

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

İNTRENSEK ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIKLARININ
PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN
ARAŞTIRILMASI VE KLİNİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oktay ISSİ
(Uzmanlık Tezi)

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Abdullah GEDİK

DİYARBAKIR-2010

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

İNTRENSEK ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIKLARININ
PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN
ARAŞTIRILMASI VE KLİNİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oktay ISSI
(Uzmanlık Tezi)

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Abdullah GEDİK

DIYARBAKIR-2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
▪ İÇİNDEKİLER	i
▪ KISALTMALAR	iii
▪ GİRİŞ VE AMAÇ	1
▪ GENEL BİLGİLER	2
2.1. ÜRETERİN ANATOMİSİ	2
2.2. ÜRETER KAN DOLAŞIMI	4
2.3. ÜRETERİN SİNİRLERİ	6
2.4. ANATOMİK KOMŞULUKLAR	6
2.5. ÜRETER KALİBRESİNİN NORMAL VARYASYONLARI	7
2.6. ÜRETER SEGMENTLERİ	7
2.7. ÜRETER FİZYOLOJİSİ	7
2.8. ÜRETER FONKSİYONUNDA SİNİR SİSTEMİNİN ROLÜ	8
2.9. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYON ANOMALİLERİ	10
2.9.1. Bulgular	11
2.9.2. Etiyoloji	11
2.9.3. İntrensek UPB Darlıkları	11
2.9.4. Ekstrensek UPB Darlıkları	14
2.9.5. Sekonder UPB Darlıkları	14
2.9.6. Birlikte bulunan anomaliler	15
2.9.7. Semptomlar	15
2.9.8. Tanı	16
2.9.10. Tedavi	17
2.10. CAJAL HÜCRELERİ	18
2.10.1 Tarihçesi	18
2.10.2. Fonksiyonu	19
2.10.3. Saptama Yöntemleri	20
2.11. KOLLAGEN	20
2.12. ELASTİN	20

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
▪ METERYAL – METOT	21
3.1. Olguların Seçilmesi	21
3.2. Radyolojik Değerlendirme	21
3.3. Patolojik Değerlendirme	22
3.4. İstatistiksel Analiz	23
▪ BULGULAR	24
▪ TARTIŞMA	35
▪ SONUÇ	38
▪ ÖZET	39
▪ KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

UPB.....	Uretero pelvik bileşke
UP.....	Uretero pelvik
UV.....	Uretero vezikal
VUR.....	Veziko üreteral reflü
İVP.....	İntravenöz pyelografi
CIH.....	Cajal'ın İnterstisyel Hücreleri

GİRİŞ VE AMAÇ

Üretero pelvik bileşke (UPB) obstrüksiyonu, renal pelvisten üretere doğru idrar akımında bir azalma olarak tanımlanabilir.

UPB obstrüksiyonunun gerçek sebebi; **emriyolojik** (1), **anatomik** (2), **fonksiyonel** (3) ve **histolojik** (4) açıdan araştırılmasına rağmen halen net değildir.

UPB’de daralma sıklıkla bulunur (5). Fakat bunun gelişim duraklaması sonucu yada üreterin tam olmayan rekanalisasyonu sonucu olup olmadığı henüz bilinmemektedir (1).

Murnaghan fonksiyonel tıkanıklığın UPB’deki kas demetlerin yapısındaki farklıktan kaynaklandığına bağlamıştır (4).

Hanna ve arkadaşları yaptıkları çalışmada UPB darlığı mevcut olan hastalarda hücreler arası ilişkinin bozulduğunu göstermişlerdir (6).

Bu çalışmadaki amacımız, kanıta dayalı tıp uygulamaları çerçevesinde intrensek UPB darlıklarının, altta yatan temel histopatolojik nedenlerini; bununla ilişkili olabilecek birçok parametreyi (kollagen, elastin, düz kas hücre yoğunluğu, kajal hücrelerini) bir arada çalışarak, birbirlerine oranlarını, azalış veya artış miktarlarını bulmak ve bunu cerrahi tedavi sonuçları ile ilişkilendirmektir.

GENEL BİLGİLER

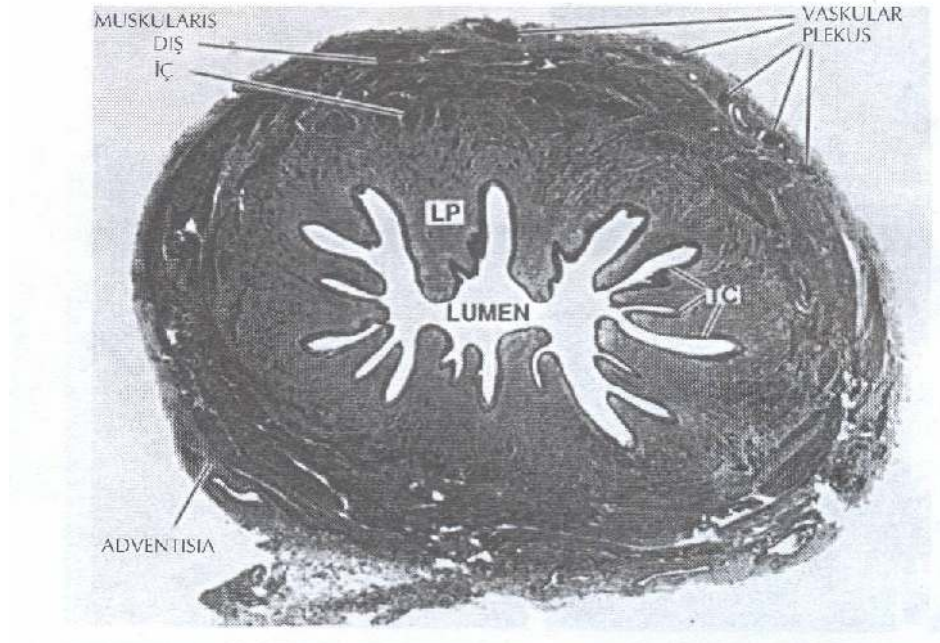
2.1. ÜRETERİN ANATOMİSİ

Her bir üreter, renal toplayıcı sistemin tübüller devamı olup, böbrekleri mesaneye bağlar. Erişkilerde üreter, 22-30 cm uzunluğundadır. Başlangıcı olan üreteropelvik bileşke normalde tam olarak tanımlanamaz. Üreter ve renal toplayıcı sistem papillaya kadar transisyonel epitelyumla döşelidir. Bu epitelin altında Lamina propia denilen bağ dokusu tabakası vardır. Bu iki tabaka üreter mukozasını oluşturur (7,8).

Üreter histolojik olarak 3 tabakadan oluşur:

1. Mukozal tabaka (üretelyum + lamina propia)
2. Musküler tabaka
3. Dış adventisyal tabaka (seroza)

Ürotelyum; transizyonel hücre epitelyuminden oluşur. Kontraksiyonda üreterin lümenini kapatan bir yıldız görünümünü alır (Resim 1). Lamina propia; üretelyum ile muskuler tabakayı ayırır, elastik ve kollagen lifleri içerir (9).



Resim 1 : Campbell Üroloji 8. baskı, 1. cilt sayfa 38'den alınmıştır.

İğsi yapıdaki düz kas hücreleri kaliksler ve böbrek pelvisinin dıştaki kas tabakasını oluşturur ve üreterin kas tabakası ile devam eder. Üreterin kas tabakalarının lifsel dağılımının tanımlanmasında çeşitli görüşler sunulmuştur. Klasik bilinen tanımda; içte longitudinal seyrederken, dışta ise sirküler ve oblik kas lifleri olarak ikiye ayrılır (9,10). Satani, üreterdeki düz kas liflerinin üst üreterde gelişigüzel olarak tüm yönlerde, alt üreter bölümünde ise içte longitudinal, dışta sirküler yayıldığını kaydetmiştir. Murnanghan tanımında kas demetlerinin proksimalde dış tabaka longitudinal yerleşmiş uzun bir spiral yön çizerek ortada sirküler bir yapı ve distalde longitudinal bir iç tabaka olarak sonlandığı belirtilmiştir. Tanango, üreteral kas demetlerinin helezonik yada spiral bir dağılım gösterdiğini vurgulamıştır. Gosling ve Dixon ise ayrılmış kas demetlerinin üreter boyunca spiral uzanımından ziyade birbiri içine giren kompleks bir ağ yaptığı ve mutlak bir longitudinal yada sirküler tabaka ayırım göstermediğini ifade etmiştir (9).

Üreteri ince bir tabaka halinde adventisya tabakası sarar. Bu tabakada üretral kan damarları ve lenfatikler yoğun plexuslar oluşturur (7).

Üreterlerin etrafı üretral sheat adı verilen yumuşak bir kılıfla sarılmıştır. Bu kılıf özel bir yapıya sahiptir. Üreteral sheat retroperitoneal bağ dokusunun intermediate stratum tabakası tarafında korunur, hemen peritonun arkasına uzanır ve peritona yapışık olarak seyreder. Proksimalde hem üreteral sheat hem de adventisya tabakası renal pelvisin bu katlara yapışık gelen yapıları ile devam eder. Distalde ise bu yapılar üreter alt uca yakın Waldeyer kılıfına karışırlar ve buradanda derin trigonu oluşturmak üzere mesane duvarına katılırlar. Kadınlarda ise üreteral sheat parametrium içinde vezikovajinal ve uterovajinal plexuslar ile yakın ilişkilidir. Uterus operasyonları sırasında üreter alt uç kesimini serbestlemek daha zor olduğu gibi bu bölge cerrahi travma açısından risk altındadır (8). Üreteral sheat'ın hasar gördüğü durumlarda, üreter komşu organlara yapışıklık gösterebilir ve buda fonksiyonel bir obstrüksiyona neden olabilir. Bu nedenle üreter kılıfı periüreteral neoplazmalar ve inflamatuvar olaylarda invazyona karşı bir bariyer oluşturur. Bu kılıfın bir özelliğide retroperitonda inflamasyon olsa bile peristaltik hareketin devamlılığının sağlanmasına neden olur (8).

Üreterosubperitoneal arterler, üreter ile periton arasında bulunur ve bunlar üreter ile peritona dallar verir. Üreteral dallar distale ve proksimale doğru seyrederken

adventisya tabakasına sekonder dal verirler. Bu arterial dallarda, üreterde pleksus oluşturur ve kas tabakasına penetran damarlar verirler. Bu nedenle üreter operasyonlarında iskemi görülme olasılığı düşüktür (8).

2.2. ÜRETER KAN DOLAŞIMI

Üreterin arteriyel kan dolaşımı çok zengindir ve boylu boyunca anastomozları vardır. Arteler, üretere girdikten sonra longitudinal olarak adventisya içinde seyreder ve yaygın anastomozlar yaparlar. Bu longitudinal arteriyel bağlantılar, üreter disseksiyonu adventisyayı soymadan yapıldığında, beslenme bozukluğuna yol açmadan disseksiyonun emniyetli yapılmasını sağlar (7).

Üreter duvarındaki arteriyel beslenmeyi periüreteral arter pleksusu ve subperitoneal arterler sağlar. Üreterin uzun bir segmenti disseke edileceği zaman üreter kılıfı içindeki damar turunkusunun korunması gerekir. Subperitoneal arterler, periüreteral dokuya ve aynı zamanda peritona dallar verirler. Küçük dalların kesilmesi ve peritondan üreterin ayrılması özellikle distal üreterde beslenmeyi tehlikeye sokabilir (8).

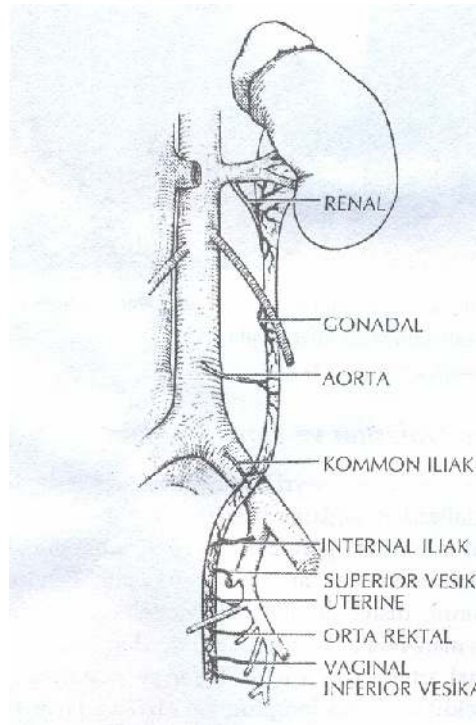
Abdominal üreteri besleyen arterler(7)

- 1- Renal Arter
- 2- Abdominal aorta
- 3- Common iliak arter
- 4- Gonadal arter

Pelvik üreteri besleyen arter

- 1- İnternal ilak arter
- 2- Süperior vezikal arter
- 3- Üterin arter
- 4- Middle rektal arter
- 5- İnferiör vezikal arter
- 6- Vajinal arter

Pelvik üreter arteris iliaka communis ve internal iliak arterin birçok dalından beslenir. İnferiör vezikal ve uterin arterler üreterleri en büyük pelvis dalları ile beslerler. Pelvik üreterin beslenmesi lateralden olur ve bundan dolayı pelvik üreter insize edilmelidir. Üreterin intramural damarları adventisyanın içinde seyrederekler. Hemen hemen % 75'inde damarlar longitudinal seyrederekler ve segmental üreteral damarlarla anastomoz yaparlar. Pelvik üreter çoğunlukla pleksiform damarlar ile beslenir ve iskemiye maruz kalma riski yüksek olduğundan üreteroüreterostomi için daha az uygundur (8,11).



Resim 2: Campbell Üroloji 8. baskı, 1.cilt sayfa 38'den alınmıştır.

Üreterlerin venöz ve lenfatik drenajı genellikle arteriyel dağılımına paraleldir. Üreteral lezyonların primer lenfatik drenajı lezyonun lokalizasyonuna göre değişir. Üst üreter ve renal pelvisin lenfatik drenajı ipsilateral böbreğin lenfatikleri ile birleşir. Pelviste ise distal üreterin lenfatikleri internal, eksternal ve common iliak lenf nodlarına drene olur. İnternal iliak ve iliaka communisin patolojik lenf nodu büyümelerinde üreter obstrüksiyonu olabilir (11).

2.3. ÜRETERİN SINIRLERİ

Üretere preganglionik sempatik sinirler T10-S2 spinal segmentlerden gelirken postganglionik sinirler üst üretere aortikorenal pleksus, orta üretere süperiör hipogastrik pleksus, distal üretere ise inferiör hipogastrik pleksusta lifler gelir. Parasempatikler sinir lifleri ise S2-S4'ten gelir. Bu sinirler üreter adventisiyadaki kollagen lifler içinde nonmiyelize bir biçimde sonlanırlar. Sinir gövdelerinin lokalizasyonu distal üreter boyu boyunca ve medialde seyrederek üreterovezikal bileşkeyi kaudal olarak sarar. Bu bölge cerrahilerinde ve üreterin mesaneye reimplantasyonuna yol açabileceğinden dikkat edilmesi gereken bir konudur. Otonom sinirlerin üreter fonksiyonuna etkisi net olarak bilinmemektedir (12,13).

Normal üreteral peristaltizmi için otonom sinir sisteminin uyarımına gerek yoktur. Minör kalikslerde bulunan düz kaslara yerleşen pacemaker bölgeleri vardır. Otonom sinir sistemi bu bölgeleri modüle eder. Böbrek, pelvis renalis ve üreterin ağrı lifleri sempatik sinirler seyrederek. Renal kapsülde toplayıcı sistemde yada üreterde oluşan distansiyon ilk olarak nosireseptörleri stimüle edebilir. Böbrek ve üreterdeki spinal segmentlerin sağladığı sempatik dağılım T8-L2 aracılığı ile direk organ ağrısı veya yansıyan ağrı oluşturur. Ağrı subcostal, ileohipogastrik, ileoinguinal ve genitofemoral sinirlerin dağılım alanlarında oluşur (7).

2.4. ANATOMİK KOMŞULUKLAR

Üreter retroperitoneal seyri boyunca arkada psoas kasıyla komşudur. Bifurkasyon düzeyinde ilak damarları çaprazlayarak pelvise girer. Nadiren, sağ üreter v. cava inferiör'u arkadan çaprazlar (retrokaval üreter).

Sağ üreter, önde terminal ileum, çekum, apendiks, çıkan kolon ve bunların mezenterleriyle, sol üreter, inen kolon, sigmoid ve mezenterleriyle komşuluk yapar.

Kadın pelvisinde üreterler, seviks ile çok yakın komşuluk yapar ve A. Uterinaları önden çaprazlar. Bu yakınlık histerektomi sırasında risk oluşturur.

Erkeklerde üreter mesaneye girmeden önce ductus deferensleri önden çaprazlar (10).

2.5. ÜRETER KALİBRESİNİN NORMAL VARYASYONLARI

Normal üreter seyri boyunca aynı kalibrede değildir. Üreter seyri boyunca 3 yerinde darlık bulunmaktadır.

Birincisi;

Üreteropelvik bileşkedir. Çapı 2 mm'dir. Birçok olguda, renal pelvisle proksimal üreterin genişlik farkından ötürü daha fazla daralmış sanılabilir. Bazı olgularda lokal olarak artmış üretral kas tonusu bu görünüme yol açabilir. Bu durum, normal üreterde, sabit bir darlık olmadıkça fizyolojik yada fonksiyonel olarak kabul edilebilir. Normalde üreteropelvik bileşke gerek retrograd gerekse antegrad yolla uygun ölçüde kateterler ya da endoskoplarla saptanamaz.

İkincisi;

Üreterin iliak damarların üretere ekstrensek basısı ve üreterin pelvise girerken yaptığı kıvrılmaya bağlıdır. Bu bölgede intrinsik bir kalibre değişikliği yoktur. Çapı 4 mm'dir

Üçüncüsü;

Üreterovezikal bileşkedir. En dar olanıdır. Çapı 1-5 mm'dir. Burada üreter lümeninde gerçek fizik bir sınırlama vardır (7).

2.6. ÜRETER SEGMENTLERİ

Üreter, cerrahi ve radyolojik tanımlarda sıklıkla segmentlere bölünür. Abdominal üreter; pelvis renalisten iliak damarlara kadar olan bölümü, pelvik üreter ise iliak damarlardan mesaneye kadar olan bölümü tanımlar.

Radyolojik tarifte ise 3 segmente bölünür; **üst** üreter; pelvis renalisten sakrumun üst kenarına kadar olan bölüm, **orta** üreter; sakrum alt kenarına kadar olan bölüm, **alt** üreter; sakrumdan mesaneye kadar olan bölümdür (7).

2.7. ÜRETER FİZYOLOJİSİ

Üreterlerin görevleri idrarın böbreklerden mesaneye taşınmasıdır. Normal şartlarda, üreteral peristaltizm üriner toplayıcı sistemin proksimal kısmında bulunan pacemaker noktalarından çıkan elektriksel aktivite sonucu oluşur. Oluşan elektrik sinyali distale doğru iletilirken peristaltizmin mekanik hareketine neden olur. Üreter kasılarak idrar bolusunun distale doğru iletilmesi gerçekleşir (14,15).

İdrar ile dolmaya başlayan renal pelvis içinde basıncın artmasıyla idrar, içi boş ve lümeni kapalı durumda bulunan üreter üst bölümüne atılır. Bu andan itibaren üreter içi basınç artmaya başlar. Üreteropelvik bileşke kapalı olduğundan üreter içi basınç böbreğe yansımaz. Üreterin en üst bölümünden başlayan kontraksiyon dalgası önüne kattığı idrarı bir alt üreter segmentine iletir. İdrarın etkili bir biçiminde ilerletilebilmesi için kontraksiyon dalgasının tüm üreter etrafını sarması gerekir. İsrabat halindeki üreter içi basınç 0-5 cmsu kadardır. Kontraksiyon esnasında bu basınç 20–80 cmsu arasında değişir. Kontraksiyon sayısı dakikada 2–8 kadardır (16).

Üreterin belirli bir zamandaki taşıyabileceği maksimal idrar miktarı bellidir. Normal akım hızlarında üreterde taşınan idrar miktarı üreterin maksimum taşıma miktarından çok daha azdır. Standart perfüzyon çalışmalarında olduğu gibi (whitaker) akım hızının aşırı arttığı durumlarda, üreter duvarı çökmez ve bolus tarzı ileti yerine devamlı bir idrar akımı sağlanır. Artan idrar akımıyla birlikte üreterin ilk cevabı peristaltik hareketini artırması ile olur. Maksimal sıklığa ulaştığında, idrar taşınmasındaki artış idrar yükünün hacminin artırılması ile sağlanır (15,17).

Üreterdeki obstrüksiyon, toplayıcı sistemde idrar birikmesiyle başlangıçta intralüminal israhat basıncı artışına ve ardından üreterin boyu ve eninde uzama yaparak hacimsel genişlemeye yol açar. Bu artış intraluminal basınç ve idrar hacmiyle doğru orantılıdır. Zamanla üreterdeki peristaltik kasılmalar kaybolur, üreter duvarı kapanmaz hale gelir ve idrar taşınması sadece böbrekten itibaren oluşan hidrostatik basınç ile olur. Obstrüksiyonun ilk saatlerinde üreter hacminde değişiklik olmadan intraluminal basınç maksimuma çıktıktan sonra belli bir seviyeye inerek devam eder. Bu durum böbrek içinde hemodinamik değişiklikleri başlatır (kan akımında, klirenste ve tübüler ekstreksiyonda azalma, böbrek içi venöz lenfatik emilim mekanizması). 2 hafta süresince oluşan obstrüksiyon üreterin genişlemesine yol açarak kasılabilirliğini artıran yapısal değişikliklere uğrar (18).

2.8. ÜRETER FONKSİYONUNDA SİNİR SİSTEMİNİN ROLÜ

Üreter, diğer düz kas hücrelerinden farklı olarak ayrılmış tarzda noromusküler bileşke olmaksızın ‘syncytial’ tipte hücreler içerir. Peristaltizm böbrek transplantasyonu ve denervasyonu sonrasında devam etmesi, bir üreter segmentinin ters çevrilmesi halinde bile antegrad peristaltizmin görülmesi, üreter peristaltizmin

sinir inervasyonu olmaksızın devam olabileceğini göstermektedir. Üreteral peristaltizm için sağlam bir inervasyon gerekmediğini gösteren çalışmalar vardır. Nöral zehir olan tetrodoxin ile ne pacemaker aktivitesinin nede peristaltizm iletilmesinin etkilenmediği gösterilmiştir. Bununla birlikte otonomik ilaçlar, üreterden geçen idrar miktarını, peristaltik sıklığını ve bolus hacmini değiştirerek etkili olabilmektedir (19).

Önceden yapılan çalışmalarda otonom sinir sisteminin üreter peristaltizminde kontrol edici rol oynadığı düşünülmüştür. Son zamanlarda ise üreter kas tabakasında oldukça yaygın, farklı sinir liflerinin ve immun reaktif nörotransmitterlerin gösterilmesi otonom sinir sisteminin üreterdeki rolünün yeniden ele alınması ihtiyacını göstermektedir (20,21).

Üreterde alfa ve beta adrenerjik reseptörler gösterilmiştir. Adrenerjik alfa reseptörlerinin uyarıcı, beta reseptörlerinin ise inhibitör etki ettiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (22). Sempatik sinir sistemi üreter aktivitesini düzenler. Elektiksel alan uyarısına karşı üreter ve renal kaliklerde katekolaminerjik nöronlardan katekolamin salınımının olması sempatik sistemin düzenleyici etkisini göstermektedir (23). Üreterde adrenerjik reseptör mekanizması adenil siklaz aktivitesi ilede gösterilmiştir. Tavşan üreterinde alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin rezerpin ile bloke edilmesi ile ortamdaki katekolaminler tükedildikten sonra intraluminal basınç uygulanan üreterde meydana gelen deformasyon derecesinin, rezerpin ile bloke edildiğinde aynı seviyede verilen intraluminal basıncın yol açtığı deformasyondan daha fazla olduğu gösterildi. Ayrıca, yüksek yoğunlukta ve sıklıkta ve kısa süre atımlı elektiriksel uyarısıyla, üreter duvarı ve böbrek kaliklerinde muhtemelen intrensek sinir dokusundan katekolaminlerin salındığı gösterilmiştir (24).

Üreterde, parasempatik sistemin rolü tam olarak bilinmesede muskarinik kolinerjik reseptörler ve asetilkolinesteraz pozitif sinir lifleri ve hücreleri gösterilmiştir (23). Kolinerjik agonistlerin üreteral ve böbrek pelvis kontraktilesi üzerine direk ve indirek katekolamin salınımına sebebiyet vermek suretiyle kasılma sıklığı ve gücünü artırdıklarını düşündüren veriler mevcuttur (22).

Peristaltizm kontrol edilmesinde sinir sistemin rolü insan üreterinde serozal sinirlerin varlığı (25,26) ve immunohistokimyasal olarak insan ve domuz üreterinde kas ve seroza tabakasının altında sinirlerin ve sinir hücrelerinin gösterilmesiyle

ispatlanmıştır (27). Laszlo ve arkadaşları, insan üst üriner sisteminde birbirleriyle bağlantılı iki adet sinir ağı ya da pleksusların olduğunu ortaya koymuşlardır(28) Birincisi ve daha belirgin olanı lamina propia ve tunika muskularis arasındaki submukozada, ikinci sinir ağı ise düz kas lifleri arasında yerleşmiş bulundu. Üreter duvarında bu iki sinir ağı arasında sık bağlantıların olduğu ifade edildi (25,28,29,30). İnsanda alt bölüm üst üretere göre daha yoğun bir inervasyona sahiptir (31).

Üreter ayrıca kapsaisin (taşikinler, substans P, norokin A –NKA- , kalsitonin gen ilişkili peptit-CGRP-) duyarlı primer afferent sinir dolaşımına sahiptir (9). Taşikinler, P maddesi, norokin A ve noropeptit K üreteral periltaltizmde uyarıcı etki yaparken, bu sinirlerden salınan CGRP inhibitör etkiye sahiptir. Taşikinlerin uyarıcı etkileri üreter ve pelvisteki NK2 resettör uyarılmasını gerektirir. CGRP nin inhibitör etkisi cAMP artışı ile ilişkilidir. CGRP nin etkileri ise üreterde pelvise göre daha baskındır. Taşikinler ve CGRP aynı sinirlerde lokalizedir. Noropeptit Y (NPY), Vazoaktif intestinal polipeptit (VİP) gibi peptiderjik noronlar üreterde mevcuttur. NPY, norepinefrinin gösterdiği kontraksiyon cevabını artırır, VİP ise periltastik sıklığı amplitüyü azaltır. Üreterin değişik alanlarda farklı inervasyonlar mevcuttur. Üreter alt bölümdeki inervasyon üst bölüme göre daha yoğundur. Afferent inervasyon en yoğun proksimaldedir ve distale doğru azalır. Tainio ve arkadaşları, intrensek UBP obstrüksiyonda yoğun bir noropeptit Y ve VİP inervasyonu olduğunu gösterdi. Noropeptit Y ve VBİP muskuler tabaka içinde bir ağ oluşturmaktadır (32,33,34,35).

2.9. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYON ANOMALİLERİ

Obstrüksiyonu ölçmek ve tanımlamak için kullanılan yöntemlerin yetersizliğinden hidronefrotik böbreğin obstükte olup olmadığı halen tartışmalıdır. Üreteropelvik bileşke (UPB) obstrüksiyonu, renal pelvisten üretere doğru idrar akımında bir azalma olarak tanımlanabilir. Düzeltilmediğinde ise progressif renal hasara yol açar (Whittaker,1975; Koff ve ark. , 1986; Koff, 1990). Obstrüksiyona, böbreğin yanıtı uygun idrar akımını sağlamaya yönelik renal pelvik hipertrofi gelişimidir. Sonuç olarak, irreversibl renal hasara yol açan renal pelvis değişiklikleri ve basınçla indüklenen hasar görülür.

2.9.1.Bulgular:

UPB darlığı konjenital hidronefrozun en yaygın sebebidir. Tüm yaş gruplarında görülebilir. Erkeklerde kızlardan daha sık görülür. Yeni doğan döneminde erkek kız oranı 2'den fazladır. Sol taraf lezyonlar neonatal dönemde daha sıktır (% 67). Bilateral UPB obstrüksiyon, olguların % 10-40'ında aynı zamanda ya da farklı zamanlarda görülebilir (36).

2.9.2. Etiyoloji:

İntrensek UPB darlığın gerçek sebebi hala net değildir. Embriyolojik, anatomik, fonksiyonel ve histolojik birçok çalışma yapılmıştır. UPB'de genellikle daralma vardır. Bunun sebebinin bir gelişim duraklaması ya da üreterin tam olmayan rekanalizasyonu sonucu olup olmadığı bilinmemektedir. Üreter gelişimi, mezonefrik duktustan dışarı doğru bir dal ortaya çıkmasıyla başlar. Programlanmış hücre ölümü yada apoptozis, enterik çıkıntının dallanması ve nefrogenezde rol oynarken, apoptozisin ileti yolunu oluşturan bazı inhibitörler üreteral tomurcuk uzamasını inhibe eder. Gelişimin bir evresinde üreteral lümen tıkanır ve daha sonra tekrar kanalize olur (37)

İntrauterin 5. haftada mezonefrik kanalda kloaka girdiği yerin yakınında oluşan çöküntüden üreter tomurcuğu oluşur. 6. Haftada solid kordon halindedir ve her iki yönde rekanalizasyon gelişir. UP ve UV bileşkede üreter tomurcuğunun geliştiği mezonefrik kanaldaki Chwalle membranının geç rezolusyonu bu iki bileşkedeki anomaliliğe neden olabilir (38).

UPB darlıkları; intrensek, ekstrensek ve sekonder olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır.

2.9.3. İntrensek UPB Darlıkları

İntrensek UPB darlıklarının etyolojisi yapılan birçok histopatolojik çalışmayla aydınlatılmaya çalışılmıştır. UPB'nin sirküler kas gelişimindeki duraksama ya da kas hücreleri arasında ve intersellüler alanlarda kollagen içeriği ve miktarındaki değişiklik sonucu olabilir. Sirküler kasların yerini anormal longitudinal kas bandları ve fibröz bandlar almıştır (37). Kas lifleri ve kas kontraksiyonlarının fonksiyonel bozukluğu ortaya çıkar ve etkinliği azalır. Üreterde primer obstrüktif megaüretere benzeyen aperiltastik kısa dar bir segment mevcuttur. Bu dar segmentin lümeni

genellikle kateterin geçişine izin verir fakat normal peristaltik idrar iletilmesinde obstrüksiyon ile karakterizedir (38).

UPB’de kas hücreleri arasında ve çevresinde kollagen lifleri ve bileşimlerinin değışiklikleri nedeniyle kas lifleri yaygın olarak ayrılmış ve zayıflamış olduğundan devamlılığı olmayan fonksiyonel kontraksiyonlara ve sonuçta yetersiz idrar geçişine neden olur (39). Kas mimarisinde intizamsızlık, düz kas miktarında azalma ve atrofi, düz kas hücreleri arasında ve submukozada artmış kollagen miktarı, sinirsel yapılar ve inervasyonda azalma ya da bozukluk gibi patolojik durumlar gösterilmiştir (40).

Murakuma ve arkadaşları, az sayıda fakat seçilmiş olgularda normal ve obstruksiyonlu UPB segmentlerinin elektron mikroskobunda yaptıkları kollajen çalışmasında, normal UPB kas tabakasında düz kas demetlerinin membranöz yapıda kollajen fibrilleri ile kaplanmış olduğunu, interfasiküler kollajen demetlerinin (dalgalı, birbiriyle paralel seyreden) bu membranöz yapılardan doğduğunu ve kas demetleriyle birleştğini belirttiler. Bir kas demeti içinde ise daha zayıf yapıda ve bir kılıf oluşturarak düz kas hücreleri kuşatan kolajen fibrilleri mevcuttu. İntrensek UPB obstruksiyon segmentinde interfasiküler kollajen lifleri düzensiz biçimde yoğun ve rijit birikim gösterdi. Kollajen lif kılıfları normal UPB’ye göre daha yoğun ve kalındı. Bu yüzden düz kas hücre boşluğu daha küçük, hücreler arası mesafe ise daha genişti. Kas demetlerini kuşatan bu kollajen membranların mekanik kuvvetlere karşı düz kas hücrelerini koruyabileceği ve kas kontraksiyon oluşumlarının birlikteliğini sağlayarak tek yönlü etkin kontraksiyonları oluşturacak olan düz kas mimarisini ortaya çıkarabileceği ifade edildi. Ayrıca sinir lifleri ve schwan hücrelerin kas hücrelerine paralel yayıldığı gösterildi (40).

Kollajen liflerin düz kas hücreleri tarafından üretildiği sanılmaktadır. Hücreler arası mesafedeki anormal kollajen birikimi, düz kas hücrelerin ürettiği kollajende bozulma olduğunu düşündürmektedir (40).

Pinter ve arkadaşları (36), UPB obstruksiyon segmentlerinde görülen histopatolojik değişiklikleri derecelendirerek 5 gruba ayırmıştır:

Grup 1: normal UPB

Grup 2: UPB lümeni kısmen komprese olmuş. UPB’de sirküler ve longitudinal kas lifleri kolaylıkla tanınır. Sadece kısmi kollajen birikimi var, UPB proksimalinde hafif musküler hipertrofi görülüyor.

Grup 3: UPB lümeni daralmış ve komprese olmuş. Sirküler ve longitudinal kas lifleri fark edilebiliyor. Submukozada kollajen birikimi, böbrek pelvisi ve UPB proksimalinde de belirgin kas hipertrofisi var.

Grup 4: UPB duvarının aşırı kalınlaşmasıyla lümen daralmış. Kollajen birikiminin görüldüğü belirgin düz kas atrofisi görülüyor. UPB komşuluğundaki pelvis duvarında kolaylıkla fark edilen düz kas hipertrofisi mevcut.

Grup 5: Pratik olarak lümeni olmayan ve duvarı aşırı derece kalınlaşmış UPB mevcut. UPB duvarını infiltre eden kollajen birikimleri arasında yalnızca komprese olmuş düz kaslar görülebiliyor. Bileşke proksimalindeki pelvis duvarı ileri derece düz kas hipertrofisiyle kalınlaşmış.

UPB obstruksiyonunda böbrek pelvisinde artmış kas ve kollajen birikimini yansıtan “transforming growth factor-b (TGF-b)” ekspresyonu gösterilmiştir (41). 1 yaşından küçük UPB darlığı olan infantlarda, aynı yaş grubundan normal infantlarla karşılaştırıldığında, lamina muskularis ve iç longitudinal kas bantlarında önemli bir artış saptanmıştır (42). İntrensek UPB darlıklarının diğer sebepleri; valvüler mukozal kıvrımlar, persistan fetal kıvrımlar ve üst üreteral polipleri içine alır. Fetüs üst üreterindeki konjenital uzun kıvrımlar, fetal gelişimin 4. ayından sonra görülen en sık bulgudur ve yeni doğan dönemine kadar sebat edebilir. Bu kıvrımlar üreter gerildiğinde yada distorsiyone olduğunda düzleşmeyen mukozal kalıntılardır. Epitelyal kıvrımlar gestasyonun erken döneminde üreterin uzunluğu artarken çocuk bedeninin büyümesiyle olan uyumsuzluğa sekonder görülür (37).

Östling, sıklıkla kontralateral UPB obstruksiyonu olan bebeklerde görülen bu kıvrımları tanımlayarak UPB darlığının prokürseri olarak düşündü. Bu görüş günümüzde geliştirilmiş ve Östling kıvrımlarının obstruktif olmayan ve kişinin lineer büyümesiyle kaybolan kıvrımlar olduğu kaybolmuştur. Bunlar büyük çocuk ve erişkinde nadir görülmektedir. Bununla birlikte, kas içeren ve UPB’de yüksek

insersiyonlu valvüler yapı gösteren persistan fetal kıvrımlar obstruktif hale gelebilir. Bu tip obstruksiyon bazen kıvrımların diseksiyonuyla serbestleştirilebilir ama valv içeren üreteral parça çıkarılmalıdır (42).

2.9.4. Ekstresek UPB Darlıkları

Aberran, aksesuar ya da erken dallanma yapan bir alt pol damarı ekstresek UPB darlıklarının en sık nedenidir. Bu damarlar UPB ya da proksimal üreterin önünden geçer ve mekanik obstruksiyona yol açar. UPB obstruksiyonları içinde görülme sıklığı % 15 ile % 52 arasında değişmektedir (43). Van Cangh olguların % 39 unda damar çaprazı tespit etmiştir (44).

Aberran damarların obstruksiyon sebebi olduğu yada bunların intrensek UPB darlıklarına eşlik eden bir durum olduğu net değildir. Van Cangh, anjiyografide saptamış olduğu bu damar çarprazlarının anomali olmayıp çoğunun segmenter damar olduğunu ve obstruksiyon sebebi olmadığını ifade ederek, önceden var olan obstruksiyon nedeniyle pelvisin dilate olması ve damar üzerinden balonlaşmasıyla obstruksiyona katkıda bulunmuş olabileceğini söylemiştir (44). Sampaio, 546 kadavra böbreğinde yapmış olduğu çalışmada % 65 olguda renal arter ve venin UPB ile yakın komşuluğunu ortaya koymuş ve ayrıca bunların % 45'inde normal inferior segmental arterin UPB'ye yakın komşuluğuna rağmen bir basınç oluşturmadığını ifade etmiştir (45).

Böbreğin alt polünde aberran aksesuar bir renal arterin üreterin önünde seyretmesi, üreterin hem UPB hemde damarı çarprazladığı noktada açılanmasına ve aberran damarın önden basmasıyla pelvisin dolarak öne balonlaşmasına neden olmaktadır. Üreterin kıvrımlaştığı UPB ve damarı çarprazladığı bu iki alanda obstruksiyon görülür. Üreter yapışıklıklardan ve damardan ayrıldığında, bu noktalara ait striktür yada fibrozise ait bulgulara ratlanmamıştır. Bununla birlikte zaman içinde bu alanlar iskemik, fibrotik ve sonuç olarak stenotik olabilir (43).

2.9.5. Sekonder UPB Darlıkları

UPB obstruksiyonu, eş zamanlı ciddi vezikoüreteral reflü ile birlikte görülebilir. Bu durum olguların % 10'unda görülür. Üreterde, reflü nedeniyle görülen uzama ve tortüöz şekil alma gibi değişikliklerin yanında UPB'de kingleşme ve ciddi dejenerasyon görülebilir. Böyle bir durumda problem ilk önce vezikoüreteral reflü olarak düşünülse de öncelik obstruktif lezyonun düzeltilmesidir. UPB'de benign

tümörler, fibroeptelyal polipler, kistler, ürotelyal malignensiler, taş, postinflamatuvar ya da postoperatif skar dokuları da sekonder UPB darlık sebebi olabilir (46).

2.9.6. Birlikte bulunan anomaliler

Konjenital böbrek malformasyonları sıklıkla UPB darlıkları ile birlikte dir. Kontralateral böbrekte UPB darlığı en sık görülen anomalidir ve % 10–40 olguda görülür. Böbrek displazisi ve multikistik displastik böbrek, ikinci en sık görülen durumdur. Çocukların % 5’inde böbrek agenezisi bildirilmiştir. UPB darlığı duplike toplayıcı sistemin yada atnalı veya ektopik böbreğin hem üst hemde alt yarısında olabilir. VUR etkilenen çocukların % 40’ında bulunabilir. Reflünün derecesi genelde düşüktür ve üst üriner sistem obstruksiyonuna yol açmaz ve spontan rezolusyonla uğrar. Ciddi VUR varlığında UPB üzerine derin etkileri olabilir. Diğer organ sistem anomalilerinde genelde kalıtım faktörü yoktur. UPB obstruksiyonu VATER (vertebral defekt, imperfore anüs, trakeoözofagial fistül, radial ve renal displazi) sendromlu çocukların % 21’inde bildirilmiştir (43). Ander ve arkadaşları, pyeloplasti yapılan 60 olguda eşlik eden ürogenital sistem anomalilerinin en sık rastlanana % 11.4 ile vezikoüreteral reflüdür (VUR) bulmuştur. Diğer anomaliler kriptorşidizm % 3,3, çift toplayıcı sistem % 3,3, soliter böbrek % 1,7, VATER sendromu 1,7, kontrateral renal disgenezi % 1,7, posterior üretral valv %1,7, multikistik renal hastalık % 1,7, bilateral üreteropelvik bileşke darlığı % 1.7 olarak bulunmuştur (47). UPB darlıklarında taş görülme oranı % 16-20 olmakla beraber bunların çoğu UPB’de değildir (48). Park ve arkadaşları, pyeloplasti yapılan 151 olguda; % 75 intrinsek darlık, % 11 damar çaprazı, % 6.25 insersiyon anomalisi ve % 2.7 fibröz bant anomalisine rastladılar (49).

2.9.7. Semptomlar

İnfantların çoğu asemptomatiktir. Çocuklarda ise çoğunlukla semptomlar nedeniyle tanı konur. Günümüzde prenatal ultrasonografinin yaygınlaşmasıyla UPB darlıklarının tanısı intra uterin dönemde bile kolaylıkla konulabilmektedir. Bununla birlikte birçok olguda tanı nedeniyle gereksiz takip ve tedavi alternatiflerin uygulanmasına yol açmaktadır. Çünkü hidronefroz, % 50 olguda spontan çözülmektedir. Bu durum UPB obstruksiyonların değerlendirilmesindeki yaklaşımları değiştirmiştir. Bazen gelişme geriliği, beslenme güçlüğü, üriner sistem enfeksiyonuna sekonder sepsis, ağrı ya da nefrolitiazise bağlı hematüri sonucu tanı

alan infantlar olabilmektedir. Üriner sistem enfeksiyonu neonatal dönem sonrası etkilenen çocukların % 30'unda görülür. Daha büyük çocuklarda epizodik yan ağrı yada abdominal ağrı, intermitant obstruksiyonlara bağlı bazen bulantı ve kusma gibi belirgin semptomlar olabilir. Hematüri çocukların % 25'inde görülür. Küçük bir abdominal travma nedeniyle toplayıcı sistemin mukozal damarlarının rüptürü yada hasarı sonucuyla oluşur. Genç erişkinde diürez sürecinde olan epizodik ağrı sık görülür. Nadiren hipertansiyon ile karşımıza çıkabilir(50).

2.9.8.Tanı

Postnatal USG görüntüleme, ilk 3 gün içinde genelde hidronefrozun değerlendirilmesinde yanlış sonuçlar verdiğinden, rölatif oligürinin düzelmesi amacıyla 3. güne kadar ertelenir. Fetal ve neonatal böbrek, medüller bölge ve pyramislerin sonolusent görünümü nedeniyle ultrasonda hidronefrotik görülebilir. Bu durum 3. ayda oluşan parankimal maturasyondan sonra kaybolma eğilimindedir. Yeni doğan böbreği önemli büyüme ve gelişmeye uğrar. Obstruksiyonun devam etmesi sadece fonksiyonel değişikliğe yol açmakla kalmaz, aynı zamanda böbreğin fonksiyonel potansiyelini de bozar (50). %100 tanı koyduran ve tedavi gereğini ortaya koyan yöntem yoktur. Ultrasonografi, hidronefrozun değerlendirilmesinde standart metottur. Böbrek pelvisin anteroposterior çapı (pelvis boyutu) obstruksiyon ile ilişkilendirilebilir (50). USG'nun tanısal doğruluğunu artırmak için böbrek parankim/pelvikalisiyel bölge oranı ölçülmeli ve konvansiyonel diüretik renogram ile karşılaştırılmalıdır. Oran 1,6'dan küçükse obstruktif bir süreçle koreledir ve cerrahi gerektirir. Oran 1,6'dan büyük olduğunda ise güvenle izlenebilir (51). Obstruksiyonlu böbreğin tüm fonksiyonlarında bir azalma olmamakla beraber kontralateral taraf boyutlarında bir artış olur (50).

İnfantların % 13-42'sinde vezikoüreteral reflü görüldüğünden bunu ekarte etmek için voiding sistoüretrogram ya da nükleer voiding sistoüretrogram çalışmaları yapılmıştır (52). İntravenöz ürografi geçmişte UPB obstruksiyonunu tanımlamada kullanılan primer radyolojik çalışmaydı. Ayrıntılı böbrek fonksiyonları ve separe klirensi göstermede daha faydalı bilgiler verdiğinden radyonüklid renografi yöntemi intravenöz ürografinin yerini almaktadır. Diüretik renografide, tubuler ekskresyonla atılan ^{99m}Tc-MAG3 (daha güvenilir) ve filtrasyonla atılan ^{99m}Tc-DTPA (indirekt ölçüm) radyofarmokimyasallar kullanılır. Böbreklerin fonksiyon yüzdesini ölçmek

için injeksiyon sonrası 1–2,5 dakika arasında renal parankim aktivitesi ölçülür (%45-55). Pelviste maksimum aktivitenin toplandığı anda furosemid injeksiyonu (F +20 protokolü) yapılır. $T \frac{1}{2} < 10$ daika ise obstruksiyon olasılığı çok düşüktür. $T \frac{1}{2} > 20$ olması ker zaman obstruksiyonu göstermez. Separe böbrek foksiyonları önemlidir. Unilateral hidronefrozu olgularda % 30-40'dan az olması onarım gereğini düşündürür. Takipler sırasında % 10'dan fazla azalma da onarım gerektirir. Manyetik rezonans görüntüleme, renal kan akımı, anatomi ve üriner atılımı değerlendirmede eşsiz avantajlara sahiptir. Hem perfüzyon hem de fonksiyon hakkında bilgiler verir (53). MR ürografi tanı için kullanılabilecek alternatif bir teknik olabilir (53).

Basınç-akım çalışmaları ile obstruksiyon gösterilebilir. Whitaker testi; böbreğin intrapelvik basıncının ölçümü amacıyla böbrek pelvisi ve mesaneye kateter yerleştirilmesi ve böbreğe 10 ml/sn oranında sıvı infüzyonunu içermektedir. Böbrek pelvik basıncı 14 cmH₂O'dan büyük tüm hastalarda basınç-akım çalışmaları obstruksiyonu gösterir (54).

2.9.10. Tedavi

UPB darlıklarının cerrahi tedavisinin zamanı tartışma konusu olmuştur (47,55). Semptomatik ise cerrahi kararı kolaylıkla verilebilir (ağrı, infeksiyon, taş oluşumu, hematüri). Asemptomatik obstruksiyonlarda ise obstruksiyonun şiddeti, fonksiyon kaybının başlaması ya da derecesine göre karar verilebilir. Ureteropelvik bileşke darlığı, açık, endoürolojik veya laparoskopik cerrahi yöntemler ile tedavi edilebilir. Endoürolojik cerrahide, perkütan endopiyelotomi, koterli balon endopyelotomi, üreteroskopik endopyelotomi veya laparoskopik pyeloplasti teknikleri kullanılabılır (56). Her cerrahi tekniğin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Açık cerrahi teknikler 3 grupta sınıflandırılır: Flep tip, insizyonel-intübe tip ve dismembered tip. Anderson- Hynes dismembered pyeloplasti UPB onarımı için en sık uygulanan açık cerrahi tekniktir. Dismembered pyeloplasti, bir kısım cerrahlar tarafından pelvis ve üreter arasındaki nöral devamlılığı ortadan kaldırdığı için tartışma konusu olmuştur. Fakat son çalışmalar idrarın bolusunun peristaltik stimulus ile olduğunu göstermiştir. Yapılan enjeksiyon çalışmaları böbrek pelvisindeki kan damarlarının dallanmasının dismembered olsa bile uygun iyileşmeyi sağlayacağını göstermiştir. Dismembered pyeloplasti ameliyatının genel kabul görmesinin avantajları şunlardır: 1. Anormal damarların korunmasını da içeren geniş

uygulanabilirlik. 2. Patolojik UPB'nin eksizyonu ve uygun repozisyonu. 3. Başarılı redüksiyon pyeloplasti (57). Dismembered pyeloplasti ameliyatıyla cerrahi başarı oranı % 93–100 arasında gösterilmektedir (58).

2.10. CAJAL HÜCRELERİ

2.10.1 Tarihçesi

İspanyol bilim adamı Ramon Y. Cajal, ilk olarak 1893 yılında Cajal'ın interstisyel hücrelerini barsakta primitif nöron hücreleri olarak tanımlamış, daha sonra da bu hücrelerin sinirler ve barsak düz kas hücreleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (59,60). İmaizumi ve Hama 1969 yılında kuşların taşılığında, Stach 1972 yılında sıçan kolonunda, Duchon ve arkadaşları 1973 yılında köpek ince barsağında, Yamamoto 1977 yılında fare ve yarasaların ince barsağında ve Fausson-Pellegrini 1977 yılında insan midesinde ve distal özefagus sfinkterinde, Cajal hücrelerinin varlığını göstermişlerdir (61,62). Roman ve arkadaşları 1975 yılında kedi özefagusunda sinir lifleri ile Cajal hücreleri arasında yakın ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir (63). 1982 yılında Thuneberg ve Rumessen sıçan ince barsaklarında, myenterik pleksusu alanında Cajal'ın İnterstisyel Hücreleri (CIH) göstermiş, ince barsak duvarındaki variköz sinir uçları ile Cajal hücreleri arasında bağlantılar tanımlamıştır. Ohkawa 1983 yılında kobay prostatında spontan elektriksel aktivite olduğunu göstermişlerdir (64). Daha sonra 2002 yılında Exintaris ve arkadaşları kobay prostattında düz kas stroması ile glandüler tabaka arasında c-kit immünoreaktif hücrelerin olduğunu, bu hücrelerin prostat düz kası ve akson demetleriyle yakın ilişkide olduğunu, yavaş dalgalı spontan elektriksel aktivitenin tetikleyici pacemaker'ı olabileceğini ve glandüler sekresyonun asiner hücrelerden prostatın major ve minor kanallarına ve buradan da üretraya transportundan sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir (65). Benzer tetikleyici pacemaker hücreler tavşan üretrasında da gösterilmiştir (66). Mc. Closkey ve Gurney 2002 yılında kobay mesanesinde düz kas demetleri sınırında paralel olarak uzanan, sinir hücreleri ile yakın ilişkili, kolinerjik stimulasyona cevap olarak veya spontan olarak Ca^{+2} dalgalarını ateşleyerek sinyallerin sinir hücrelerinden düz kas hücrelerine iletiminde rol oynayan Cajal hücrelerinin varlığını saptamışlardır (67). Turunç ve arkadaşlarının 2003 yılında sıçanlarda yaptığı çalışmada, obstrüksiyon sonrasında vaz deferensin

submukozal ve musküler tabakalarındaki Cajal hücresi sayılarında üçüncü ayda azalma olduğunu saptamışlardır(68). Solari ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada, insan üreteropelvik bileşkesinde çok sayıda c-kit pozitif Cajal hücresi olduğu, bu hücrelerin üreter peristaltizmden sorumlu olduğu ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında sayılarının oldukça az veya hiç olmadığı tespit edilmiştir(69).

Son yıllarda patolojik ve immünohistokimyasal tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile birlikte üriner sistemde Cajal hücrelerinin lokalizasyonu, miktarı, fonksiyonu ve üriner sistem hastalıklarının patofizyolojisindeki yeri ile ilgili çalışmalar giderek artan sıklıkta yapılmaktadır.

2.10.2. Fonksiyonu

Yapılan çalışmalar sonucunda Cajal hücrelerinin gastrointestinal sistemde peristaltizmden sorumlu pacemaker hücreler oldukları, sinir hücreleri ve düz kas hücreleri arasında yer alarak nöromodülatör olarak görev yaptıkları bilinmektedir (70,71). Normal proksimal ince barsakta semiligid gastrik boşalmayı takiben yavaş dalga kontrollü peristaltizm meydana gelir, ancak Cajal hücresi olmayan W/W farelerde bu aktiviteye rastlanmaz (72). Hirschsprung's hastalığında, İnfantil Pylorik Stenoz gibi peristaltik hareketlerin bozulduğu hastalıklarda gastrointestinal sistemden alınan spesmenlerde Cajal hücrelerinin sayıca azaldığı gösterilmiştir (72,73). Ayrıca yapılan çalışmalar sonucunda kobay prostatında düz kas stroması ile glandüler tabaka arasında bulunan Cajal hücrelerinin prostat düz kası ve akson demetleriyle yakın ilişkide olduğu, yavaş dalgalı spontan elektriksel aktivitenin tetikleyici pacemakerı olabileceği ve glandüler sekresyonun asiner hücrelerden prostatın major ve minor kanallarına ve buradan da üretraya transportundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (74). Benzer tetikleyici pacemaker hücreler tavşan üretrasında da gösterilmiştir (66). Kobay mesanesinde düz kas demetleri sınırında paralel olarak uzanan Cajal hücrelerinin sinir hücreleri ile yakın ilişkili olduğu, kolinerjik stimulasyona cevap olarak veya spontan olarak Ca^{+2} dalgalarını ateşleyerek sinyallerin sinir hücrelerinden düz kas hücrelerine iletiminde rol oynadığı saptanmıştır (67). İnsan üreteropelvik bileşkesinde çok sayıda bulunan Cajal hücrelerinin üreter peristaltizmden sorumlu olduğu tespit edilmiştir.

2.10.3. Saptama Yöntemleri

C-kit (CD 117 reseptör proteini): CIH(Cajal'ın İnterstisyel Hücreleri)'lerin gösterilmesinde sıkça uygulanan bir yöntemdir. İlk olarak 1992 yılında Maeda ve arkadaşları tarafından c-kit antikoru yardımıyla Cajal hücreleri gösterilmiştir(89). Cajal hücrelerinin ayırıcı tanısında önemli olan düz kas hücreleri ve fibroblastlar c-kit negatiftir(82). C-kit Cajal hücrelerinin membranında bulunan bir reseptör proteindir. Bir büyüme faktör reseptörüdür ve aynı zamanda protoonkogendir. Eksternal ligant bağlayıcı komponent ve sitoplazmik tirozin kinaz komponentlerinden oluşmuştur

2.11 Kollagen

Bir fibröz protein ailesi olan kollagen çeşitli hücre tipleri tarafından üretilirse de esas olarak fibroblastlar(intersitisyel bağ dokusunda bulunan hücreler), kas hücreleri ve epitelyum hücreleri tarafından üretilir.

Birbirinden farklı en az 19 tip kollagen tanımlanmıştır. Tip 1, 2, 3 kollagenler, suda çözünmeyen şeritler yapmak üzere bir araya gelen lifler yaparlar.

Tip 3 (retiküler lifler) deri, kas, bazal laminada fazla bulunur (75).

2.12. Elastin

Elastin, düz kas hücreleri, endotel, kondrositler ve fibroblastların ekstrasellüler matriksine yerleşmiş elastik(esnek)liflerdeki ana proteinlerdir.

Elastik lifler dokunun genişleme ve büzüşmesini sağlamakta olup basınç değişikliklerine yanıt sağlar (75).

METERYAL – METOT

3.1. Olguların Seçilmesi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğine 2005–2008 yılları arasında yatırılarak cerrahi girişim yapılan, 66 olgunun UPB segmenti çalışmaya alındı. 66 olgu üç grup üzerinden değerlendirildi.

Grup 1; (n=10) Bu grupta pelvis ve üreteri normal böbrek tümörü, atrofik böbrek, böbrek tavması gibi nedenlerle yapılmış nefrektomi meteryallerinden elde edilmiş normal UPB segmentleri incelendi.

Grup 2; (n=4) Kronik taş obstrüksiyonuna maruz kalmış ve nefrektomi yapılmış hastaların UPB segmentleri incelendi.

Grup 3; (n=52) Bu gruba klinimizde dismembered pyeloplasti yapılan olgular dâhil edildi. Aberran damar basısı, yoğun periüreteral fibrosis gibi ekstrensek nedenlere bağlı darlık olguları çalışmaya alınmadı. İntrensek UPB darlık tanısı tüm olgularda preoperatif radyolojik olarak doğrulandı.

Bu sınıflandırmaya ilave olarak Grup 3'e dâhil edilmiş olan olgular yaş ve cerrahi girişimin başarısı kriterlerine görede ayrıca değerlendirilmiştir.

Yaş kriterine göre yapılan incelemede Grup 3'e dâhil olan 52 hasta 15 yaş altındaki olgular (n=10) ve 15 yaş üstündeki olgular (n:42) olarak iki gruba ayrıldı. Bu sınıflamayı yapmamızdaki amacımız pediatrik UPB darlığı olgularının patolojik incelemesinin ayrıca yapmaktır.

Cerrahi girişimin başarısı kriterine göre yapılan gruplandırmada; İntrensek UPB darlığı nedeniyle opere edilen hastalarda postoperatif dönemde yapılan radyolojik kontrollerde hidronefrozu devam eden hastalar cerrahi başarısız olarak kabul edildi. Cerrahi başarısız grubuna (n=5) dahil olan olguların UPB segmentleri cerrahi başarılı kabul edilen olguların (n=47) UPB segmentleri ile karşılaştırıldı.

3.2. Radyolojik Değerlendirme

İntrensek UPB darlığı nedeniyle dismembered pyeloplasti yapılan olgular postoperatif 3, 6, 12, 24. aylarda kontrole çağrıldı. Obstrüksiyon değerlendirilmesi USG, diüretikli dinamik böbrek sintigrafisi(DTPA) ve/veya intra venöz pyelografi (İVP) ile yapıldı.

Dismembered pyeloplasti yapılan 52 hastanın (grup 3) tümü postoperatif 3. ay ilk kontrollerine geldiler. Kontroller USG, DTPA ve/veya İVP ile yapıldı.

Postoperatif 3. ayda yapılan ilk kontrollerde yüksek basınçlı hidronefroz devam eden 5 olgu cerrahi başarısız olarak kabul edildi. Cerrahi sonrası 47 hastada (% 90.4) obstrüksiyonun düzeldiği görüldü. Cerrahi olarak başarısız hasta sayısı 5'ti (% 9.6). Takiplerinde, bu olguların 1 tanesine tekrar pyeloplasti uygulandı. 3 olguya Perkütan Endopyelotomi, 1 olguya nefrektomi uygulandı.

İlk kontrollerine gelen ve cerrahi olarak başarılı olduğu söylenen 8 kişi diğer kontrollerine telefonla ulaşıp çağrılmasına rağmen, bir daha kontrollerine gelmediler.

Ortalama takip süresi 14 aydı.

3.3. Patolojik Değerlendirme

Elde edilen tüm segmentler; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji laboratuvarında, histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntem ile boyanarak olarak incelendi.

Olguların, patoloji arşivindeki formalin tespitli parafin bloklarından, 4µm kalınlığında kesitler elde edildikten sonra hemotoksilen-eozin boyama ile ışık mikroskopi değerlendirmesi yapılmıştır. Submukozada retiküler liflerin (kollogen tip 3) durumu ve fibrozis varlığını araştırmak için de retikülin ve massontrikrom boyama yapıldı.

İmmünohistokimyasal Yöntem

Olguların seçilen parafin bloklarından 4µm kalınlığında pozitif yüklü lamlara alınan kesitler 62c°'de 40' bekletildi. 2x10' ksilen ve 3x 10' dereceli alkollerden geçirildi. Distile suyla yıkanıp antijen geri kazanım için, pH 6.0 sitrat buffer solüsyonunda mikrodalga fırında (800 watt) kademeli olarak, 4 x 5' şoklandı. Kesitler oda sıcaklığında 20' soğutuldu, Phosphate Buffered Saline (PBS) solüsyonunda 10' bekletildi. Dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizildi. 5' protein blok solüsyonu (Ultra V Blok) içinde bekletildi. Kesitler PBS ile yıkandı. Kesitler, katalog no; CME 296 AK (6,0ml), CD117/c-kit, Biocare Medical USA, ve katalog no; GTX29519 (500 µl), Elastin (BA-4) Genetex, Inc. USA antikorları ile 40' inkübe edildi. PBS ile yıkanıp, koenzim Value Primer Antibody Enhancer ile oda sıcaklığında 20' bekletildi. PBS solüsyonu ile yıkandı. Daha sonra Value HRP Polymer ile 30' karanlık ortamda muamele edildi. PBS ile yıkandı. AEC (3- Amino-9- Etilkarbazol) Single solüsyonunda 10' bekletildikten sonra distile su ile yıkandı.

Mayer's Hematoksilen ile 2' zıt boyanma yapıldı. Oda sıcaklığında kuruduktan sonra Aqueous mounting (Ultramount, Labvision) kapama maddesi ile kapatıldı. Preperatlar, ışık mikroskopunda değerlendirildi. CD117 için mukoza ve submukozadaki makrofajlar ve elastin için damar duvarı değerlendirildi

Değerlendirme;

Cd117 boyamada değerlendirme: Kas tabakası arasında 10 Büyük Büyütme Alanında(BBA) CD117 ile boyanan cahal hücreleri sayıldı.

10 BBA'da 0–1 sayıldı ise -

10 BBA'da 2–5 sayıldı ise +

10 BBA'da 5–10 sayıldı ise ++

10 BBA'da 11 ve üzeri sayıldı ise +++ olarak değerlendirildi.

Pozitif kontrol olarak mukoza ve submukozadaki makrofajlar değerlendirildi.

Elastinin değerlendirilmesinde; boyanma +, boyanma olmaması – olarak değerlendirildi.

Pozitif kontrol olarak için damar duvarı değerlendirildi.

Massontrikrom boyamada değerlendirme; submukozadaki fibrozise göre yapıldı. Massontrikromda kollogen, elastin ve diğer bağ dokuları mavi boyandığından elastinin ayrımı yapılamadı. Epitelyum altında mavi boyama var ise +, yok ise – olarak değerlendirildi.

Retikülin de submukozadaki liflerin kalınlığına göre + ve – olarak değerlendirildi. Küçük büyütmede retikülin lifleri seçiliyor ise +, seçilmiyor ise - olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm gruplara ait verilerin frekans değerleri ve ortalamaları hesaplandı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15,0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında Yates düzeltmeli khi-kare testi kullanıldı ve hipotezler çift yönlü olup, p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda veriler arasındaki farklılığın anlamlı olduğu sonucuna varıldı.

BULGULAR

Toplamda elde edilen 66 UPB segmenti, aşağıda genel özellikleri verilen gruplardan oluştu.

Grup 1'e dâhil edilmiş 10 olgunun yaş, nefrektomi tarafı ve cinsiyetine ait özellikler Tablo1'de verilmiştir.

Tablo 1: Grup 1'deki (normal UPB) nefrektomi olguların özellikleri

Operasyon	Olgu sayısı	Ortalama yaş	Taraf		Cinsiyet	
			Sağ	Sol	Erkek	Dişi
Tümör nedeniyle nefrektomi	2	47,5	1	1	2	0
Hypoplazi nedeniyle nefrektomi	7	36,4	3	4	3	4
Travma nedeniyle nefrektomi	1	25,0	1	0	1	0
TOPLAM	10	37,5	4	6	5	5

Grup 2'ye dâhil edilmiş 4 olgunun yaş, nefrektomi tarafı ve cinsiyetine ait özellikler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Grup 2'deki (kronik taş obstrüksiyonuna maruz UPB) nefrektomi Olgularının özellikleri

Operasyon	Olgu sayısı	Ortalama yaş	Taraf		Cinsiyet	
			Sağ	Sol	Erkek	Dişi
Kronik obstrüksiyon (Taş) nedeniyle nefrektomi	4	30,0	1	3	3	1

Grup 3'e dâhil edilmiş 52 olgunun yaş, opere edilen böbrek tarafı ve cinsiyetine ait özellikler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Grup 3 intrinsek UPB olguların özellikleri

Toplam olgu sayısı	52
Ortalama yaş	22,3 (1–42)
Erkek olgu sayısı (%)	25 (48,1)
Dişi olgu sayısı (%)	27 (51,9)
Sağ taraf olgu sayısı (%)	23 (44,2)
Sol taraf olgu sayısı (%)	29 (55,8)

Tablo 4'te görüldüğü üzere 3 grubun UPB segmentleri incelendi. İntrinsik UPB darlığı olan hasta segmentlerinde, normal gruplar ile karşılaştırıldığında Cajal hücrelerinde, Elastin, Kollagen tip 3 miktarında ve fibroziste istatistiksel olarak anlamlı patolojik bir artış veya azalış bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4: Her üç gruba ait immünohistokimyasal bulguların karşılaştırılması.

Yates düzeltilmeli Khi-kare analizi Grup 1 ve Grup 3 dikkate alınarak yapıldı.						
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	χ^2	p*
		n=10 (%)	n=4 (%)	n=52 (%)		
CD117	-	0 (0)	0 (0)	6 (11,5)	0.298	0.585
	+	7 (70,0)	2 (50,0)	28 (53,8)	0.354	0.552
	++	3 (30,0)	2 (50,0)	11 (21,2)	0.040	0.842
	+++	0 (0)	0 (0)	7 (13,5)	0.471	0.493
Elastin		2 (20,0)	0 (0)	8 (15,4)	<0.0001	1.0
Masontrikom (fibrozis)		2 (20,0)	3 (75,0)	15 (28,8)	0.035	0.851
Retikülin (kollogen tip 3)		2 (20,0)	0 (0)	8 (15,4)	<0.0001	1.0

Bu çalışmamızda 52 intrinsik UPB darlığı olan segmentler yaş grubuna göre incelendiğinde pediatrik yaş grubu ile yetişkin yaş grubuna ait UPB segmentleri arasında Cajal hücre, Elastin, Kollagen tip 3 miktarında ve fibroziste istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo5).

Tablo 5: Pediatrik UPB darlığı ile yetişkin yaş grubu UPB darlık segmentlerinin Patolojik olarak karşılaştırması

		15 yaş altı n=10 (%)	15 yaş üstü n=42 (%)	χ^2	p
CD117	-	1 (10,0)	5 (11,9)	<0.0001	1.0
	+	5 (50,0)	23 (54,8)	<0.0001	1.0
	++	3 (30,0)	8 (19,0)	0.110	0.740
	+++	1 (10,0)	6 (14,3)	<0.0001	1.0
Elastin		1 (10,0)	7 (16,7)	0.001	0.970
Masontrikom (fibrozis)		5 (50,0)	10 (23,8)	1.574	0.210
Retikülin (kollogen tip 3)		2 (20,0)	6 (14,3)	<0.0001	1.0

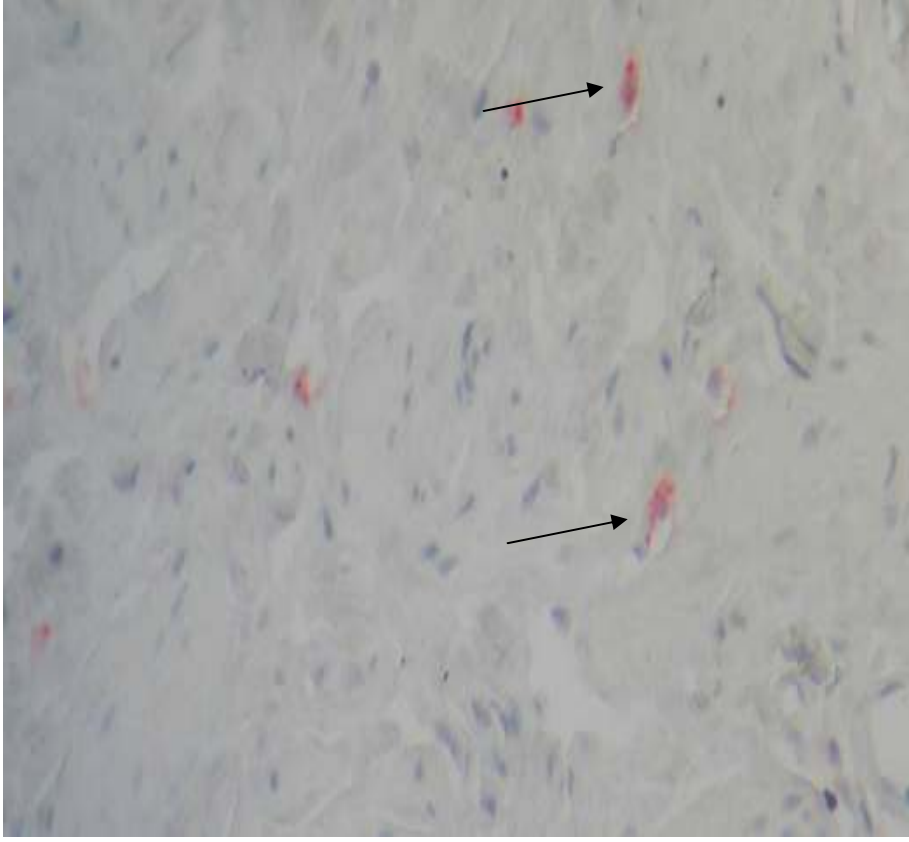
Dismembered pyeloplasti yapılan 52 hastanın postoperatif kontrollerinde 5 olgunun cerrahi olarak başarısız olduğu radyolojik incelemede ortaya konuldu.

Biz bu 5 cerrahi başarısız olgunun UPB segmentini, cerrahi başarılı 47 hasta ile karşılaştırdık. Cerrahi başarılı ve cerrahi başarısız grupları arasında yapılan incelemede Cajal hücre sayısında, Elastin, Kollagen tip 3 miktarında ve fibrozis’de anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Cerrahi başarısız ile cerrahi başarılı grubun karşılaştırılması

		Cerrahi başarılı n=47 (%)	Cerrahi başarısız n=5 (%)	χ^2	p
CD117	-	6 (12,8)	0 (0)	0.013	0.910
	+	24 (51,1)	4 (80)	0.581	0.446
	++	11 (23,4)	0 (0)	0.413	0.521
	+++	6 (12,8)	1 (20,0)	<0.0001	1.0
Elastin		8 (17,0)	0 (0)	0.123	0.726
Masontrikom (fibrozis)		13 (27,7)	2 (40,0)	0.004	0.952
Retikülin (kollogen tip 3)		6 (12,8)	2 (40,0)	0.908	0.341

1344

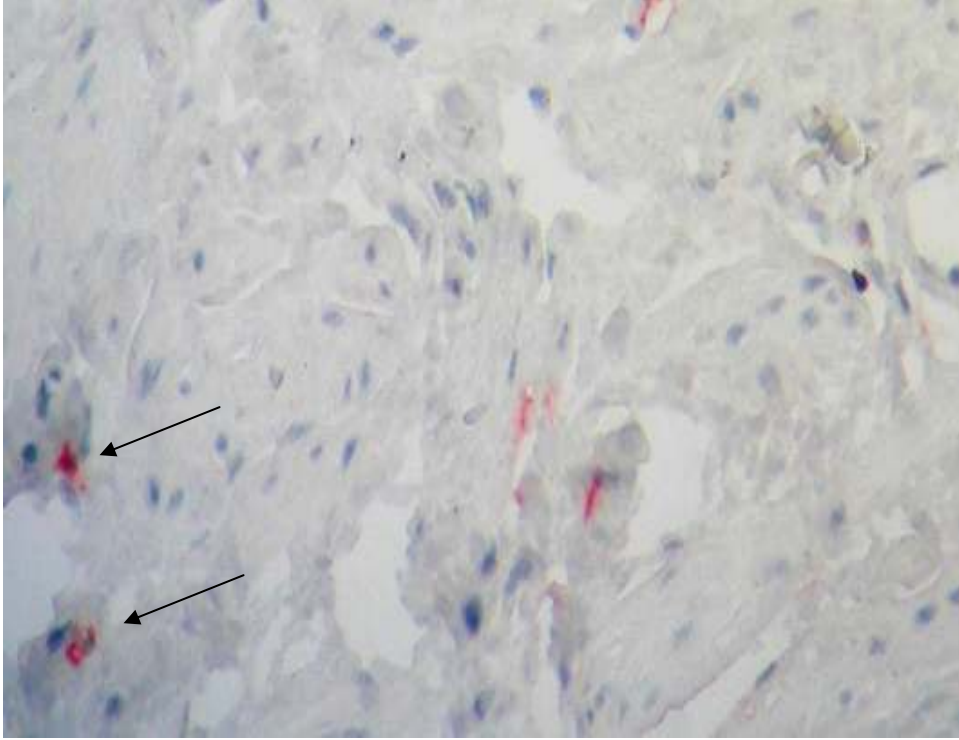


Resim 3: Immünperoksidaz x400 Cd117 pozitif cajal hücreleri

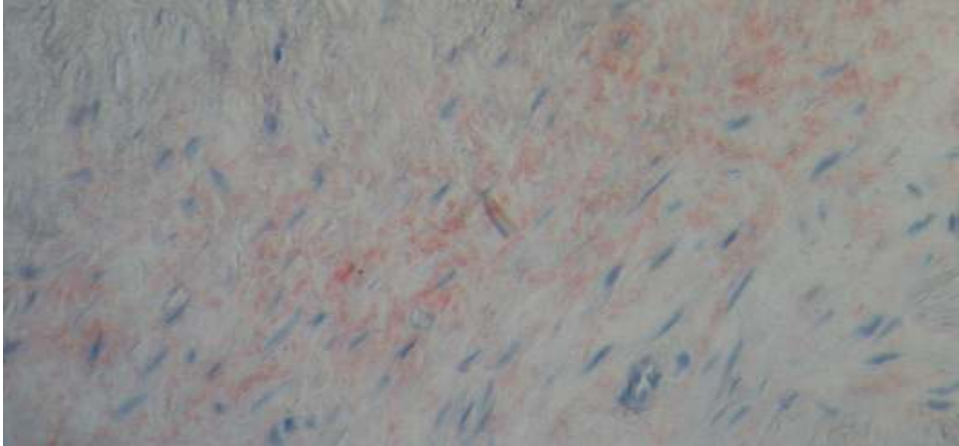
Normal UPB sahip nefrektomi meteryalinden alınan UPB segmenti. Prepatının sonuçları tablo 7’de topluca verilmiştir.

Tablo 7

Olgunun Protokol no.	CD 117 (Cajal hücresi)	Elastin	Masontrikrom (fibrozis)	Retikülin (Kollagen tip 3)
1344/09	+	-	-	+



Resim 4: Immünperoksidaz x400 Cd117 pozitif cajal hücreleri



Resim5: Immünperoksidaz x400 elastin ile stoplazmik boyanma.
(Kırmızı görülen alanlar Elastin liflerini göstermektedir.)

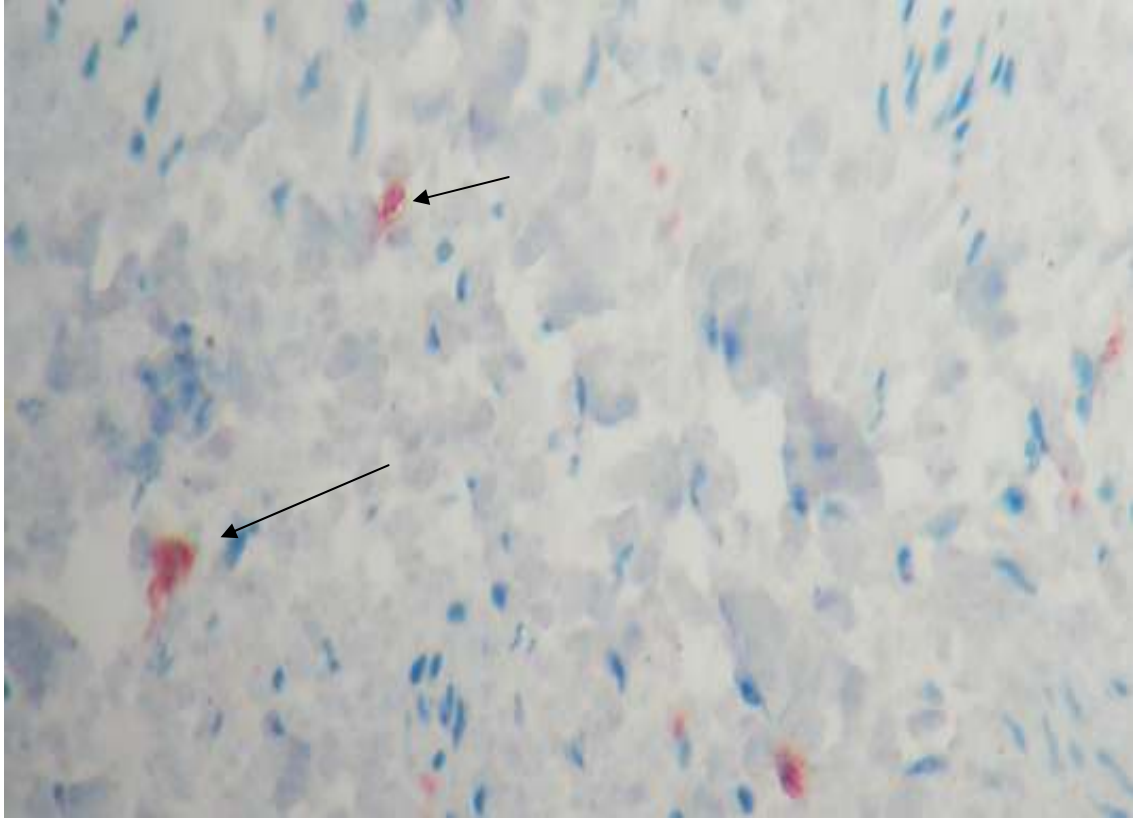
Normal UPB sahip nefrektomi meteryalinden alınan UPB segmenti.

Prepatının sonuçları tablo 8’de topluca verilmiştir.

Tablo 8

Olgunun Protokol no.	CD 117 (Cajal hücresi)	Elastin	Masontrikrom (fibrozis)	Retikülin (Kollagen tip 3)
4048/09	+	+	+	-

8026/08



Resim 6: Immünperoksidaz x400 Cd117 pozitif cajal hücreleri

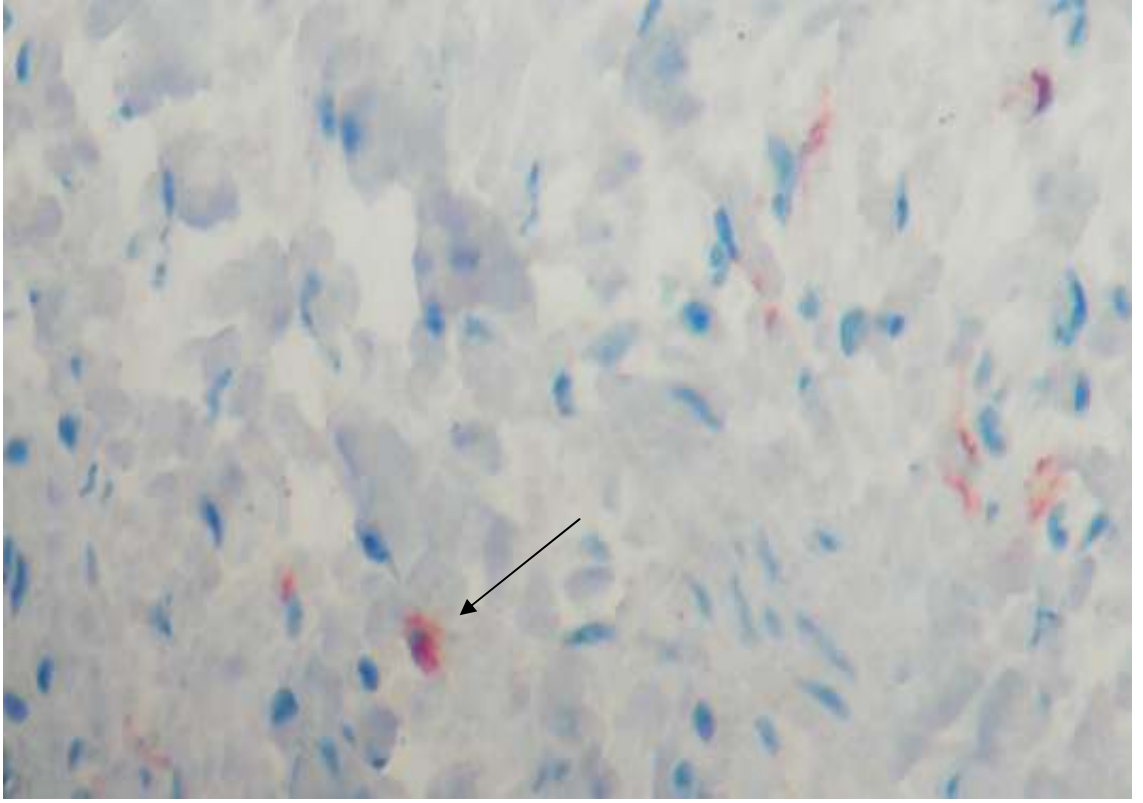
Kronik taş obstrüksiyona maruz kalmış grup 2'ye örnek bir preparat.

Prepatının sonuçları tablo 9'de topluca verilmiştir.

Tablo 9

Olgunun Protokol no.	CD 117 (Cajal hücresi)	Elastin	Masontrikrom (fibrozis)	Retikülin (Kollagen tip 3)
8026/08	+	-	+	-

4780/08



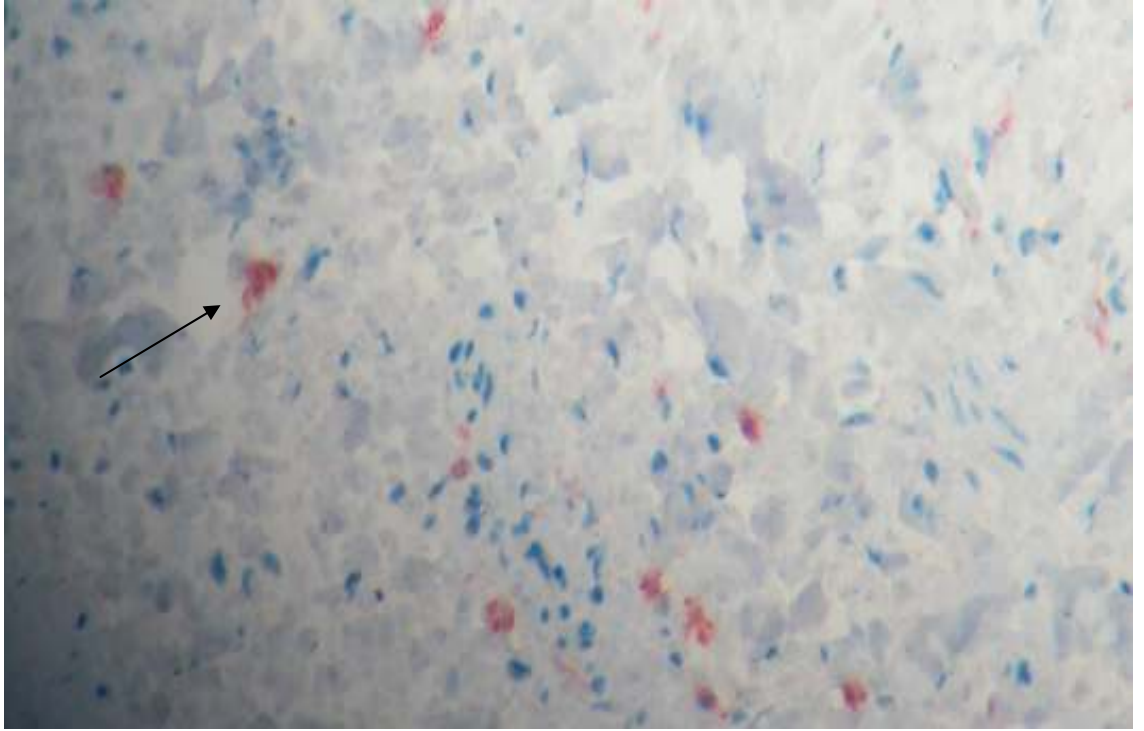
Resim 7 : : Immünperoksidaz x400 Cd117 pozitif cajal hücreleri

UPB darlığı olan 1 yaşındaki erkek hastanın UPB segmentine ait preparat. Preparatın sonuçları tablo 10’da topluca verilmiştir.

Tablo 10

Olgunun Protokol no.	CD 117 (Cajal hücresi)	Elastin	Masontrikrom (fibrozis)	Retikülin (Kollagen tip 3)
4780/08	+	-	+	-

8456/05



Resim 8: Immünperoksidaz x400 Cd117 pozitif cajal hücreleri

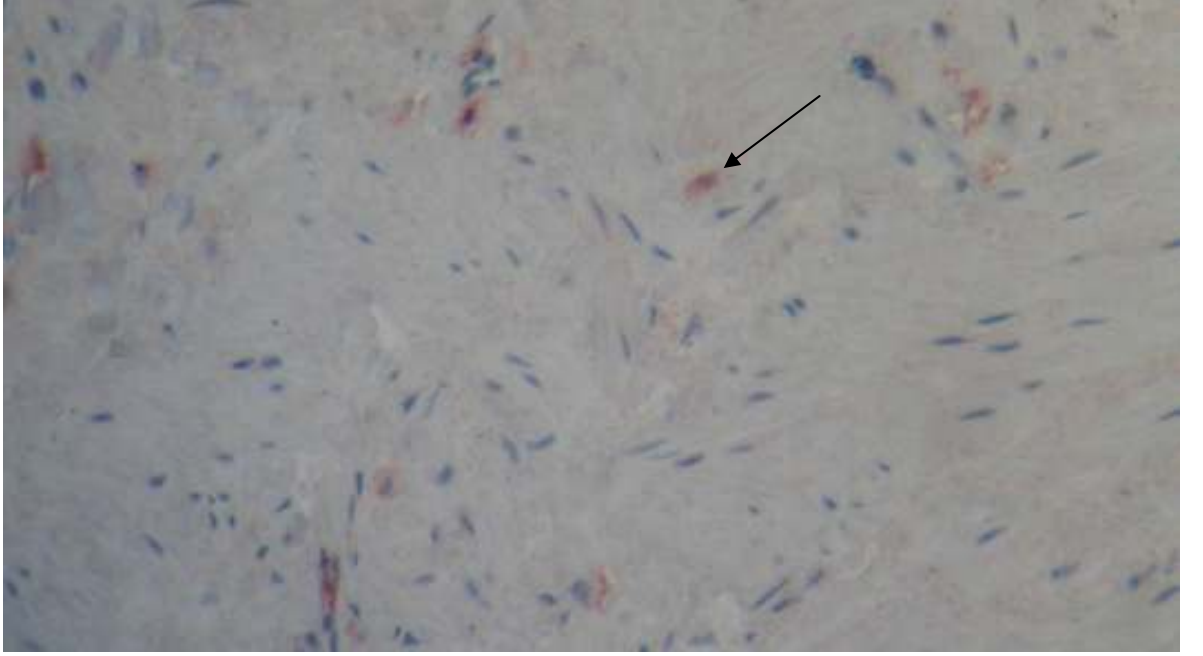
UPB darlığı olan bir hastanın UPB segmentinin preparatı.

Prepatın sonuçları tablo 11’de topluca verilmiştir.

Tablo 11

Olgunun Protokol no.	CD 117 (Cajal hücresi)	Elastin	Masontrikrom (fibrozis)	Retikülin (Kollagen tip 3)
8456/05	++	-	-	-

10161/07



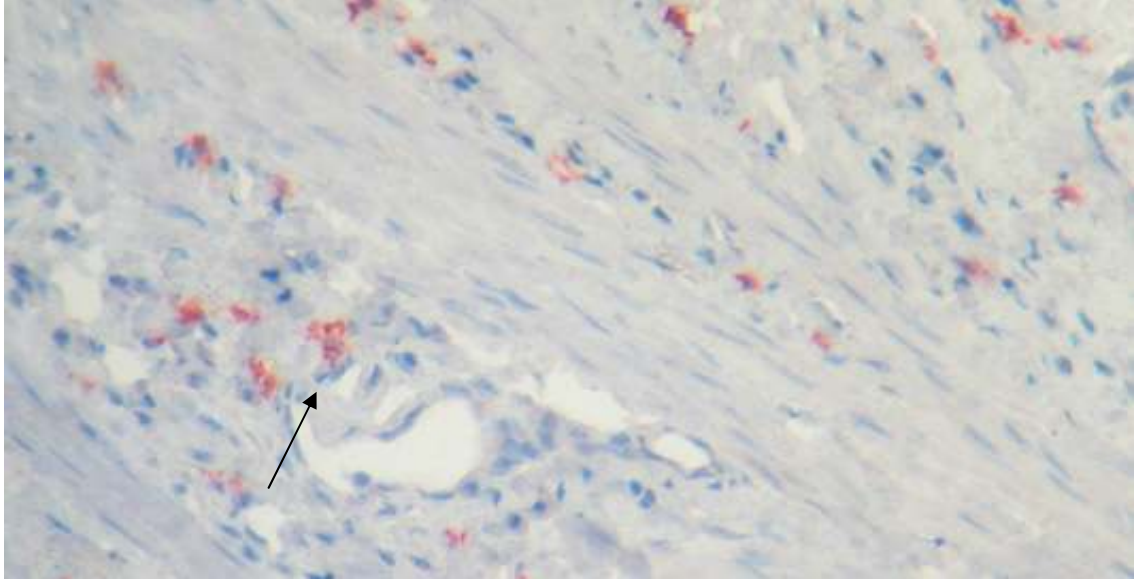
Resim 9: Immünperoksidaz x400 Cd117 pozitif cahal hücreleri

UPB darlığı olan 12 yaşında erkek hastanın UPB segmentine ait bir preparat.
Prepatın sonuçları tablo 12’de topluca verilmiştir.

Tablo 12

Olgunun Protokol no.	CD 117 (Cajal hücresi)	Elastin	Masontrikrom (fibrozis)	Retikülin (Kollagen tip3)
10161/07	+++	-	+	-

7910/05



Resim 10: Immünperoksidaz x400 Cd117 pozitif cajal hücreleri

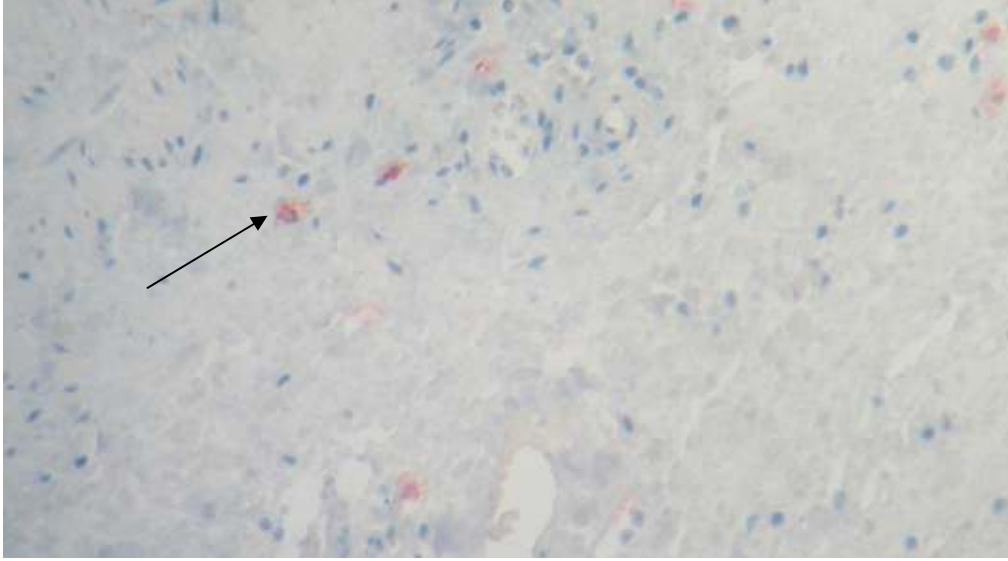
UPB darlığı olan 17 yaşında erkek hastanın UPB segmentine ait bir preparat.

Preparatın sonuçları tablo 13’de topluca verilmiştir.

Tablo 13

Olgunun Protokol no.	CD 117 (Cajal hücresi)	Elastin	Masontrikrom (fibrozis)	Retikülin (Kollagen tip 3)
7910/05	+++	-	-	-

7586/05



Resim 11: Immünperoksidaz x400 Cd117 pozitif cahal hücreleri

UPB darlığı olan 30 yaşında erkek hastanın UPB segmentine ait bir preparat.
Prepatın sonuçları tablo 14’de topluca verilmiştir.

Tablo 14

Olgunun Protokol no.	CD 117 (Cahal hücresi)	Elastin	Masontrikrom (fibrozis)	Retikülin (Kollagen tip 3)
7586/05	+	-	-	-

TARTIŞMA

İntrensek üreteropelvik bileşke darlıklarının etyolojisi hala net olarak aydınlatılmamıştır. UPB darlıkları üzerinde yapılan histopatolojik çalışmalar geniş bir yelpazede ele alınmıştır.

UPB obstrüksiyonunun gerçek sebebi; **emriyolojik** (1), **anatomik** (2), **fonksiyonel** (3) ve **histolojik** (4) açıdan araştırılmasına rağmen halen net değildir.

UPB’de daralma sıklıkla bulunur (5). Fakat bunun gelişim duraklaması sonucu (1) ya da üreterin tam olmayan rekanalisasyonu sonucu olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Murnaghan fonksiyonel tıkanıklığın UPB’deki kas demetlerin yapısındaki farklıktan kaynaklandığını bildirmiştir (4).

Hanna ve arkadaşları yaptıkları çalışmada UPB darlığı mevcut olan hastalarda hücreler arası ilişkinin bozulduğunu göstermişlerdir (6).

Lang ve arkadaşları tarafından 2006’da yapılan bir çalışmada; Pyeloüreteral bölgede Cajal hücre aktivasyon mevcudiyetinin peristaltik dalgaları ve idrarın mesaneye iletimini sağladığı gösterilmiştir (76).

Yine Lang ve arkadaşları 2007’de yaptıkları çalışmada renal pelvisteki primer pacemakerin atipik düz kas hücreleri olduğunu ve Cajal hücrelerinin bu bölgede destek görevi gördüğünü söylemişlerdir. Fakat araştırmacılar proksimal pacemaker yokluğunda, bu görevi Cajal hücrelerinin yaptığını ifade etmişlerdir (77).

Solari ve arkadaşları 2003’te yaptıkları çalışmada UPB darlığı olan kas örneklerindeki Cajal hücre yoğunlunun, normal UPB’ye sahip vakalara göre belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Bu nedenle araştırmacılar Cajal hücre yoğunluk değişikliklerinin, periltastik dalga iletim yetmezliklerinde rolü olabileceğini söylemişlerdir (78).

Bizim çalışmamızda tablo 4’de görüleceği üzere UPB darlığı olan grubun Cajal hücre yoğunluğu ve miktarı, diğer normal UPB segmentine sahip grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Biz 52 UPB darlığı olan hastanın UPB segmentlerinin Cajal hücre araştırmasında: % 11,5 negatif(-) ; % 53,8 ‘de bir (+), %21,2 ‘sinde iki (+), %13,5’da ise üç (+) bulduk.

Mevcut bizim verilerimiz ile literatür bilgileri göz önüne alındığında, bu konuda daha geniş serilerde çalışma ihtiyacı olduğu aşıkardır.

Yoon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, pediatrik ve yetişkin UPB darlığı olan gruplarda kollagen oranlarına bakmışlardır. Çalışmalarında 13 yetişkin ve 9 pediatrik UPB darlığı olan segment incelenmiş. Kontrol grubu olarak 6 normal UPB segment incelenmiştir. Araştırmacılar, pediatrik grupta kollagen tip 3'ün, yetişkin UPB darlığı olan gruba göre daha az veya daha zayıf olduğunu bulmuşlardır (79).

Biz de çalışmamızda; 15 yaş altı 10 pediatrik UPB darlığı ile 42 yetişkin olguya ait UPB darlığı olan segmentleri karşılaştırdık. Çalışmamızın sonunda; Pediatrik grubun % 20'sinde kollagen tip 3 pozitif boyanırken, yetişkin grubun % 14,3'de kollagen tip 3'ün pozitif boyandığı görüldü. Bu sonuçların istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

Rosen ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda, konjenital UPB darlıklarının düz kas hipertrofisi ve fibrozisle karakterize renal parankimal değişikliklerle birlikte seyrettiğini söylemişlerdir (80).

Biz çalışmamızda böbrek taşı nedeniyle kronik obstrüksiyona maruz kalmış ve bu nedenle afonksiyone hale gelen böbreğe, nefrektomi yaptığımız 4 olgunun UPB segmentini, diğer iki grupla karşılaştırdık.

Çalışmamızın sonucunda, grup 1, 2, 3 arasında fibrozis açısından farklılık bulamadık. Normal UPB sahip olguların % 20'sinde, kronik taş obstrüksiyona maruz kalan hastaların % 75'inde, UPB segmenti dar olan grup 3'te ise % 28,8'inde fibrozis mevcuttu. Bu farklılığın istatistiksel olarak fibrozis açısından farklı olmadığı görüldü.

Kim ve arkadaşları 2005'de yaptıkları çalışmada, 75 UPB darlık segmentini incelemişlerdir. Kollagen, düz kas oranlarına bakmış ve bu oranları düşük olanlarda postoperatif iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiğini söylemişlerdir. Benzer şekilde düşük Elastin düzeyine sahip olan hastalarda postoperatif iyileşmenin daha hızlı olduğunu ifade etmişlerdir. Araştırmacılar renal pelvis ve üreterdeki yüksek Elastin oranlarının, düşük kompliyansa ve pyeloplasti sonrası hidronefroz iyileşmesinde yavaşlamaya neden olduğunu söylemişlerdir (81).

Bizim çalışmamızda; 3 grup arasındaki Elastin oranlarını incelendiğinde: normal UPB'ye sahip grup 1'de Elastinin %20 pozitif, kronik taş obstrüksiyona sahip UPB olanlarda % 0, UPB darlığı olan grup 3'te ise %15,4 oranında Elastin pozitifliği gördük. Ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görüldü. Yine bu çalışmamızda; cerrahi olarak başarılı ve cerrahi olarak başarısız 52 UPB darlığı olan hasta grubunun UPB segmentlerini patolojik olarak inceledik. Cajal hücreleri, Elastin ve kollagen tip 3 miktarı ile fibrozis açısından baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edemedik.

Kaibahzadeh ve arkadaşları 2006'da yaptıkları çalışmada; 23 tane UPB darlıklı segment ile 25 tane kadavradan alınan normal UPB'li segmentleri inceleyip karşılaştırdıkları çalışmalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında UPB darlığı olanlarda, düz kas hücre apoptozisinde artış olduğunu, düz kas oranı ile sinir terminali sayısında ise belirgin olarak azalma olduğunu göstermişlerdir. Obstrükte segmentlerde kollagen lif miktarında artış olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda; sinir liflerinin azalmış olduğu, Tip 1 ve tip 3 kollagen miktarının artmış olduğu, düz kas oranı azaldıkça Kollagen ve Elastin lif miktarının arttığı bu çalışmada gösterilmiştir. Araştırmacılar ekstraselüler matriksteki kas komponent oranının prognoz değerlendirilmesinde oldukça önemli olduğunu ifade etmişlerdir (82).

Murakumo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, intrinsik obstrüksiyon vakalarında sinir fibrillerinin muskuler tabakalarda tükendiği, Kollagenin ise kas tabakaları arasında arttığı bildirilmiştir (83).

Bizim çalışmamızda ise Elastin, Kollagen tip 3 açısından bakıldığında Elastin için; grup 1'de % 20, grup 2'de % 0, grup 3'te % 15,4 olduğu ve bunun istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı görüldü. Kollagen tip 3 açısından bakıldığında; grup 1 için %20, grup 2 için % 0, grup 3 içinse % 15,4 olduğu görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

SONUÇ

Bizim çalışmamızda ki sonuçlarda UPB darlığı olan segmentlerde Cajal hücrelerinde, Elastinde, Kollagen tip 3'te normal UPB'ye sahip gruplar arasındaki segmentlere göre farklılık bulunamadı.

UPB darlıklarının temel histopatolojik nedenlerini ortaya konması için daha geniş serilerde ve daha çok çalışmanın gerekliliği aşikârdır.

ÖZET

İntrensek üreteropelvik bileşke darlıklarının patogeneğinde rol oynayan histopatolojik bulguların araştırılması ve klinik açıdan değerlendirilmesi

Giriş: İntrensek üreteropelvik bileşke (UPB) darlıklarının etiyopatogenezi hala Aydınlatılamamış bir konudur. UPB obstrüksiyonunun gerçek sebebi; emriyolojik, anatomik, fonksiyonel ve histolojik açıdan araştırılmasına rağmen halen net değildir. Bu çalışmadaki amacımız, kanıta dayalı tıp uygulamaları çerçevesinde intrensek UPB darlıklarının, altta yatan temel histopatolojik nedenlerini; bununla ilişkili olabilecek birçok parametreyi (kollagen, elastin, düz kas hücre yoğunluğu, kajal hücrelerini) bir arada çalışarak, birbirlerine oranlarını, azalış veya artış miktarlarını bulmak ve bunu cerrahi tedavi sonuçları ile ilişkilendirmektir

METERYAL-METOT: 66 UPB segmenti çalışmaya alınarak 3 gruba ayrıldı. Grup 1’de normal UPB’ye sahip çeşitli nedenlerle nefrektomi yapılmış 10 UPB segmentinden oluştu. Grup 2’de taş nedeniyle kronik obstrüksiyona agramış ve bu nedenle nefrektomi yapılmış 4 UPB segmentinden oluştu. Grup 3’te ise UPB darlığı nedeniyle dismembered pyeloplasti yapılmış 52 UPB segmentinden oluştu. Bu gruplar arasında Cajal hücre sayısında, Elastin, Kollagen tip 3 miktarında ve fibrozis de farklılık aradık

Grup 3’teki olgular ayrıca iki ayrı değerlendirmeyede tabi tutuldu. Birinci değerlendirmede, bu 52 intrinsik UPB darlığı olan UPB segmentleri yaş grubuna göre inceledik pediatrik yaş grubu ile yetişkin yaş grubuna ait UPB segmentleri arasında Cajal hücre, Elastin, Kollagen tip 3 miktarında ve fibroziste farklılık aradık. İkinci değerlendirmede ise UPB darlığı olan hastalara yapılan dismembered pyeloplasti operasyonu sonucunda cerrahi olarak başarısız olduğu radyolojik kontrollerde ortaya çıkan 5 olguyu, cerrahi olarak başarılı 47 olgu ile karşılaştırdık. Cerrahi başarılı ve cerrahi başarısız grupları arasında yapılan incelemede Cajal hücre sayısında, Elastin, Kollagen tip 3 miktarında ve fibrozis de farklılık aradık.

BULGULAR: İntrensik UPB darlığı olan hasta segmentlerinde (n:52) , normal gruplar ile karşılaştırıldığında(n: 10 ve n: 4) Cajal hücrelerinde, Elastin, Kollagen tip 3 miktarında ve fibroziste istatistiksel olarak anlamlı patolojik bir artış veya azalış bulunmadı.

Pediatric yaş grubu (n: 10) ile yetişkin yaş (n:42) grubuna ait UPB segmentleri arasında Cajal hücre, Elastin, Kollagen tip 3 miktarında ve fibroziste istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır

Cerrahi başarılı (n: 47) ve cerrahi başarısız (n:5) grupları arasında yapılan incelemede Cajal hücre sayısında, Elastin, Kollagen tip 3 miktarında ve fibrozis de anlamlı bir farklılık bulunamamıştır

SONUÇ: Bizim çalışmamızda ki sonuçlarda UPB darlığı olan segmentlerde Cajal hücrelerinde, Elastinde, Kollagen tip 3'te normal UPB sahip gruplar arasındaki UPB segmentlere göre farklılık bulunmadı.

UPB darlıklarının temel histopatolojik nedenlerini ortaya konması için daha geniş serilerde ve daha çok çalışmanın gerekliliği aşikârdır

KAYNAKLAR

1. Osathanondh V, Potter EL: Development of the kidney as shown by microdissection. Arch Pathol 1963;76:271–277
2. Nixon HH: Hydronephrosis in children: A clinical study of seventy-eight cases with special reference to the role of aberrant renal vessels and the results of conservative operation. Br J Surg 1953;40:601–604.
3. Whitaker RH: Clinical assessment of pelvis and ureteral funktion. Urology 1978;12:146–150
4. Murnaghan GF: The dynamic of the renal pelvis and ureter with reference to congenital hydronephrosis. Br J Urol 1958;30:321–324
5. Allen TD: Congenital ureteral strictures. In Lutzeyer W, Melchior H: Urodynamic: Upper and Lower Urinary Tract. Berlin, Springer-Verlag, 1973, pp 137–147.
6. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M: Ureteral structur and ultrastructure: Part II. Conjenitalureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. J Urol 1976;116:725–730.
7. Walsh, Retik, Vaughan, Wein: CAMPBELL'S UROLOGY; Volum 1; Surgical Anatomy Of The Retroperitoneum, Kidneys, And Ureters (36–40) 2002
8. Frank Hinman, Atlas Of UROLOGIC SURGERY; Section19; Ureteral Reconstruction and Excision (783–785)1998
9. Weiss Robert M. The ureter. Adult and Pediatric Urology, fourth edition, volume (1);1001.
10. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N: TEMEL ÜROLOJİ; Ürolojik organların anatomik ve histolojik yapısı (1–27) 1998
11. Walsh, Retik, Vaughan, Wein: CAMPBELL'S UROLOGY; Volum 1; Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia(41–80) 2002
12. Selçuk Y, Laurence S B: J Urol, Volum 170; Neuroanatomy of the ureterovesical junction: Clinical implications(945–948)2003
13. - Fung, L. C. T., Mclorie, G. A., Jain, U., Khoury, A. E. and Churchill, B. M: J Urol, Volum 153; Voiding efficiency after ureteralreimplantation: a comparison of extravesical and intravesicaltechniques.(1972) 1995

14. - Lang RJ, Zhang Y: The effect of K channel blockers on the spontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea pig. *J Urol*; 1996; 155: 332
15. Walsh, Retik, Vaughan, Wein: *CAMPBELL'S UROLOGY*; Volume 1; Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter (377–405) 2002
16. Anafarta K, Gökçe O, Bedir Y, Arıkan N: *TEMEL ÜROLOJİ*; Ürogenital sistemin fizyolojisi (39–69) 1998
17. - Constantinou CE: Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. *Am j physiol* 1974; 226: 1413
18. Weiss Robert M.: Renal pelvis ve ureterin fizyolojisi ve farmakolojisi. *Campbell*, volume (1), 397
19. Weiss Robert M. The ureter. *Adult and Pediatric Urology*, fourth edition, volume (1), 1005
20. Edyvane KA, Trussell DC, Jonavicius J. Presence and regional variation in peptide-containing nerves in the human ureter. *J Auton Nerv Syst.* 39: 127, 1992.
21. Wang Y, Puri P, Hassan J. Abnormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in ureteropelvic junction obstruction. *J. Urol*, 154: 679, 1995.
22. Weiss Robert M. The ureter. *Adult and Pediatric Urology*, fourth edition, volume (1), 1006
23. Weiss Robert M. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. *Campbell Urology*, eighth edition, volume (1), 388
24. Weiss Robert M. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. *Campbell Urology*, eighth edition, volume (1), 389
25. Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 157: 1963, 1997
26. Weiss Robert M. The ureter. *Adult and Pediatric Urology*, fourth edition, volume (1), 1007.
27. Karahan ST, Krammer HJ, Kiihnel W. Immunohistochemical demonstration of nerves and nerve cells in human and porcine ureters. *Ann Anat* 175; 259, 1993

- 28.** Nemeth L, Maddur S, Puri P. Demonstration of neuronal networks in the human upper urinary tract using confocal laser scanning microscopy. *J Urol*, 166: 255–258, 2001
- 29.** Rolle U, Brylla E, Tillig B. Immunohistochemical detection of neuronal plexuses and nerve cells within the upper urinary tract of pigs. *BJU Int*, 83: 1045, 1999
- 30.** Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 157:1963, 1997
- 31.** Edyvane KA, Trussell DC, Jonavicius J. Presence and regional variation in peptidecontaining nerves in the human ureter. 39:127, 1992
- 32.** Weiss Robert M. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. *Campbell Urology*, eight edition, volume (1), 390
- 33.** Maggi CA, Theodorsson E, Santicioli P. Tachykinins and calcitonin gene-related peptides as co-transmitters in local motor responses produced by sensory nerve activation in the guinea pig isolated renal pelvis, *Neuroscience*, 46:549, 1992
- 34.** Prieto D, Hernandez M, Rivera L. Distribution and functional effects of neuropeptide Y on equine ureteral smooth muscle and resistance arteries. *Regul Pept*, 69(3):155, 1997
- 35.** Marfurt CF, Echtenkamp SP. Sensory innervation of the rat kidney and ureter asrevealed by the antegrade transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase (WGAHRP) from dorsal root ganglia. *J Comp Neurol*, 311(3):389, 1991
- 36.** Carr CM. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell Urology*, 8. edition, volume (3);1995
- 37.** Carr CM. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell Urology*, 8. edition, volume (3);1996
- 38.** Alcaraz A, Vinaixa F, Tajedo-Mateu A. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. *J Urol*; 145(2): 410, 1991
- 39.** Weiss Robert M.: Renal pelvis ve Üreterin fizyolojisi ve farmakolojisi. *Campbell*, volume (1), 378

- 40.** Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 157:1963,1997
- 41.** Seremetis GM, Maizels M. TGF-beta mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical ureteropelvic obstruction. *J Urol*, 156: 261,1996
- 42.** Harish J, Joshi K, Rao KL. Pelviureteric junction obstruction: how much is the extent of the upper ureter with defective innervation needing resection? *J Pediatr Surg*, 38(8):1194,2003.
- 43.** Carr CM. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell Urology*, 8. edition, volume (3);1997
- 44.** Van Cangh PJ, Wilmar JF, Opsomer RJ. Long-term results and late recurrence after endoureteropyelotomy: a critical analysis of prognostic factors. *J Urol*, 151(4):934, 1994.
- 45.** Sampaio FJ. Vascular anatomy at the ureteropelvic junction. *Urol Clin North Am*,25(2):251, 1998
- 46.** Berger RM, Lebowitz JM, Carroll PA. Ureteral polyps presenting as ureteropelvic junction obstruction in children. *J Urol*, 128(4):805 1982.
- 47.** Ander H, Çayan S, Ziyhan O. Üreteropelvik bileşke darlığına eşlik eden konjenital Ürogenital anomaliler. *İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, 61(1):42,1998
- 48.** Rutchik SD, Resnick MI. Ureteropelvic junction obstruction and renal calculi. Pathophysiology and implications for management. *Urol Clin North Am*, 25(2):317,1998
- 49.** Park JM. The Urologic clinics of North Am, 25: 161, 1998
- 50.** Carr CM. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell Urology*, 8. edition, volume (3);1999–2000
- 51.** Cost GA, Merguerian PA, Cheerasarn SP. Sonographic renal paranchymal and pelvicaliceal areas: New quantitative parameters for renal sonographic follow-up. *J Urol*, 145:725, 1995
- 52.** Anderson NG, Abbot GD, Mogridge N. Vesicoureteric reflux in the new born: Relationshp of fetal renal pelvik diameter. *Pediatr Nephrol*, 11: 610,1997

- 53.** Kocaoğlu M, Ilıca AT, Bulakbaşı N. Üriner sistem dilatasyonuna sebep olan pediyatrik Üropatilerde MR Ürografi. *Diagn Interv Radiol*; 11:225, 2005
- 54.** Carr CM. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell Urology*, 8. edition, volume (3);2001
- 55.** Pinter AB, Horvath A, Hrabovszky Z. The relationship of smooth muscle damage to age, severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies. *Br J Urol*, 80(2): 227, 1997.
- 56.** İlker Y, Yazıcı CM. Erişkin üreteropelvik bileşke darlığında endoüolojik tedavi seçenekleri. *Türk üroloji Dergisi*,31(1):88. 2005
- 57.** Metzger R. Schuster T, Till H. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. *J Urol*,172: 769, 2004
- 58.** Carr CM. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell Urology*, 8. edition, volume (3);2003
- 59.** Cajal S R. Sur les ganglions et plexus nerveux d'intestin (Abstract). *CR Soc Bio*, 1893; 5: 217–223
- 60.** Cajal S R. Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres (Abstract). *Maloine*, 1911; 2: 891–942
- 61.** Faussone-Pellegrini M S, Thuneberg L. Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microsc. Res. Tech*, 1999; 47(4): 248–266
- 62.** Yamamoto M. Electron microscopic studies on the innervation of the smooth muscle and the interstitial cell of Cajal in the small intestine of the mouse and bat. *Arch Histol Jpn*, 1977; 40: 171–201
- 63.** Roman C, Gonella J, Niel J P, Condamin M, Miolan J P. Effects de la stimulation vagale et de L' adrenaline sur la musculature lisse du bas oesophage du chat (Abstract). *Inserm*, 1975; 50: 415–422
- 64.** Solari V, Piotrowska P A, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urology*, 2003; 170: 2420-2422
- 65.** Ohkawa H. Sympathetic neuromuscular transmission in the smooth muscle of guinea-pig prostate gland. *Int J Fertil*, 1983; 28: 68

66. Sergeant, G P, Hollywood M A, Mc Closkey K D, Thornbury K D, McHale N G Specialised pacemaking cells in the rabbit urethra, J Physiol, 2000; 526:359
67. Mc. Closkey D K, Gurney M A. Kit positive cells in the guinea pig bladder. J Urology, 2002, 168; 832–836
68. Turunç T. Sıçan vaz deferenslerindeki obstrüksiyonun Cajal hücreleri üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Adana, 2003.
69. Solari V, Piotrowska P A, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. J Urology, 2003; 170: 2420-2422
70. Sanders M K. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 1996;111: 492–515
71. Rumessen J J, Thuneberg L. Pacemaker cell in the gastrointestinal tract: Interstitial cells of Cajal. Scand J Gastroenterol Suppl, 1996; 216: 82-94
72. Der-Slaphet T, Malysz J, Hagel S, Arsenault L, Huizinga J D. Interstitial cells of Cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. Am Gastroenterol Ass, 1998; 114: 724–736
73. Vanderwinden J M, Rumessen J J, Liu H, Descamps D, De Laet M H, Vanderhaegen J J. Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. Gastroenterology, 1996; 111: 901–910
74. Betty Exintaris B, Klemm F M, Lang J R. Spontaneous slow wave and contractile activity of the guinea pig prostate. J Urology, 2002; 168: 315–322
75. Marks temel tıbbi biokimya 2. baskı sayfa 908–911
76. Lang RJ, Tanta MA, Zoltkowski BZ, Meeker WF, Wendt I, Parkington HC. J. Physiol 2006 Nov.1; 576(pt3) ; 695–705. Epub 2006 Aug 31
77. Lang RJ, Hashitani H, Tanta MA, Parkington HC, Suzuki H. J. Physiol. 2007 Sep. 15; 583 (pt 3) :1049–68. Epub 2007 Jul. 26
78. Solari V, Piotrowska AP, Puri P J.Urol. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2420–2

79.Yoon JY, Kim JC, Hwang TK, Yoon MS, Park YH. Urology. 1998 Sep;52(3):494–7; discussion 497–8

80. Rosen S, Peters CA, Chevalier RL, Huang WYJ Urol. 2008 Apr; 179(4): 1257–63. Epub 2008 Feb 20

81. Kim DS, Noh JY, Jeong HY, Kim MJ, Jeon HJ, Han SW
J.Urol. 2005 Mar;173(3):962–6

82. Kaibatzadeh AM, Payabvash S, Salmasi AH, Monajem M, Tavengar SM. J. Urol. 2006 Aug;176(2):718–23; discussion 723

83. Murakumo M, Abe K, Koyanagi T.J. Urol 1997 May;157(5):1963–8

