrek doku kayıplarının geliştiği bilinmektedir (52,53,54,55,56). Kronik parsiyel üreteral obstrüksiyon; tubuler dilatasyon, ilerleyici glomerüler skleroz ve interstisyel fibrozisle birlikte olan renal fonksiyon kaybıyla sonuçlanmaktadır (8). Apoptozisin böbreğin obstrüksiyona verdiği bu tür cevapların oluşumunda belirgin rolü vardır (57).

Unilateral üreter obstrüksiyonlarında apoptozisle ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, mesane çıkım obstrüksiyonlarında böbrekteki apoptozisle ilgili elimizde net bilgiler yoktur. Çalışmamızda, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmuş ratlarda böbrek apoptozisinin obstrüktif olmayan gruba göre belirgin arttığı saptanmıştır. Truong ve arkadaşları, kronik obstrüktif üropatide tubuler apoptozisin belirgin olduğunu, glomerüldeki apoptozisin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (53). Bizim çalışmamızda ise, glomerül apoptozis indeksinin tubuler apoptozise göre daha düşük olmasına rağmen her ikisinde de anlamlı apoptotik artış gözlenmiştir.

Obstrükte böbrekte renal vasküler sistemin gelişmesinin bozulmasıyla intrarenal renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu artmaktadır (54). Obstrüktif böbreklerde renal kan akımı, glomerül fitrasyon hızı ve intrarenal kan damarları dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir(58,59,60). Tromboxan A2 ve anjiyotensinlerin obstrüksiyonun geç döneminde vazokonstriktör aktiviteden sorumlu tutulurken (61,62), EDRF'ün (Endothelium-Derived Relaxing

Factor) preglomerüler ve postglomerüler vasküler tonusta modülatör rolü olduğu bildirilmiştir (63,64). Benzeri obstrüktif modellerde, afferent ve efferent glomerüler damarlarda kontraksiyonun sadece obstrüksiyon süresince değil, obstrüksiyonun giderilmesini takiben de devam ettiği gözlenmiştir (65). Bu bulgular, obstrüktif üropatinin renal iskemiyile yakın ilgisi olduğunu desteklemektedir.

Deneysel çalışmalarda renal iske mi ile apoptozis arasında korelasyon gösterilmiştir. Renal iske mi TNF Alfa'nın salınımını arttırarak glomerüler fibrin birikimi, hücre infiltrasyonu ve vazokonstrüksiyon oluşturmaktadır. Bununla beraber renal hücre apoptozisini tetikleyerek hücre hasarı ve organ disfonksiyonuna yol açmaktadır (66). Chien ve arkadaşları, iske mi oluşturulmuş rat böbreğinde reaktif oksijen ürünleriyle birlikte l proksimal ve distal tubullerde DNA fragmentasyon ve apoptotik hücre sayısının artışı nı saptayarak böbrekteki uzamış iske minin proapoptotik rolünü göstermişlerdir (67). Böylece çalışmamızda saptanan mesane çıkım obstrüksiyonu sonucu artan apoptozisin renal iskemiyile ilişkili olabileceği söylenebilir.

Böbrekte alfa 1 adreno reseptörlerin varlığı ve bunların innervasyonu yla renal vasküler tonusun modülasyonunun sağlanabileği bilinmektedir (16,68,69). Renal vazokonstrüksiyon, alfa 1-adreno reseptör blokajıyla inhibe edilebilmektedir (16,70,71). Obstrükte böbrekte anjiotensin II reseptör antagonistleri veya anjiotensin-converting enzime (ACE)

inhibitörleri obstrüksiyon sonucu gelişen histolojik değişikliklerde belirgin düzelme sağlamaktadır (72). Jones ve arkadaşları, üreteral obstrüksiyonda fas ve fas ligand gibi apoptotik genlerin ekspresyonunun ACE inhibitörleriyle azaltılabileceğini göstermişlerdir (5). Alfa 1 adreno reseptör blokerleri renal sempatik stimülasyon sonucu artan renin sekresyonunu azaltabildiği gibi aynı zamanda anjiotensin II ile oluşturulan vazokonstriktör cevabı da inhibe edebilmektedir (73,74). Böylece alfa 1 adreno reseptör blokerlerin renal apoptozisi dolaylı olarak etkileyebileceği söylenebilir.

Mesane çıkım obstrüksiyonunun fizyo-patolojisinde hem statik hem de dinamik faktörler rol oynamaktadır. Statik obstrüksiyon, mesane çıkımı veya posterior üretradaki prostatın büyümesiyle ortaya çıkarken, dinamik obstrüksiyon ise prostat, mesane boynu ve üretradaki düz kasların artmış tonusuyla oluşmaktadır (75,76). Günümüzde mesane çıkım obstrüksiyonlarının semptomatik tedavisinde yaygın olarak kullanılan alfa 1 adreno reseptör blokerleri özellikle obstrüksiyonun dinamik komponenti üzerine etkili olmaktadır (77). Son zamanlarda alfa 1 adreno reseptör blokerlerinin prostatta apoptozisi artırarak da mesane çıkım obstrüksiyonlarındaki doğal gelişimi de etkileyebileceği bildirilmiştir (78,79,80). Obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasıyla interstisyel fibrozisin azalmasına rağmen, tubuler apoptoziste anlamlı bir değişikliğin olmadığı ve sonuçta renal disfonksiyonun devam ettiği görülmüştür (81,82). Fakat

obstrüksiyon süresi boyunca alfa-tokoferalin, nitrik oksit, EGF, bioflavonoid ve anjiotensin inhibitörleri gibi maddelerin kullanılmasıyla apoptozis azaltılabilmektedir (82,56,6,5). Çalışmamızda, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda doksazosin kullanımıyla apoptotik indeksin belirgin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu azalma alfa 1 adreno reseptör blokerlerinin renal iskemi ve artan anjiotensin aktivasyonu üzerine etkisiyle açıklanabilir. Ayrıca obstrüktif olmayan rat gruplarında doksazosin verilmesiyle apoptotik indeksin azalması dikkat çekicidir. Bu sonuç alfa 1 adreno reseptör blokerlerin böbreğin doğal gelişimini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak mesane çıkım obstrüksiyonu apoptozisi artırarak renal disfonksiyona zemin hazırlayacaktır. Alfa 1 adreno reseptör blokerleri semptomatik iyileşmenin yanında renal koruyucu etkisiyle de klinik kullanımda ayrı bir önem kazanmaktadır.

SONUÇLAR

- Mesane çıkım obstrüksiyonları sonucu böbrekte, hem glomerül hem de tubullerde apoptozisin obstrüksiyon olmayan gruba göre belirgin olarak arttığı saptanmıştır.

- Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda, tubullerdeki apoptozisin glomerüllerdeki apoptozise göre belirgin yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

- Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmuş ratlarda alfa 1 adrenoceptör antagonisti olan doksazosinin glomerüler ve tubuler apoptoziste belirgin azalma sağladığı görülmüştür.

- Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmayan ratlarda doksazosin kullanılmasıyla, ortalama glomerüler ve tubuler apoptotik indeksler anlamlı olarak azalmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmuş ratlarda böbrekteki apoptotik değişiklikler ve bu değişikliklere alfa 1- adrenoreseptör blokerlerinin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

45 dişi Wistar rat (\cong 250 gr) dört ayrı gruba bölünerek çalışma içine alındı: İki grupta mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturularak birine plasebo (10 ml/kg distile su, oral), diğerine doksazosin (10 mg/kg, oral) verildi. Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmayan iki kontrol grubuna aynı işlemler uygulandı. Cerrahi girişimden 15 gün sonra tüm ratlara sağ nefrektomi uygulandı. Nefrektomi materyallerinde Tunel (TdT- uridine- nick- end-labeling) tekniğiyle renal glomerül ve tubullerde apoptotik indeks belirlendi.

Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmuş gruplar obstrüktif olmayan gruplara göre hem glomerül hem de tubuler apoptotik indeksler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Doksazosin kullanımıyla, hem obstrüksiyon oluşturulmuş hem de obstrükte olmayan gruplarda apoptotik indeksin belirgin azaldığı görülmüştür ($p < 0.05$).

Sonuç olarak mesane çıkım obstrüksiyonu apoptozisi arttırarak renal disfonksiyona zemin hazırlayacaktır. Alfa 1 adrenoreseptör blokerleri semptomatik iyileşmenin yanında renal koruyucu etkisiyle de klinik kullanımda ayrı bir önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Craig V. Comiter, Maryrose P. Sullivan, Richard S. Schacterle et al. Urodynamic risk factors for renal dysfunction in men with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. *J. Urology* 1997; 158:181-185
2. Sirkku Mustonen, Ilpo Ala-Houhala and Teuvo L.J. Tammela. Proteinuria and renal function during and after acute urinary retention. *J. Urology* 1999;161:1781-1785
3. Kerr JF, Willie AH and Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-257
4. K.P. Jefferson, R.A. Persad and J.M.P. Holly. Apoptosis and its relevance to urologists. *Br. J. Urology inter.* 2000; 86:598-606
5. Eric A. Jones, Asha Shahed, Daniel A. Shoskes. Modulation of apoptotic and inflammatory genes by bioflavonoids and angiotensin II inhibition in ureteral obstruction. *Urology* 2000; 56(2):346-351
6. William A. Kennedy II, Ralph Buttyan, Eduardo Garcia-Montes et al. Epidermal growth factor suppresses renal tubular apoptosis following ureteral obstruction. *Urology* 1997; 49(6):973-980
7. Sawczuk IS, Hoke G, Olsson CA et al. Gene expression in response to acute unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 1989;35: 1315-1319

8. William A. Kennedy II, Ame Stenberg, Goran Lackgren et al. Renal tubular apoptosis after partial ureteral obstruction. *J. Urology* 1994;152:658-664
9. Gary Walton, Ralph Buttyan, Eduardo garcia-Montes et al. Renal growth factor expression during the early phase of experimental hydronephrosis. *J.Urology* 1992; 148:510-514
10. Rodger RSC. Renal function in the elderly. *Br. J. Urology* 1998; 82,suppl.1:65-70
11. Fliser D, Zeier M. Nowack R and Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly people. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 3: 1371-1377
12. Anderson S. Ageing and the renal angiotensin system. *Nephrol. Dial Transplant.* 1997; 12: 1093-1094
13. Gee WF, Holtgrewe HL, Albertsen PC et al. Practice trends in the diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia in the United States. *J. Urology* 1995; 154: 205-206
14. Chapple C.R. pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia- the potential for alpha1- adrenoceptor subtype- specific blockade. *Br. J. Urology* 1998; 81 suppl 1: 34-47
15. Michel M.C.,Schafers R.F. and Goepel M. Alpha- Blockers and lower urinary tract function: more than smooth muscle relaxation? *Br. J. Urology int.* 2000;86, suppl. 2: 23-30

16. David R. Blue, Jr., Rachel L. Vimont and David E. Clarke. Evidence for a noradrenergic to α_1A -adrenoceptors in rat kidney. *Br. J. Pharmacol.* 1992;107:414-417
17. Zaichuan MI and Edwin K. Jackson. Effects of alpha and beta adrenoceptor blockade on purine secretion induced by sympathetic nerve stimulation in the rat kidney. *J. Pharmacol. and exper. Thera.* 1999; 288:295-301
18. Cohen J. Apoptosis. *Hospital Practice.* 1994; 2 (2):115
19. Cohen J. Programmed cell death and apoptosis in lymphocyte development and function. *Chest*, 1993; 103 (3): 99
20. Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *The Lancet* 1993; 341:1251-1254
21. Wyllie AH. Apoptosis and regulation of cell numbers in normal and neoplastic tissues: an overview. *Cancer and Metastasis Reviews* 1992; 11:95-103
22. Tenniswood MP, Guenette RS, Lakins J et al. Active cell death in hormone-dependent tissues. *Cancer and Metastasis Reviews* 1992; 11: 197-220
23. Raff MC. Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992; 356: 397-400
24. Raff MC et al. Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system. *Science* 1993; 262: 695- 700

25. Acheson A et al. BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature* 1995; 374: 450-453
26. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-1462
27. Tilly JL and Hsueh AJ. Microscale autoradiographic method for qualitative quantitative analysis of apoptotic DNA fragmentation. *J. Cell. Physiol.* 1993; 154: 519-526
28. Ansari B. In situ end labeling detects DNA strand breaks in apoptosis and other physiological states. *J. Pathol.* 1993; 170: 1-8
29. Gorczyca W. Detection of DNA strand breaks in individual apoptotic cells by the in situ terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assays. *Cancer Res.* 1993; 53: 1945-1951
30. Lepor H, Shapine E. Alpha 1 adrenergic receptors in the lower genitourinary tissues: Insight into development and function. *J Urol.* 1987; 138: 979
31. Kabayashi S, Tango R, Shapiro E et al. Characterisation and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide mounted tissue section. *J. Urol.* 1993; 150: 2002
32. D.A. Schwinn. Novel role for alpha 1 adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *Br. J. Urol. Int.* 2000; 86 suppl.2: 11-22
33. Lepor H, Tang R, Kabayashi S et al. Localization of the alpha 1 adrenoceptor in the human prostate. *J. Urol.* 1995; 154: 2096

34. Ruffolo RRJr, Nichols AJ, Stadel JM et al. Structure and function of alpha adrenoceptors. *Pharmacol. Rev.* 1991; 43: 475
35. Kenny BA, Naylor AM, Carter AJ et al. Effects of alpha 1 adrenoceptor antagonists on prostate pressure and blood pressure in the anesthetized dog. *Urology* 1994; 44: 52
36. Yalla SV, Sullivan MP, Lecomwasom HS et al. Correlation of American Urological Association Symptom index with obstructive and nonobstructive prostatizm. *J. Urol.* 1995; 153: 674-680
37. Ezz El Din K, Kiemeney LALM, de Wildt MJAM et al. The correlation between bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms as measured by the international prostate symptom score. *J. Urol.* 1996; 156: 1020-1025
38. Djavan B, Marbergen M. A metaanalysis on the efficacy and tolerability of alpha 1- adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur. Urol.* 1999; 36: 1-13
39. Uvelius B, Persson L, Mattiasson A. Smooth muscle cell hypertrophy and hyperplasia in the rat detrusor after short-time infravesical outflow obstruction. *J. Urol.* 1984; 131: 173-176
40. B. Kaye, N.J. Cussans, J.K. Faulkner et al. The metabolism and kinetics of doxazosin in man, mouse, rat and dog. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 21: 19-25

41. Robert L. Chevalier, KY Hyun Chung, Chrictopher D. Smith et al.
Renal apoptosis and clusterin following ureteral obstruction: the role of maturation. *J. Urology* 1996;156:1474-1479
42. Walsh A., Marberger H. and Morales P.A. Indications for prostatectomy- mandatory and optional. In: *Benign Prostatic Hypertrophy*. Edited by F.H.Hinman. New York: Springer-Verlag, 1983; chapt 81: 771-775
43. Roberts J.A. and Lewis R. Effects of obstruction of renal function. In: *Benign Prostatic Hypertrophy*. Edited by F.H.Hinman. New York: Springer-Verlag, 1983; chapt.77:731-741
44. Persky L. Diseases complicating management of benign prostatic hypertrophy. *Benign Prostatic Hypertrophy*. Edited by F.H.Hinman. New York: Springer- Verlag, 1983; chapt.74:714-720
45. Sacks S.H., Aparicio S.A. and Bevan A. Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. *Br. Med. J.* 1989; 298:156
46. Mebust W.K. Transurethral surgery. In: *Campbell's Urology*, 6th ed. Edited by P.C.Walsh, A.B. Retik 1992; Vol. 3, chapt. 80, pp.2900-2922
47. Guess H.A. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. N. Amer.* 1995;22:247
48. Mebust W.K., Holtgrewe H.L., Cockett A.T.K. et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications A

- cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J. Urology* 1989; 141: 243
49. Sutaria PM, Staskin DR. Hydronephrosis and renal deterioration in the elderly due to abnormalities of the lower urinary tract and ureterovesical junction. *Int. Urol. Nephrol.* 2000; 32(1):119-126
50. Oka A, Tanji N, Toshino A et al. Expression of growth factors after the release of ureteral obstruction in the rat kidney. *Int. J. Urol.* 1999; 6(12): 607-615
51. Chevalier RL, Goyal S, Thornhill BA. EGF improves recovery following relief of unilateral ureteral obstruction in the neonatal rat. *J. Urol.* 1999; 162(4):1532-1536
52. Kennedy WA 2nd, Stenberg A, Lockgren G et al. Renal tubular apoptosis after partial ureteral obstruction. *J. Urol.* 1994; 152(2 pt 2):658-664
53. Truong LD, Petrusavska G, Yong G et al. Cell apoptosis and proliferation in experimental chronic obstructive uropathy. *Kidney Int.* 1996; 50(1):200-207
54. Chevalier RL: molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 1999 ; 13 (7): 612-619. Review.
55. Cho YJ, Baronowska-Daca E, Nguyen V et al. Mechanism of chronic obstructive uropathy: increased expression of apoptosis-promoting molecules. *Kidney Int.* 2000; 58(4):1481-1491

56. Miyajima A, Chen J, Poppas DP et al. Role of nitric oxide in renal tubular apoptosis of unilateral ureteral obstruction. *Kidney int.* 2001; 59(4): 1290
57. Chevalier RL, KY Hyun Chung, Christopher D. Smith et al. Renal apoptosis and clusterin following ureteral obstruction: the role of maturation. *J. Urol.* 1996; 156:1474-1479
58. Aperio A, Herin P, Josephson S et al. Renal function in dog with chronic moderate unilateral obstruction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1982; 42(1): 1
59. Leahy AL, Ryan PC, McCentee GM et al. Renal injury and recovery in partial ureteric obstruction. *J. Urol.* 1989; 142: 199
60. Chevalier RL, Thornhill BA. Ureteral obstruction in the neonatal rat: renal nerves modulate hemodynamic effects. *Pediatr. Nephrol.* 1995; 9(4):447-450
61. McDougal WS. Pharmacologic presentation of renal mass and function in obstructive uropathy. *J. Urol.* 1982; 128 (2):418
62. Purkerson ML, Klahr S. Prior inhibition of vasoconstrictors normalized GFR in postobstructed kidneys. *Kidney int.* 1989; 35:1305
63. Chen RN, Inman SR, Stowe NT et al. Role of endothelium-derived relaxing factor in the maintenance of renal blood flow in a rodent model of chronic hydronephrosis. *Urology* 1995; 46(3): 438

64. Chevalir RL, Hronnhill Baand Gomez RA. EDRF modulates hemodynamics during unilateral ureteral obstruction in the rat. *Kidney Int.* 1992; 42(2):400-406
65. Morrison AR, Nishikawa K, Needleman P. Thromboxane A2 biosynthesis in the ureter obstructed isolated perfused kidney of the rabbit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 1: 205
66. Donnahoo KK, Shames BD, Harken AH et al. Review article. The role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury. *J. Urol.* 1999; 162(1): 196-203
67. Chien CT, Lee PH, Chen CF et al. De novo demonstration and corlocalization of free-radical production and apoptosis formation in rat kidney subjected to ischemic reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12(5): 973-982
68. D.R. Blue, Jr, D.W. Bonhaus, A.P.D.W. Ford et al. Functional evidence equating the pharmacologically-defined alpha 1A- and cloned alpha 1C adrenoceptor: studies in the isolated perfused kidney of rat. *Br. J. Pharmacol.* 1995; 115:283-294
69. Eckert RE, Karsten AJ, Uta J, Ziegler M. Regulation of renal artery smooth muscle tone by alpha 1-adrenoceptors: role of voltage-gated calcium channels and intracellular calcium stores. *Urol. Res.* 2000, 28(2): 122-127

70. S.W martin and K.J. Broadley. Renal vasodilatation by dopexamine and fenoldopam due to alpha 1- adrenoceptor blockade. *Br.J.Pharmacol.* 1995;115:349-355
71. Chiba K, Hoyashi Y, Hisa H et al. Effects of a novel alpha 1-adrenoceptor antagonist SGB-1534, on adrenergically induced renal vasoconstriction in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 13,176(3):263-269
72. Ishidoya S, Morrissey JJ, Mc Chacken R et al. Angiotensin II reseptor antagonist amelionates tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obsruction. *Kidney int.* 1995; 47:1285-1294
73. Osborn JL, Di Bano GF, Thomes MD. Role of renal alpha adrenoceptors mediating renin secretion. *Am. J. Physiol.* 1982; 242(6):1620-1626
74. Chen K, Zimmerman BG. Angiotensin-II mediated renal vasoconstriction amenable to alpha 1-adrenoceptor blockade. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 25:284(3):281-288
75. Canine M. The present role of alpha adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.* 1986; 136:1-6
76. Lepor H and the Multicenter Study Group. Long-term efficaay and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995; 45:406-413
77. Cristina Rossi, Barbara B.M. Kortman, Gabe S. Sanke et al. Alpha-blockade improves syptoms suggestive of bladder outlet obsruction but fails to relieve it. *J. Urol.* 2001; 165:38-41

78. Kyprianou N, Litvak JP, Borkowski A, Alexander R and Jacobs SC. Induction of prostate apoptosis by doxazosin in benign prostatic hyperplasia. *J. Urology* 1998; 159:1810-1815
79. Chan JK, Borkowski A, Partin AW et al. Alpha1 adrenoceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with benign prostatic hyperplasia. *J. urology* 1999; 161: 2002-2008
80. Fitzpatrick J. Clinical perspective on apoptosis in the management of the BPH patient. *Prostate suppl.* 2000; 9:47-50
81. Chevalier RL, Kim A, Thornhill BA et al. Recovery following relief of unilateral ureteral obstruction in the neonatal rat. *Kidney int.* 1999; 55(3): 793-807
82. Chan W, Krieg RJJr, Word K et al. Progression after release of obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16(3): 238-244

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ