

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER MEGAÜRETERLERİNDE, ÜRETEROVEZİKAL BİLEŞKEDEKİ HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN KLİNİK GİDİŞ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET UYSAL

KAYSERİ – 2010



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER MEGAÜRETERLERİNDE, ÜRETEROVEZİKAL BİLEŞKEDEKİ HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN KLİNİK GİDİŞ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET UYSAL

DANIŞMAN

PROF. DR. MUSTAFA KÜÇÜKAYDIN

KAYSERİ - 2010

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ..... **iii**

TABLO LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1.ÜRETER EMBRİYOLOJİ 3

2.2.ÜRETER ANATOMİSİ 3

2.2.1.Üreter kan dolaşımı ve lenfatik akım 4

2.2.2.Üreter komşulukları 4

2.2.3.Üreter sinirleri 4

2.3.ÜRETER HİSTOLOJİSİ 5

2.4.ÜRETEROVEZİKAL BİLEŞKE 5

2.5.ÜRETERDE ‘’PACEMAKER’’ POTANSİYELLERİ 6

2.6.MEGAÜRETERLER 8

2.6.1.Primer obstrüktif MGÜ 8

2.6.2.Sekonder obstrüktif MGÜ 10

2.6.3.Primer ve sekonder reflülü MGÜ 10

2.6.4.Primer reflüsüz,obstrüksiyonsuz MGÜ 12

2.6.5.Sekonder reflüsüz obstrüksiyonsuz MGÜ 12

2.6.6.Obstrüktif ve reflüksif MGÜ 13

2.7.KLİNİK,TANI,AYIRICI TANI 13

2.8.TEDAVİ 15

3. HASTALAR VE METOT **21**

4. BULGULAR **28**

5. TARTIŞMA **36**

6. SONUÇLAR **52**

7. KAYNAKLAR **53**

KABUL VE ONAY **64**

KISALTMALAR

APD	: Anterior posterior pelvis diameter (pelvis ön-arka çapı)
ark.	: Arkadaşları
BBF	: Bölünmüş böbrek fonksiyonları
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
cmH_2O	: Santimetre su
EÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fr	: French
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
H-E	: Hematoksilen-Eozin
ICCs	: İnterstisiyel Cajal hücreleri
İVK	: İnferior vena kava
İVP	: İntravenöz pyelografi
mmHg	: Milimetre civa
ml/dk	: Mililitre/dakika
MGÜ	: Megaüreter
mm	: Milimetre
MMP	: Metalloproteinler
MR ürografi	: Manyetik rezonans ürografi
NaCl	: Sodyum klorür
NO	: Nitrik oksit
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PBS	: Phosphate buffered saline
PMGÜ	: Primer megaüreter
PMGU	: Primary megaureter (primer megaüreter)

PT	: Parenchyema thickness (parankim kalınlığı)
PÜB	: Pelviüreterik bileşke
RGP	: Retrograd pyelografi
RPÇ	: Renal pelvis ön-arka çapı
SF	: Split functions (bölünmüş fonksiyonlar)
sn	: Saniye
Tc-99m DMSA	: Technetium-99m dimercaptosuccinic acid
Tc-99m DTPA	: Technetium-99m diethylenetriaminopentaacetic acid
Tc-99m MAG 3	: Technetium-99m mercaptoacetyltriglycine
TGF-B	: Transforming Growth Faktör-B
US	: Ultrasonografi
ÜPD	: Üreteropelvik darlık
ÜVB	: Üreterovezikal bileşke
ÜVD	: Üreterovezikal darlık
UVJ	: Ureterovesical junction (üreterovezikal bileşke)
VİP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
VUR	: Vezikoüreteral reflü
VSUG	: Voiding sistoüreterografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hasta gruplarının cinsiyet dağılımı 28

Tablo 2. Hasta gruplarının ameliyat yapılan tarafları..... 29

Tablo 3. Hasta gruplarının sinir pleksus sayı ortalamaları..... 30

Tablo 4. Hasta gruplarının inflamatuar hücre artışı derecesi 30

Tablo 5: Hasta gruplarında kollajen doku artışı derecesi..... 31

Tablo 6: Hasta gruplarında ameliyat öncesine göre RPÇ ve üreter çapında değişim 32

Tablo 7: Hasta gruplarının ameliyat öncesine göre böbrek parenkim kalınlığındaki değişim açısından karşılaştırılması 33

Tablo 8: Hasta gruplarının ameliyat öncesine göre bölünmüş böbrek fonksiyonlarındaki değişim açısından karşılaştırılması 34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Reimplantasyon için tasarlanan distal segmentin revizyonu. (Kalicinski ve Starr) (84) 18

Şekil 2: Eksizyonel daraltma ve reimplantasyon (84) 18

Şekil 3: Normal bir böbreğin midsagital sonogramında uzunluk (A), genişlik (B) ve parenkim kalınlığı (C) ölçümleri gösterilmektedir. 24

Şekil 4: ÜVD olan bir böbrekte midsagital sonogramda belirgin pelvikalisiyel dilatasyon, aynı böbreğin midaksiyal sonogramında böbrek çıkımı düzeyinde yapılan RPÇ'nin ölçümü (beyaz ok). 25

Şekil 5: Sol böbrekte obstrüksiyonu gösteren renogram eğrisi. 26

Şekil 6: İmmunohistokimyasal yöntemle boyanan kesitlerde NSE ile pozitif (kahverengi) boyanan sinir pleksusu (sarı ok) görülmektedir (NSE,X20). 31

Şekil 7: Hematoksilen-Eozinle boyanan kesitte sitoplazmik granüllere sahip inflamatuar hücreler ve üreterin luminal yüzeyindeki değişici epitel örtüsü (Hematoksilen-Eozin, X20). 31

Şekil 8: Masson-trikrom ile boyanan kesitlerde kas dokusu-kollajen dağılımı : A.40 büyütme ile ÜVB'de normal kollajen B:40 büyütme ile hafif artmış kollajen, C:400 büyütme ile hafif artmış kollajen, D: 400 büyütme ile aşırı artmış kollajen..... 32

ÖZET

Giriş ve Amaç: Primer megaüreter (PMGÜ)'in etyopatogenezi, henüz aydınlatılamamıştır. Üreter duvarında kas tabakası arasındaki bağ doku artışı dışında, etyolojiye yönelik bir bulgu saptanmamıştır. Bu çalışma, PMGÜ etyopatogenezini anlama ve klinik gidişi tahmin etme amacıyla yapılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Haziran 1999-Mayıs 2009 tarihleri arasında PMGÜ sebebiyle ameliyat edilen, ortalama yaşları 8.7 ay (2 ay-11 yaş) olan 22 hasta (11 erkek, 11 kız) çalışmaya alındı. Hastalar ameliyat yaşına göre üç gruba ayrıldı: Grup I (0-9 ay), grupII (10-24ay), grupIII (>24ay). Masson-trikrom, Hematoksilen-Eozin (H-E) ve immunohistokimyasal yöntemlerle boyanan kesitlerde ışık mikroskobunda rastgele seçilen 10 alanda histopatolojik açıdan inceleme yapıldı ve gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Hasta grupları ameliyat öncesi ve sonrası, renal pelvis ön-arka (RPÇ) ve üreter çapı, parenkim kalınlığı, bölünmüş böbrek fonksiyonları (BBF)'deki değişiklikler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz "SSPS 13.0 for Windows'' programı ile One-Way Anova, Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Ki-kare testleri kullanılarak yapıldı. ''P'' değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arasında**;** inflamatuar hücre yoğunluğu yönünden anlamlı fark görülmezken, kollajen miktarı tüm hasta gruplarında belirgin olarak artmıştı.. Sinir pleksus sayı ortalamaları en yüksek olarak grup II'de tespit edildi; fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).Grup II'de tüm hastalarda RPÇ ve üreter çapı değişiklikleri açısından belirgin düzelme saptandı. Parenkim kalınlığı ve BBF değerlerinde ameliyat sonrası değişiklikler grup III'te daha iyi görünmekteyse de, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Sinir pleksusu sayısı ile parenkim kalınlığında artış, RPÇ ve üreter çapında azalma arasında pozitif; BBF'de değişim açısından negatif yönde zayıf bir ilişki saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç: PMGÜ olgularında; 9 ay ve daha sonra yapılan ameliyatların böbrek fonksiyonlarının korunmasında daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Primer megaüreter, üreterovezikal darlık

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE HISTOPATHOLOGIC CHANGES IN THE URETEROVESICAL JUNCTION WITH CLINICAL COURSE IN THE CHILDHOOD PRIMARY MEGAURETER

ABSTRACT

Background and Aim: Etiopathogenesis of the primary megaureter (PMGU) is still unclarified, even abnormal collagen deposition among the muscular layer is shown. It was aimed to understand etiopathogenesis and to estimate the clinical course of the PMGU.

Patients and Method: Twenty-two patients (11 male,11 female), mean age 8.7 months (2 months-11 years) old, who underwent ureterovesical junction (UVJ) obstruction operation between June 1999-May 2009. Those patients were separated into three groups according to the operation age: Group I (0-9 months), group II (10-24 months), group III (>24 months). Ten randomly-selected areas from Masson's trichrome, Hematoksilen-Eosin and immunohistochemically stained sections, were examined histopathologically under light microscope and groups were compared within each other. Patient groups were compared in terms of postoperative changes in anterior posterior pelvis diameter (APD), ureter diameter, parenchyema thickness (PT), split functions (SF). Statistical analyses were performed by using "SPSS 13.0 for Windows'' software, One-Way Anova test, Kruskal Wallis variant analysis and Chi-square test. If ''P'' value < 0.05, the difference was considered statistically significant.

Results: As there was no difference by the inflamatuar cell density among the groups, collagen was more increased in all groups. It was determined that neural fiber cell count mean was more increased in group II, but no statistically difference was found between groups ($p>0.05$). All group II patients either to ascertain significant improvement in terms of changes in APD, ureter diameter. Although renal PT and SF seem to be increased after the operation in group III especially, there was no statistically significant difference between groups ($p>0.05$). A poor positive-relation without any statistical significance was found between neural fiber cell count and APD, ureter diameter, PT whereas relation between number of neural fiber cell count and changes in SF was reverse, but this relation wasn't statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: It is determined that the operations, which are done after 9 and more, are more effective to protect renal functions in the cases of PMGU.

Key words: Primer megaureter, ureterovesical junction obstruction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Megaüreter (MGÜ) terimi herhangi bir özel hastalığı belirtmeyen normalden geniş üreter anlamında kullanılmaktadır (1). Çocuklarda normal üreter çapı nadiren 5 mm'den büyüktür ve 7 mm'yi aşan üreterler MGÜ olarak tanımlanır (2-4). MGÜ'ler dilatasyon sebebine göre; obstrüktif, reflüksif, obstrüktif reflüksif, obstrüktif reflüksif olmayan şeklinde 4 grupta değerlendirilir. Her grupta kendi içinde primer ve sekonder alt gruplara ayrılmaktadır (5-7).

Üreterovezikal darlık (ÜVD) etyopatogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Üreteral peristaltizmin diğer düz kaslarda olduğu gibi kas tabakaları arasında yer alan kimyasal bir mediatör tarafından sağlanan uyarı veya üreteral ‘‘pacemaker’’ aktivitesi ile ortaya çıkabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (8).

Etyolojiyi aydınlatmak üzere ışık ve elektron mikroskobisi kullanılarak çok sayıda çalışma yapılmıştır ve üreter duvarındaki kas tabakası arasında bağ dokusu artışı dışında bir bulgu saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda, bağ dokusu artışının diürez sırasında genişlemeyi engelleyerek obstrüksiyona sebep olduğu ileri sürülmüştür (8).

Primer megaüreter (PMGÜ)'de en önemli teşhis zorluğu üreterovezikal bileşke (ÜVB)'deki önemli bir obstrüksiyonun dilate üreter ve hidronefrozla beraber olup olmamasıdır. PMGÜ yenidoğan ve küçük çocuklarda obstrüktif üropatinin sık görülen bir sebebidir (9). Bozulmuş peristaltizm serbest idrar akışını engeller ve fonksiyonel bir obstrüksiyon meydana getirir. Retrograd akım ile de, birikmiş idrar bolusunun anormal distal segmenti geçmesi daha da güçleşir. Proksimaldeki dilate üreterde ritmik aktivite azalır ve sonuçta hidroüreteronefroz gelişerek böbrek parenkim hasarı, hipertansiyon ve

son dönem böbrek yetmezliği oluşabilir. ÜVB'de önemli bir obstrüksiyon olmadığı halde dilate üreter ve hidronefrozun olması, hastalığın teşhis zorluklarından birisidir (10).

Bu çalışmada, PMGÜ sebebiyle ameliyat edilen çocuklarda, üreterovezikal bileşkedeki; sinir pleksus ve ganglion hücre değişiklikleri, kollajen artışı, inflamatuar hücre sayısı ile ÜVD etyopatogenezi ve klinik gidişi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Böbrek toplayıcı sistemi üreter tomurcuğundan gelişir. Üreter tomurcuğu genişleyerek primitif renal pelvisi meydana getirir. Primitif renal pelvis kraniyal ve kaudal parçalara bölünerek majör kaliksleri oluşturur. Her majör kaliks bölünmeye ve metanefrik blasteme penetre olmaya devam eder. Bu bölünme gebeliğin 5. ayı sonuna kadar devam eder. Daha sonra tubuller genişleyerek, minör kaliksler oluşur. Birbirini izleyen bu gelişim safhaları minör kalikslere yaklaşır ve renal piramitleri oluşturur. Üreter tomurcuğu bu şekilde 1-3 milyon civarında toplayıcı kanal, minör ve majör kaliksler, renal pelvis ve üreteri oluşturur. Pelviüreterik bileşke (PÜB) ve ÜVB en son kanalize olan kısımlardır. İntrauterin 10. haftada nefronların olgunlaşması ile idrar oluşumu başlar. Darlığın embriyolojik gelişimi sırasında üreterin solid fazını izleyen rekanalizasyonda oluşan duraklamaya ikincil ortaya çıktığı öne sürülmektedir (11).

2.2 ÜRETER ANATOMİSİ

Her bir üreter renal toplayıcı sistemin tubuler devamı olup böbrekleri mesaneye bağlar ve uzunluğu yaş ve vücudun durumuna göre değişmekle beraber, 22-30 cm kadardır. Üreter, cerrahi ve radyolojik tanımlamalarda sıklıkla segmentlere bölünür. Abdominal üreter; pelvis renalisten iliak damarlara kadar olan kısmı, pelvik üreter ise iliak damarlardan mesaneye kadar olan kısmı kapsamaktadır. Normal üreter seyri boyunca üç yerde darlık bulunmaktadır. Birinci darlık üreteropelvik bileşke, ikinci darlık iliak damarların üreterleri çaprazladığı yerdedir. Üçüncü darlık ise üreterovezikal bileşkedir (11).

2.2.1. Üreter kan dolaşımı ve lenfatik akım

Üreter, seyri boyunca retroperitonda renal arter, gonadal arter, abdominal aorta ve ana iliak arterden dallar alır. Pelvise girdikten sonra, distal üretere A. iliaka interna ya da onun dalları olan vezikal ve uterin arterlerden, orta rektal ve vajinal arterlerden küçük dallar gelir. Arterler, üreterlere girdikten sonra longitudinal olarak adventisya içinde seyreder ve yaygın anastomozlar yaparlar. Venöz ve lenfatik drenaj arteryel dağılıma paralel seyreder. Lenfatik drenaj üst üreterde aynı taraf böbrek lenfatiklerine, distal üreterde ise internal, eksternal ve ana iliak lenf nodlarına olur (11).

2.2.2. Üreter komşulukları

Üreter retroperitoneal seyri boyunca arkada psoas kasıyla komşudur. Bifurkasyon düzeyinde iliak damarları çaprazlayarak pelvise girer. Nadiren sağ üreter inferior vena kava (İVK)'yı arkadan çaprazlar (retrokaval üreter). Bu durumda üreteral bası ve obstrüksiyon oluşur. Retroperitonda gonadal damarlar üretere paralel seyreder, pelvise girmeden önce üreteri önden ve içten dışa doğru çaprazlar. Sağ üreter, önde terminal ileum, çekum, appendiks, çıkan kolon ve bunların mezenterleriyle, sol üreter ise inen kolon, sigmoid ve mezenterleriyle komşuluk yapar. Üreter önde peritona yapışık olarak uzanır. Distal üreter erkeklerde endopelvik fasya içinde öne ve mediale doğru ilerleyerek mesaneye girmeden önce ductus deferens tarafından önden çaprazlanır, mesane tabanında üreteral hiatustan mesane duvarına girer, trigonun köşesinde üreteral orifise doğru oblik bir şekilde seyreder (11).

Kadında ise ovaryen venin medialinde ilerleyerek ovarian fossanın içinde seyreder, tabanına girdikten sonra uterin arterle çaprazlaşır. Daha sonra endopelvik fasyaya girerek vajen önünde ilerler ve mesane tabanından oblik bir giriş yapar. Kadın pelvisinde üreterler, serviks ile çok yakın komşudur ve a. uterinaları önden çaprazlar. Bu durum histerektomi sırasında risk oluşturabilir (12).

2.2.3. Üreter sinirleri

Üreter preganglionik sempatik sinirlerini T10-L2 spinal segmentlerden alır. Postganglionik lifler aortikorenal, superior ve inferior hipogastrik otonomik pleksus gibi ganglionlardan gelir. Parasempatik lifler 2-4. sakral spinal segmentlerden gelir (12).

Normal üreter peristaltizmi için otonomik lifler gerekmez, çünkü intrensek düz kas pacemaker alanı minör kalikslerde lokalizedir ve peristaltizm bu bölgeden başlayıp

yayılır. Üreterin ağrı lifleri sempatik sinirlerle seyreder. Üreterde oluşan distansiyon ilk olarak duyarlı ağrı reseptörleri tarafından algılanır. Ağrı ve refleks kas spazmı tipik olarak subkostal, iliohipogastrik, ilioinguinal ve/veya genitofemoral sinirlerin innervasyon alanlarında oluşur. Böylece böğür ağrısı, kasık ya da skrotal (veya labial) ağrı ve hiperaljezi hasarlı organ uyarısının lokalizasyonuna bağlı olarak hissedilir (12)

2.3. ÜRETER HİSTOLOJİSİ

Üreter 3 anatomik parçadan meydana gelir: PÜB, üreter ve ÜVB. Üreter duvarı en dışta adventisiya, ortada kas ve en içte mukoza olmak üzere 3 tabakadan meydana gelmiştir. Kas tabakasının intramural kesim dışında iç longitudinal, orta sirküler ve dış longitudinal katmanları vardır. İntramural üreter segmentinde sadece longitudinal kas tabakası vardır (13-15). Üreter ve renal toplayıcı sistem papillaya kadar transizyonel hücreli epitelle döşelidir. Bu epitelin altında lamina propria denilen bağ dokusu tabakası vardır. Bu iki tabaka mukozayı oluşturur. Üreter düz kası içte longitudinal dışta sirküler ve oblik kas lifleri olmak üzere ikiye ayrılır. Üreteri ince bir tabaka halinde adventisiya tabakası sarar. Bu tabakada üreteral kan damarları ve lenfatikler yoğun pleksus oluşturur. Normalde idrar akımı pasif değil, üreteral kasların aktif peristaltizmi ile renal pelvisten mesaneye doğru olmaktadır (15). Gregoir (16), histolojik yapılarına göre 3 tip obstrüktif MGÜ tanımlamıştır. Bunlar; üreter alt ucunda yoğun kollajen infiltrasyonu saptananlar, distal sirküler kas hipertrofi, displazisi gösterenlerdir.

2.4. ÜRETEROVEZİKAL BİLEŞKE

Distal üreter, trigon ve komşu mesane duvarından oluşan üreterovezikal bileşke, idrarın üreterden mesaneye akışını sağlayan ve mesaneden üretere reflüyü önleyen karmaşık bir yapıdan oluşmuştur (17). Üreter kas yapısı liflerin her yöne düzensiz ve sarmal şekilde uzanması nedeniyle tek tabaka olarak kabul edilir. Üreter mesaneye yaklaştıkça kas lifleri düzelir ve intramural kısımda longitudinal olarak devam eder. İntravezikal üreter 1.5 cm boyunda olup mesane duvarıyla sarılan intramural üreter ve yalnız mukoza altında yer alan 0.8 cm'lik submukozal üreter olarak ikiye ayrılır. Distal üreterin longitudinal kasları orifis düzeyinde sonlanmayıp trigon içinde de devam eder. Bu lifler daha sonra, orifis altında yer alan taban lifleriyle birleşip yelpaze şeklinde trigona yayılmaktadır (17). Mesaneye henüz girmemiş olan 3-4 cm'lik bölüm (jukstavezikal üreter), intramural üreter gibi fibromusküler bir kılıfla sarılmıştır (Waldeyer kılıfı). Bu kılıf üste doğru izlendiğinde, içindeki kas liflerinin üreter kaslarıyla kaynaştığı ve üreter

duvarına katıldığı görülür. Distaldeki kılıf intramural üreteri sarar, ancak üreter mesaneye girip submukozal üreter şeklini aldığında Waldeyer kılıfı lifleri birbirinden ayrılır ve üreterin iki yanından geri dönüp tekrar birleşerek kılıfın tabanını oluşturur. Kılıfın bazı lifleri aşağıya doğru, üreter kaslarından oluşan yüzeyel trigonun derinlerine ilerler ve üretranın internal orifisi düzeyinde sonlanır. Bu durumda Waldeyer kılıfı, proksimal ve distalde üreteri fikse edici bir mekanizmayı oluşturur. Derin trigonun detrüsörden kaynaklanan bölümü, üreteral hiatus düzeyinde Waldeyer kılıfına yapışır. Trigon yüzeyel ve derin olmak üzere iki tabakadan oluşur (17).

İntravezikal üreterin longitudinal lifleri orifis düzeyinde ayrılarak mesane tabanına dağılırlar ve yüzeyel trigonu oluştururlar. Bazı lifler trigon kaidesinden karşı tarafa geçerek diğer üreterden gelen liflerle birleşirler. Diğerleri yelpaze şeklinde dağılarak orta-arka bölümden üretraya girerler. Erkekte bu lifler verumontanuma kadar uzanıp ejekulator kanalların kaslarıyla bağlantı kurarlar ve krista üretralisi oluştururlar. Kadında aynı lifler üretranın dış meatusunda sonlanır (17).

Waldeyer kılıfını oluşturan lifler mesane tabanında devam ederek derin trigonu oluşturur. Bu bölümde tübüler yapı düzleşir ve kas lifleri daha sıkı yapışır. Üstteki lifler mediale yayılarak karşı taraftan gelenlerle birleşir ve trigonun kaidesini oluşturur (Merciere bağı-interüreterik bar). Daha alt lifler mediale ve derine değişik eğimlerle inerek karşıdan gelen liflerle birleşir. Derin ve yüzeyel trigon arasında müsküler bir bağlantı olmayıp kolayca ayrılabilirler (17).

2.5.ÜRETERDE ‘‘PACEMAKER’’ POTANSİYELLERİ VE AKTİVİTESİ

Spontan elektriksel aktivite gösteren hücreler ‘‘pacemaker’’ hücreler olarak bilinir. ‘‘Pacemaker’’ hücreler diğer hücrelerden transmembran istirahat potansiyellerinin daha düşük (daha az negatif) olmasıyla farklılık gösterir ve bunlar sabit kalmaktan ziyade yavaş bir spontan depolarizasyon gösterirler. Eğer spontan değişiklikteki belli bir eşik potansiyele ulaşırsa aksiyon potansiyelinde bir artış görülür (18).

İdrarın böbreğin minör kalikslerinden mesaneye kadar geri akım ve basınç olmaksızın iletilmesinde üriner sistemin peristaltik aktivitesi önemli rol oynar. Böbrek toplayıcı sisteminin proksimal kısmında yerleşmiş ‘‘pacemaker’’ alanlar bulunur ve buradan kaynaklanan elektriksel aktiviteyle peristaltizm başlatılır. Elektriksel aktivitenin hücreden hücreye taşınması, idrarı bolus tarzında distale taşıyacak üreter kontraksiyon dalgalarını oluşturur. Peristaltik dalgalar böbrek pelvisi ve proksimal üreterde

‘‘pacemaker’’ hücreler tarafından üretilir. İdrarın toplanması ve distale iletilmesi aktif ve pasif mekanizmalarla olur ve üreter duvarları boyunca bir bütünlüğün olmasını gerektirir (18). İnterstisiyel Cajal hücreleri (ICCs)’nin üreterde ‘‘pacemaker’’ aktiviteden sorumlu olduğu düşünülmektedir (19). Bu hücreler elektriksel yavaş dalga potansiyelleri üretir ve peristaltik aktivitenin dağılımını belirler. Bu hücrelerin tanımlanması yüzeylerinden salınan tirozin kinaz reseptörü proto-onkogen c-kit antijenlerin spesifik monoklonik antikorla işaretlenerek görülmesiyle mümkün olmuştur (20).

Peristaltizm mekanik bir olaydır ve elektriksel işlev sonucu oluşur. Kaliksiyel alanlardan ortaya çıkan birbiriyle uyumlu kontraksiyonlar idrarın papilladan çıkışını sağlar, böbrek parankimini pelvisteki artmış basınçtan korur. Normalde kalikslerde ortalama 6 adet ‘‘pacemaker’’ kontraksiyonu görülür. Yüksek idrar akımında üreter kontraksiyonları kalikslerle aynı sıklıkta görülürken, düşük idrar akımında kalikslerde kontraksiyon sıklığı üreterden daha fazladır (20).

Üreterdeki ileti hızı yaklaşık 2-6 cm/sn’dir. Üreterin elektriksel iletimi bir açıdan kalp ile benzerlik gösterir ve bazen kalpte görülen parsiyel ileti bloğu (Wenkebach fenomoni) üreterde gösterilmiştir (20). Düz kas kasılmasında kalsiyum çok önemli bir role sahiptir. Tavşan ve insan mesanesi düz kaslarında kalsiyumdan bağımsız kasılmalar gösterilmiş olmakla beraber temelde kalsiyum gereklidir (20). Hücre içine dışarıdan (L-tipi kalsiyum kanalları yoluyla) ve intrasellüler depolardan (sarkoplazmik ve endoplazmik retikulum) olmak üzere iki kaynaktan sağlanır. Üreter düz kas kasılmasında, iskelet kaslarında görülen aktin, myozin, troponin ve tropomyozin etkileşimlerinden farklı olarak myozinin fosforilizasyonu temel rol oynar. Uyarılma neticesi oluşan aksiyon potansiyeli esnasında artan sarkoplazmik kalsiyum konsantrasyonu, inaktif durumdaki kalmodulin ile bağlandığında myozin hafif zincirinin fosforilizasyonuyla onu aktif duruma geçirir ve aktin tarafından başlatılan myozin magnezyum ATP’az aktivitesiyle aktin-myozin etkileşimi başlar ve düz kas kasılması gerçekleşir. Kontraktil proteinlerin alanında kalsiyum konsantrasyonu düşük olduğunda myozin hafif zincir aktif değildir, çünkü kalmodulinin kalsiyum gerektirir. Hücre içi asidik ortama kaydırıldığında hücrenin kasılma gücünün arttığı, bazik ortamdaysa azaldığı ve buradaki belirleyici rolün potasyumdan kaynaklandığı gösterilmiştir (20). Üreter ayrıca kapsaisin duyarlı (taşikininler, P maddesi, nörokinin A, kalsitonin gen

ilişkili peptid) primer afferent sinir dolaşımına sahiptir (20). Taşikininler, P maddesi, nörokinin A, ve nöropeptid K üreteral peristaltizmde uyarıcı etki ederken kalsitonin gen bağımlı peptidler inhibitör etkiye sahiptir. Nöropeptid Y, vazoaktif intestinal polipeptid (VİP) gibi peptiderjik nöronlar üreterde mevcuttur. Nöropeptid Y, nörepinefrinin gösterdiği kontraksiyon cevabını artırır, VİP ise peristaltik sıklığı ve amplitüdünü azaltır. Üreterin değişik alanlarında farklı innervasyonlar mevcuttur. Üreter alt bölümündeki innervasyon üst bölüme göre daha yoğundur. Afferent innervasyon en yoğun proksimaldedir ve distale doğru azalır (20).

2.6 MEGAÜRETERLER

MGÜ'ler birçok doğumsal anomali gibi gebelik ultrasonografisi ile giderek artan sıklıkta saptanmaktadır (21). Normal üreter çapı nadiren 5 mm'den büyüktür, çapı 7-8 mm'yi aşan üreterler MGÜ olarak tanımlanır. MGÜ'ler dilatasyon sebebine göre genellikle dört gruba ayrılır: Obstrüktif , reflüksif, obstrüktif reflüksif, obstrüktif reflüksif olmayan. Ayrıca her grup kendi içerisinde primer ve sekonder olarak gruplara ayrılmaktadır. Primer grupta üreterin yapısal anomalileri, sekonder grupta ise üreter genişlemesine yol açan üreter dışı patolojiler toplanmıştır (22).

2.6.1 Primer obstrüktif MGÜ

Primer obstrüktif MGÜ, ilk olarak 1923 yılında, Caulk (22) tarafından tanımlanmıştır. Hastalık üreterin mesaneye girmeden önceki 1-2 cm'lik kısmının intrinsik konjenital obstrüksiyonu sonucu oluşmaktadır (23). Üreterin son ucunda yer alan adinamik üreteral segment, proksimaldeki üretere nazaran daha dar görünmesine rağmen, çoğu kez normal çaptadır ve üreteral kateterin geçişine de genellikle izin verir. Yani anatomik bir darlık veya tıkanıklık söz konusu değildir (24). Bu nedenle patoloji primer reflünün olmadığı obstrüktif MGÜ olarak da bilinir. Dar segmentin uzunluğu 5-60 mm (ortalama 17 mm) arasında değişir (25).

2.6.1.1. Fizyopatoloji :

Primer obstrüktif MGÜ' de gerçek bir darlık nadiren bulunabilir; ancak fonksiyon değişikliğine yol açan histolojik anormalilerin pek çok varyasyonu tanımlanmıştır. Bunlar, kas dezoryantasyonu (15,26), kas hipoplazisi, kas hipertrofisi ve mural fibrozis (27) olarak sayılabilir. Hem ışık ve hem de elektron mikroskopisi çalışmalarında aşırı kollajen depolanması görülmüştür (14,28,29). Teorik olarak, artmış matriks

depolanması hücre birleşim noktalarında değişikliğe yol açar ve myoelektrik dağılımı ve peristaltizmi bozar. Bu segmentlerde üreteral profilometri, ‘‘üreteroaritmiler’’ adı verilen düzensiz dalga paternleri gösterir (30). Neden distal üreterin olaya her zaman katıldığı açık değildir, ancak bu durum, üreterin en son gelişen kısmı olan bu segmentin, kas yapısının gelişimindeki duraklama ile ilgili olabileceği varsayılmıştır (31).

2.6.1.2.Tanı kriterleri:

1) İntravenöz pyelografi (İVP), retrograd pyelografi (RGP), antegrad pyelografi, US veya manyetik rezonans (MR) ürografi ile dilate üreterin görüntülenmesi,

2) Üreter alt ucunun düzgün bir şekilde gittikçe incelmesi,

3) Vezikoüreteral reflü yokluğu,

4) İnfravezikal obstrüksiyon yokluğu,

5) Sistoskopik olarak veya üreteral kateter vasıtasıyla üreter alt uçta obstrüksiyon olmadığının gösterilmesi (32,33).

Kökeni ne olursa olsun, bozulmuş peristaltizm serbest idrar akışını engeller ve fonksiyonel bir obstrüksiyon meydana getirir. Retrograd olan akım ile de, birikmiş idrar bolusunun anormal distal segmenti geçmesi daha da güçleşir. Daha proksimaldeki dilate üreterde ritmik aktivite görülmez. Üreteral dilatasyonun derecesi proksimalde biriken idrar miktarına, bu da distal obstrüksiyonun derecesine ve üretilen idrar miktarına bağlıdır (34). Üreteral dilatasyon düşük intraluminal basıncı idame ettirici bir mekanizma olabilir.

Primer obstrüktif MGÜ’in adinamik üreteral segment dışında kalan sekonder nedenleri üreteral valv, konjenital üreter striktürü (35), üreterin tümör veya retroperitoneal fibrozisle sıkışması ve üreteral ektopidir. Üreteral valvler hem nadir lezyonlardır hem de daha çok üreterin proksimalinde yer alırlar (36). Bunların fetal dönemde Ostling tarafından tanımlanmış transvers kıvrımların veya Chawalle membranlarının kalıntıları oldukları kabul edilmektedir (37).

2.6.2. Sekonder obstrüktif MGÜ

MGÜ'in bu formu nörojenik ya da nörojenik olmayan işeme disfonksiyonu ve posterior üretral valv gibi infravezikal obstrüksiyon nedenleri ile birlikte görülür. Jukstavezikal bileşke üzerinde oluşan basınç 40 cm H_2O ya da üzerinde olduğunda üreterin idrar akımında zorluk oluşur ve bu basınçlar kontrol edilemediğinde ilerleyici üreteral dilatasyon, reflü ve renal hasar görülür. Bazı üreterlerde ise obstrüksiyon tam olarak bulunmamasına karşın, kompliyansını kaybetmiş ve artmış infravezikal basıncı proksimale yansıtan üreterlerin böbreği tamponlama yeteneği azalmıştır (37).

Üreterosel, ektopik üreter, mesane divertikülü, periüreteral fibrozis, nörojenik mesane, retroperitoneal tümörlerin dıştan basısı, kitleler ve damar basıları sekonder obstrüktif MGÜ nedenlerinden bazılarıdır. Patolojik vakaların %25'inde üreterde darlık oluşur. Darlıkların da %66'sı pelvik üreterdedir (38).

Üreter obstrüksiyonlarının bir diğer nedeni de iatrojenik yaralanmalardır. Üreter yaralanmalarının %90'ı distal üreterde oluşmaktadır (39). Major pelvik cerrahi sonrası %0.5-1.5 oranında görülmektedir. Üreter hasarı, stenoz veya obstrüksiyon, fistül, hidronefroz ve renal fonksiyon kaybı şeklinde olabilir (40). Bazı çalışmalarda intraoperatif tespit edilen üreter yaralanma oranı %11 olarak bildirilmiştir (41).

2.6.3. Primer ve sekonder reflülü MGÜ

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçması ile karakterize olup, çocuk ürologlarının en sık karşılaştığı problemlerden biridir.

Normal üreter, idrarı bolus tarzında mesaneye gönderir. Bunu yapabilmek için öncelikle üreterin üç kas tabakası (en içte longitudinal, ortada sirküler ve dışta longitudinal) bolusun oluşturduğu gerilim refleksine etkin peristaltizm ile yanıt verebilmelidir. Mesanedeki basınç idrarın rahatça akışına izin verecek kadar düşük olmalıdır. Son olarak üreterovezikal bileşke mesane doluşu ya da kontraksiyonu sonucu artan basınç ile distal üreteri kapatabilmelidir. Bu ''flap-valv'' etkisini yapmak için intravezikal üreter mesaneye oblik olarak giriş yapmalı, oklüzyonu sağlamak için posterior kas desteğine ve yeterli submukozal uzunluğa sahip olmalıdır (42).

İdrar bolusu hiatusa yaklaştığında, intravezikal longitudinal kaslar kasılır. Bu kasılma intravezikal üreteri kısaltmak için orifisi hiatusa doğru çekerek direnci azaltır. Üreterin peristaltik basıncı (20-35 mmHg) tipik olarak, düşük dolum basıncı olan mesanenin (8-

12 mmHg) içine doğru idrar bolusunu gönderir. Üreter gevşedikten sonra mesane mukozasının altındaki normal pozisyonuna geri döner. Burada pasif flap-valv mekanizması mesanenin doluşu sırasında reflüyü önler (43). Mukoza ve kas arasına sıkışan ve esnek bir yapısı olan intravezikal üreter, mesanenin dolma basıncı ile komprese olur. İşeme sırasında üreterovezikal bileşkenin longitudinal kas lifleri mesane kontraksiyonuyla birlikte meatusu ve submukozal tüneli kapatır. Trigonun hasar görmesi sonucu üreter orifisi yukarıya ve laterale yer değiştirerek reflüye neden olur (43).

Primer reflü, yetersiz valvüler mekanizmaya sahip olan intravezikal üreterin longitudinal kas yapısındaki defektin de içinde bulunduğu üreterovezikal bileşkenin konjenital anomalisidir. Yeterli bir üreterovezikal bileşke için en kritik faktör submukozal üreter uzunluğu ile çapının ilişkisidir. Kısa intravezikal segmentli ve geniş çaplı üreterlerin valvleri tam kapanamaz. Tekrar eden infeksiyonlar sonucu kronik skarlaşmış üreterler de benzer problemler oluşturabilir. Reflüsü olmayan çocuklarda tünel uzunluğunun üreter çapına oranı 5:1 iken, reflülü çocuklarda 1.4:1 olarak bildirilmiştir (43).

Sekonder reflü, mesane obstrüksiyonu ve buna bağlı yükselmiş intravezikal basınca bağlı oluşur. En sık anatomik neden erkek çocukların %50'sinde reflü ile birlikte olan posterior üretral valvdir. Üretral darlık, meatal stenoz ve üreterosel diğer en sık görülen anatomik nedenlerdir. Fonksiyonel nedenlerin başında nörojen mesane ve instabil mesane vardır (44).

İşeme disfonksiyonu nedeniyle ürodinami yapılan çocukların %50'sinde reflü saptanmıştır (45). Mesane enfeksiyonları ve onlara eşlik eden enflamasyon kompliyansı azaltıp intravezikal basıncı artırıp ve üreterovezikal bileşkeyi hasarlandırarak ya da zayıflatarak reflüye sebep olabilir (46,47). Gram negatif endotoksinlerin neden olduğu üreter atonisi de hazırlayıcı sebepler arasındadır (48). Bazı hastalarda geçici reflü, akut sistit atakları sırasında olur ve enfeksiyonun tedavisi ile kaybolur (49). Hem reflü hem de mesane disfonksiyonu, 3-5 yaşlarında pik yapar ve pek çok çocukta bu durum tuvalet eğitiminin başlamasından sonraki döneme denk gelir. Kronik olarak artmış intravezikal basınç, mesane kası kompliyansında azalmaya, detrüsor dekompansasyonuna ve inkomplet boşalmaya neden olarak üreterovezikal bileşkeyi hasarlandırır. Reflünün

artması mesane boşalmasını bozar, dinlenme ve doluş basınçlarını yükseltir, böylece üst ve alt üriner sistem hasarının kısır döngüsü başlar (50).

Reflünün derecelendirilmesi için birçok sistem tariflenmiştir. Bu çalışmaların amacı hastalık sürecinin şiddetini değerlendirmektir. Reflü, sistografide dinamik olarak görülen bir değişikliktir (51). Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi üreter ve üst toplayıcı sistemde voiding sistoüreterografi (VSUG) sırasında kontrast maddenin görünümünü temel alarak bugünkü sınıflandırmayı oluşturmuştur (52).

2.6.4. Primer reflüsüz, obstrüksiyonsuz MGÜ

Yenidoğan MGÜ' lerinin çoğu bu kategoride yer alır (53). Distal üreteral bölümün tek başına dilate olduğu çoğu yetişkinde bulunan MGÜ'ler de benzer şekilde sınıflandırılır (54).

Tipik semptomları yoktur genelde tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ağrı ve hematüridir. Reflü ve obstrüksiyon olmadan gelişen dilatasyonun sebebi tam olarak bilinmemektedir (55,56). Öne sürülen teorilerden biri fötal böbrek glomerüler filtrasyonundaki, vasküler direnç ve konsantrasyon yeteneğindeki farklılıklardan dolayı doğumdan önce doğumdan sonrakine oranla 4-6 kat daha fazla idrar üretmesidir (57). Geçici obstrüksiyon sonucu oluşan poliürik nefropatilerde olduğu gibi, böbrekten gelen fazla miktarda idrar fötal üreterlerde dilatasyona neden olur. Bu durumda obstrüksiyonun sebebi, oluşan fötal üreter kıvrımlarının üreter gelişimini geciktirmesi ya da üreter peristaltizminin immatürasyonudur (58).

2.6.5. Sekonder obstrüksiyonsuz, reflüsüz MGÜ

Bu tip MGÜ formu sanılanın aksine daha fazla görülür ve çoğunlukla tanımlanabilen bir sebebe sahiptir. Maksimal üreteral peristaltizmi aşan miktarda idrar çıkışına yol açan nefropatiler toplayıcı sistemin artan idrar miktarına cevap vermesiyle üreteral dilatasyonda artışa yol açarlar. Bu patolojik durumlar arasında lityum toksisitesi, diabetes mellitus, diabetes insipitus, orak hücreli nefropati, psikojenik polidipsi vardır (59). Diğer bir neden peristaltizmi inhibe eden bakteriyel endotoksinlerin eşlik ettiği akut üriner sistem infeksiyonu nedeniyle belirgin üreteral dilatasyon meydana gelir ve uygun antibiyotik tedavisiyle iyileşme beklenir (59). İleri derecede kıvrımlı ve dilate üreterlerle normal fonksiyone böbreklere sahip Prune-Belly sendromu bu grubun en uç

örneğidir. Üreter ektazisinin nedeni, reflü veya üreterovezikal bileşke darlığı veya reflüsüz obstrüksiyonsuz MGÜ şeklinde olmaktadır (59).

2.6.6. Obstrüktif ve reflüksif MGÜ

Weiss (60), 400 olguluk serisinde, %2 oranında hem reflüksif hem de obstrüktif megaüreter vakalarının olduğunu bildirmiştir. Jukstavezikal bölgedeki kas hücre eksikliğine bağlı obstrüksiyon oluşmakta ve idrar rahat boşalamamaktadır. Distal üreter adinamik segment gibi davranmaktadır. VSUG'de reflü olan kontrast maddenin boşalmasında gecikme ve üreter distalinde opasifiye olmayan bir segment vardır (60).

2.7. KLİNİK, TANI VE AYIRICI TANI

MGÜ, genellikle doğum öncesi veya sonrası yapılan US ile ya da klinik bulgularla tespit edilir ve tanı İVP veya radyonüklid sintigrafi ile doğrulanır. VUR tanısı VSUG ile konur. US, kolay uygulanabilirliği, invaziv bir yöntem olmaması, üriner sistem yapısı hakkında ayrıntılı bilgi vermesi nedeniyle ilk başvurulacak yöntemdir (61,62). US ile toplayıcı sistemdeki dilatasyon derecesi ölçülerek arka arkaya yapılan incelemelerle dilatasyon derecesindeki artış ve azalmalar takip edilir. Böbrek pelvis ve kalikslerin dilatasyonu, mesaneye kadar izlenen dilate kıvrımlı üreter, dilatasyonun çok belirgin olmadığı durumlarda mesanenin arkasında saptanan dilate distal üreter MGÜ tanısı konulmasında önemlidir. US, renal parankim kalınlığı, parankim ekojenitesi, üriner sistem taşları, toplayıcı sistem duplikasyonu, üreterin ektopik sonlanması, paraüreteral divertikül ve üreterosel gibi patolojilerin aydınlatılmasında da önemlidir (61,62).

VSUG, üreteral dilatasyon saptandığında reflünün ekarte edilmesi ve sekonder MGÜ nedenleri olan nörojenik disfonksiyon ve mesane çıkım obstrüksiyonu yapan nedenlerin saptanması, mesane ile üretranın durumunun değerlendirilmesi için gereklidir (61,62).

Obstrüktif ve reflüksif MGÜ'de geç filmlerde üreterin dolu kalması reflüye obstrüksiyonun da eşlik ettiği şüphesini uyandırmalı ve obstrüksiyona yönelik tetkikler yapılmalıdır (63).

İVP'de dilate distal üreter, daha az dilate proksimal üreter ve kısmen normal görülebilen renal pelvis görünümü ile patognomonik doğrulama sağlar. İVP genelde ilk basamak tanı aracı olarak kullanılmaz çünkü fonksiyonel bilgiler öğrenilmelidir. Yenidoğanlarda renal immatürite ve gaz nedeniyle İVP en erken doğumdan 3-4 hafta sonra çekilmeli ve

opak madde verildikten 1-2 saat sonra görüntü alınmalıdır. Obstrüksiyon seviyesi net olarak bilinmiyorsa İVP gereklidir (64,65).

Radyonüklid sintigrafi üst üriner sistem obstrüksiyonu tanısı konulmasında en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Tc-99m DMSA (Technetium-99m dimercaptosuccinic acid) kullanılarak yapılan renal sintigrafi pyelonefriti ve sonucunda oluşan renal kortikal skarlaşmayı tespit etmede en iyi yöntemdir. Renal skarları tespit etmede %98 özgüllük, %92 duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (66,67). Bu inceleme parankimal hasarın değerlendirilmesi ve izlemi için önemlidir. Obstrüksiyonun değerlendirilmesinde, fonksiyon ve klirens parametrelerini elde etmek için genelde Tc-99m DTPA (Technetium-99m diethylenetriaminopentaacetic acid)ve Tc-99m MAG3 (Technetium-99m mercaptoacetyltriglycine) kullanılır. Tc-99m MAG3 daha iyi anatomik bilgi verir. Ayrıca Tc-99m DTPA'dan farklı olarak böbrek yetmezliğinde de kullanılabilir (66).

Radyoizotop kullanılarak yapılan sistogramlarla da reflünün varlığını göstermek mümkündür. Bu yöntemle reflü derecesi ve mesane ile üretranın anatomisini değerlendirmek mümkün değildir, sadece reflünün var olup olmadığı görülür. Gonadların maruz kaldığı radyasyon belirgin azalmıştır (67).

Whitaker testinde, perkütan yolla renal pelvise yerleştirilen kateterden 10 ml/dk (mililitre/dakika) hızla izotonik solüsyon infüzyonu yapılmaktadır. Mesaneye yerleştirilen üretral kateterden sabit hızla sıvı geldiğinin gözlendiği durumda sistem içerisindeki basınç ölçülmektedir. Böbrek pelvisi ile mesane basıncı arasındaki farkın 22 cm H_2O üzerinde olması obstrüksiyonu gösterdiği, 15 cm H_2O altında olmasının ise obstrüksiyonun olmadığına işaret ettiği kabul edilmektedir (68).

MR ürografi, çocuk yaş grubunda, renal yetmezlik durumunda İVP ve sintigrafiye göre daha iyi sonuçlar verir. Renal kan akımı, anatomi değerlendirilir. T2 ağırlıklı görüntüleme kontrast gereksinimi olmaksızın lümendeki sıvıyı göstererek tıkanıklık olan sistemi ortaya koyar (69). Üriner sistem anomalilerin prenatal dönemde belirlenmesinde MR görüntüleme ve insan fötüsünde MR kontrast maddelerin kullanımı henüz deneme aşamasındadır (69,70). Yalnız başına üriner sistemin, hem yapısal hem de fonksiyonel durumunu ayrıntılı olarak ortaya koyduğu ve başka inceleme metodlarına da gerek bırakmadığı da bildirilmektedir (71).

Sistoskopi, üreterlerin, üretranın ve mesane boynunun anatomisini tanımlamada VSUG ve US'nin gösteremediği çok az bilgi sağlar. Orifis yapısı ve lateralizasyonunun olup olmadığı konusunda bilgi verir (72). Ürodinamik çalışmalar, sekonder reflü nedenlerini (valvler, nörojen mesane, nörojenik olmayan mesane, işeme disfonksiyonu) göstermede kullanılır (73).

2.8. TEDAVİ

Antenatal US'nin kullanımının yaygınlaşması ile daha çok rastlanmaya başlanan neonatal üreteral dilatasyonların çoğunluğu büyüme ile kendiliğinden düzelmektedir. Cerrahi olmayan tedavi planı hem hidronefrotik hem de karşı taraftaki böbreğin diüretik renogramdaki T1/2 sürelerine ve bölünmüş böbrek fonksiyon yüzdelerine göre yapılır. Bölünmüş böbrek fonksiyonu yeterli düzeyde olan böbrekler diüretik renogramda obstrüktif görünseler bile konservatif takip için iyi bir adaydırlar İzlenmesine karar verilen bebekler proflaksiye alınır ve belirli aralıklarla US ve sintigrafi çalışmalarıyla takip edilirler (10,74-77).

Reflüksif MGÜ tedavisi, VUR'un tedavi prensipleri doğrultusunda yapılır. İntravezikal, ekstravezikal, endoskopik ve laparoskopik çok sayıda antireflü cerrahisi tanımlanmıştır. Çocuklarda kabul gören konservatif takibin tersine ilerleyen yaşlarda ÜVB matürasyonunu tamamladığından ve kendiliğinden düzelme ihtimali düşük olduğundan cerrahi önerilmektedir. Bu durum hastalığın kendini geç yaşta göstermesine ve sessiz subklinik hasarla yıllarca ilerlemesine bağlıdır (77). Eğer üreterik tomurcuk mezonefrik kanaldan mesaneye daha yakın bir konumda köken alırsa submukozal tünel kısa olacaktır. Duplikasyon anomalilerinde alt toplayıcı sistemin üreteri daha proksimale açılacak ve submukozal üreteri kısa olacağından reflü ihtimali yüksek olacaktır (78). İnfravezikal obstrüksiyon, diabetes insipitus, nörojen mesane gibi sekonder MGÜ nedenleri primer bozukluğun tedavisi yapılarak ele alınırlar. Çocuklarda VUR başlangıç derecesine ve ortaya çıktığı yaşa bağlı olarak kendiliğinden düzelebilir. Bunun nedeni, submukozal tünelin, mesanenin ve üreter longitudinal kaslarının olgunlaşması, uzaması ile birlikte mesane dinamiklerinde oluşan değişikliklerdir. Reflünün böbreğe zarar vermesi için kesin olan intrarenal reflünün olması gereğidir. Oluşan reflünün hidrostatik basıncı, böbrek papilla yapısının reflüye yol açmaya yatkınlığı, idrarın enfekte olup olmaması ve hastanın yaşı skarlaşmada en önemli faktörlerdir. Yenidoğan reflüsünün iyi anlaşılmasıyla erken dönemde rastlanan

reflülerin çoğunun intrauterin dönemde oluştuğu ve enfeksiyona sekonder olmaktan çok gelişimsel bir bozukluk ve displaziye bağlı oluştuğu düşünülmektedir (78). Medikal tedavinin amacı, enfeksiyon oluşumunu ve dolayısıyla renal skar oluşumunu engellemektir.

Skoog ve ark. (56) 5 yıllık medikal takip sonrası Grade I'den, Grade III'e kadar olan reflülerde %90'a varan düzelme görmüşlerdir. Grade III reflülerin %50'si kendiliğinden düzelir (79).

Grade IV reflüde %30, Grade V reflüde %12 düzelme bildirilmiştir (73). Amerikan Üroloji Derneği konservatif ve cerrahi tedavi seçeneklerini belirlemiştir.

Cerrahi endikasyonlar (80);

1) Reflü ve obstrüksiyonun birlikte olduğu tüm megaüreter olguları,
2) Beraberinde duplikasyon, paraüreteral divertikül gibi anatomik anomalileri olanlar,
3) Bir yaş üstü Grade V reflüler (tek taraflı ve skar yoksa beklenebilir),
4) Beş yaş üstü bilateral Grade III ve IV reflüler,

VUR işeme disfonksiyonu ile birlikte ise işeme disfonksiyonunu düzeltmek esastır, ama buna rağmen düzelme sağlanamıyorsa cerrahi tedavi yapılmalıdır. İzlem sırasında tekrarlayan enfeksiyonu olanlarda, bir kez bile pyelonefrit geçirenlerde, supresif tedavide sorun yaşanan olgularda cerrahi planlanmalıdır. Sorunsuz bir konservatif izleme rağmen 5 yaşını geçmiş ve reflüsü düzelmeyen olgularda cerrahi yapılmalıdır. VUR'u düzeltmede çok çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Anatomik olarak üreterin konumu temel alındığında, ekstravezikal, intravezikal ya da kombine submukozal tünelin orjinal hiatus ile ilişkisine göre ise suprahiatal ya da infrahiatal olarak sınıflandırılabilir. Başarılı bir üreteroneosistostomide, reimplantasyon için yeterli uzunlukta ve uygun kas yapısına sahip submukozal tünel sağlanmalıdır. Reflüyü düzeltmek için üreter çapının 5 katı uzunluğunda tünel oluşturmak gereklidir (80).

Üreter orifisi altına submukozal enjeksiyon (STING) düşük dereceli reflülerde tercih edilen bir yaklaşımdır. Bu amaçla teflon, kollajen, silikon mikroimplantlar ve dekstranomer-hiyalüronik asit en yaygın kullanılan materyallerdir. Endoskopik müdahale cerrahi kadar başarılı değildir, en iyi ihtimalle tek enjeksiyonda %70 başarı

sağlar. Yüksek dereceli reflü, yanlış enjeksiyon tekniği ve işeme disfonksiyonu endoskopik tedavinin muhtemel başarısızlık nedenleridir (80).

Nadiren medikal tedavinin başarısız olduğu ancak rekonstrüktif cerrahi için küçük bulunan çocuklarda, tek taraflı reflü için distal üreterostomi ya da bilateral reflü için vezikostomi ideal bir geçici çözüm yoludur (80).

VUR'un laparoskopik tedavisi intra veya ekstraperitoneal olarak yapılabilir. Operasyon açık teknikten daha uzun sürer ve maliyeti yüksektir. Birçok otör ekstravezikal Lich-Gregoir tekniği ile başarılı sonuçlar almışlardır. İlk değerlendirmede cerrahi gereksinimi duyulan olgularda çok geniş bir üreterin nispeten küçük bir mesaneye implantasyonu zor olabileceğinden geçici bir uç üreterostomi iyi bir seçimdir. Üreterostomi implantasyon zamanı geldiğinde üreterin daraltılması ihtiyacını ortadan kaldırabilir (80).

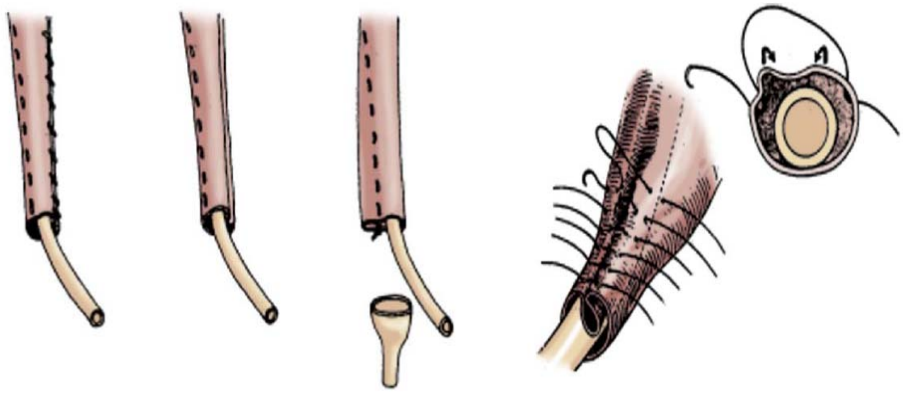
Üreteroplasti Yöntemleri:

Kalicinski yöntemi : İki emilmeyen dikiş materyalinin birisi planlanan kısmın proksimal ucuna ve diğeri ise yeni meatusa bitişik tarzda klemp izlerine yerleştirilir. Her iki dikişi birleştirir tarzda devamlı dikiş atılarak üreter uzunlamasına iki lümene bölünür. Kateterize lümen üzerine üreterin nonfoksiyone parçası katlanarak üreter daraltılmış olur (81).

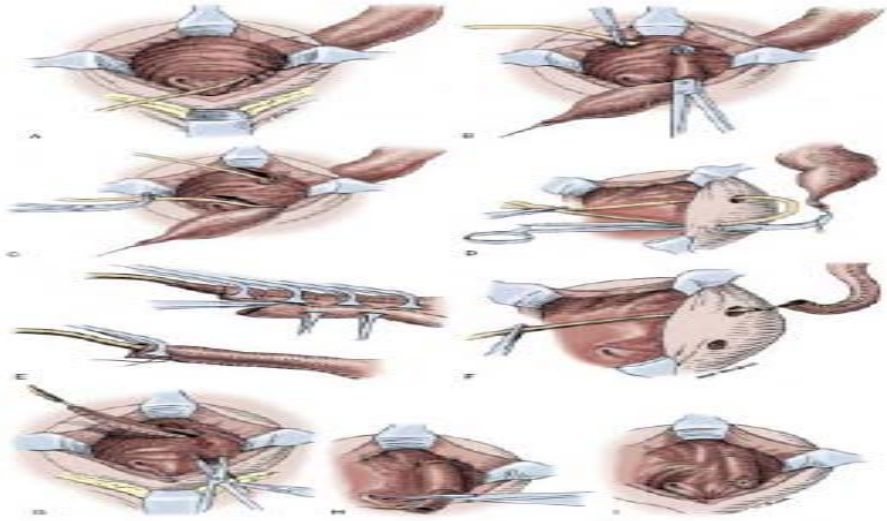
Starr yöntemi : Gerekli plikasyonun derecesini belirleyecek atravmatik klempler konulduktan sonra, üreterin en iyi damarlanan kısmı korunarak fazla kısmı belirlenir. Proksimalden başlanarak, klemp izlerince Lembert tarzında aralıklı yerleştirilen dikişlerle üreterin anterior plikasyonu yapılır (82).

Eksizyonel daraltma: Kullanılan teknik, Hendren (1969) tarafından tarif edilene benzemektedir. Üreterin medial damarları korunurken, gereksiz üreter eksize edilir. Lümenin fazla daraltılmasından kaçınılmalıdır. Daraltılan üreterin proksimal 2/3'lük bölümünün kenarlarının karşı karşıya gelmesi için devamlı ve kilitleyerek dikişler konulur (83).

ÜRETEROPLASTİ YÖNTEMLERİ



Şekil 1. Reimplantasyon için tasarlanan distal segmentin revizyonu. (Kalicinski ve Starr) (84)



Şekil 2. Eksizyonel daraltma ve reimplantasyon (84)

Eksizyon yöntemine nazaran daraltma yöntemlerinin hem üreterin daha kısa süreli kateterizasyonu sağlaması hem de üreterin kanlanmasını daha az etkilemesi gibi avantajları vardır (81,85-88). Tüm üreterin daraltılması gereksizdir.

Üreteroneosistostomi sonrasında proksimaldeki dilate segment bir süre sonra kendiliğinden daralmaktadır. Yeni hiatusa mesanenin arka duvarında yer verilmelidir. Üreter mesanenin yan duvarından içeri sokulursa mesane dolduğunda üreter açılanıp tıkanabilir. Üreter yeni hiatustan mesane içine alındıktan sonra mukoza açılır ve üreterin geçeceği 1'e 5 uzunluğunda bir yatak hazırlanır. Bu yatak mukoza insize edilmeden bir klempin yardımıyla tünel şeklinde de hazırlanabilir. Eski hiatus kapatılır. Açılan mukoza da üreterin üzerine kapatılır. Yeniden şekillendirilmiş MGÜ'ler genellikle çapraz trigonal ya da Leadbetter teknikleri ile reimplante edilirken, ekstravezikal onarımlar da başarıyla yapılabilmektedir. Özellikle küçük çocuklarda tamiri ''psoas hitch'' ile kombine etmek yararlıdır. Daraltılan üreterlere 5-7 gün süreyle stent uygulanır (89,90).

Paquin (91), 1959'da, tünel ile birlikte ''nipple'' tekniğini tariflemiştir. Üreteroneosistostomi dışında alternatif tedavi yöntemleri de vardır. Bunlardan biri endoskopik yöntemle uygulanan üreterin intramural ve jukstavezikal kısmının Holmium YAĞ lazerle tedavisidir (92). Konjenital üreteropelvik bileşke darlığında uygulanan endopyelotomi tekniğini örnek alarak üretere kılavuz tel eşliğinde yapılan dilatasyon sonrası üreterin saat 6 hizasında tam kat kesilmesi diğer bir yöntemdir (93).

Cerrahi tedavinin başarı oranı %85-95 arasındadır (77,80,86,88). Üreterin distal kesiminin eksize edilerek daraltıldığı olgularda başarı şansı biraz daha düşüktür (%74-90). Belli başlı komplikasyonlar VUR (%10), üreterovezikal tıkanıklık (%2-5) ve idrar ekstravazasyonudur. Ancak bunların önemli bir kısmı birkaç yıl içinde düzelmektedir Reflü reimplante edilmiş üreterde veya diğer üreterde de görülebilir (94). Cerrahi sonrası bu komplikasyonların operasyon nedeniyle oluşan trigonal ödeme ikincil oluştuğu düşünülmektedir. Postoperatif dönemdeki mesane disfonksiyonu da sorumlu olabilir. Postoperatif reflü genelde düşük dereceli ve geçicidir (86).

Obstrüksiyon ise erken dönemde ödem, mesane spazmı, subtrigonal kanama, pıhtı ve mukus tıkaçlarına bağlı olabilir. Postoperatif obstrüksiyonlar genelde asemptomatik ve geçicidir, fakat semptomlar hafiflemezse nefrostomi veya üreteral stent gerekebilir. Tam obstrüksiyonlar genelde iskemi sonucu oluşur. Diğer nedenler hiatusta kıvrılma ve peritondan uygun olmayan geçiş sonrası üreterin submukozal tünelde sıkışmasıdır. Aralıklı obstrüksiyon ise laterale implante edilen üreterin mesane doldukça artan kıvrılması sonucu görülür. Mesane açılarak yeni üreteral hiatus ve tünelin yeri

planlanmalıdır. Üreter mümkün olduğu kadar distalden mobilize edilir ve mesane dışında yatay kesilir. Obstrüktif üreter reimplantasyon için yeterli uzunluğun sağlanmasında ek bir soruna yol açabilir. Dikkatli proksimal mobilizasyon yeterli olmadığında gerekli üreter uzunluğuna ulaşmak için ‘‘psoas hitch’’ tekniği kullanılabilir. Mesane ana iliak damarların yukarısında psoas tendonuna asılır, bu mesane distorsiyonuna neden olur ancak normal fonksiyonunu engellemez. Bu teknik ile üretere yaklaşık 10 cm’lik ilave bir uzunluk sağlanmış olur (95). Ameliyat üzerinden 3 yıl geçmiş olmasına rağmen hala devam eden reflüler ikincil ameliyatlarla düzeltilmelidir. Ameliyat sonrası reflünün devam etmesi teknik nedenlere bağlı olabileceği gibi, mesane disfonksiyonu ve üreter duvarındaki aşırı kollajen ve azalmış düz kaslardan da kaynaklanabilir (81).

Dilate Dupleks Üreter

Üreterlerin dilatasyonu genelde bir ya da her iki üreterde birden dilatasyona yol açan anomalilerle ilişkili olarak görülür. Örnekleri arasında üreteroseller ve ektopik üreter sayılabilir. Duplike sistemde, bir üreterin korunacağı durumlarda üreteroüreterostomi ideal bir çözüm yoludur. Üreteropyelostomi diğer seçenektir ama iki insizyonlu bir yaklaşım kullanılmazsa aşağı üreter segmenti kalır. İki üreterin de düzeltilmesi gereken hallerde, bunlar ortak bir kılıf halinde mesane içinde mobilize edilir. Genişliğine bağlı olarak biri ya da ikisi birden daraltılabilir ya da plike edilebilir. Daraltma duplikasyonların arasından adventisiyal septuma giren kan akımından uzak bir şekilde üreterin kenarından yapılır (96). Standart bir reimplantasyon tekniği ile tamir tamamlanır. Fonksiyonun hiç olmadığı olgularda MGÜ’in eksizyonu heminefrektomi ile beraber yapılır. Üreterin distal segmentinin ayrımının zor olduğu durumlarda ortak duvar intakt bırakılır. MGÜ’ in lateral fazlalığı eksize edildikten sonra mesane seviyesinde lümeni kapatılır (97).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu'nun desteği ile (Proje kayıt no:1573, proje birim no:TST-09-674), Erciyes Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 1999-2009 yılları arasında PMGÜ tanısı alıp ameliyat edilen, ÜVB'ye ait doku örnekleri Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan hastaların, hastane kayıtlarının taranması ve parafin bloklarındaki doku örneklerinden yeni kesitler alınarak bu kesitlerin incelenmesi ile yapıldı. Bu çalışma sebebiyle hiçbir hasta ya da yakını yeniden hastaneye çağrılmadı ve hastaların mevcut tetkiklerine ilave olarak hiçbir tetkik veya işlem yapılmadı.

PMGÜ tanısı alıp, Haziran 1999-Mayıs 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde ameliyat edilen hastalar, hastane kayıtları incelenerek tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hasta olan taraf, başvuru ve ameliyat yaşları, başvuru semptomları, varsa ek problemleri, ameliyat öncesi ve sonrası; klinik, radyolojik ve sintigrafik incelemelerle ilgili takiplerine ilişkin veriler toplandı. Hastane kayıtları ve dosyaları incelenerek ameliyat öncesi ve sonrası takibine ait bilgi edinilemeyen hastalar çalışma dışı tutuldu. PMGÜ tanısı alıp ameliyat edilen hastalardan EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde, ÜVB'ye ait formalinle fikse edilmiş parafin blokları mevcut olan, yaşları 2 ay ile 11 yaş arasında değişen 22 hasta (11 kız, 11 erkek) çalışmaya alındı. Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı ve EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi kayıtları incelenerek, PMGÜ tanısı konulan hastalar arasından ameliyat edilenler yaşlarına göre 3 gruba ayrıldı: Grup I: 0-9 ay; grup II: 9-24 ay; grup III: 2 yaşından büyük hastaları kapsadı. Grup I'deki 7 hastanın ikisi kız, beşi erkek

ameliyat yaşları 2-9 ay (ortalama 3.2 ay) idi. Grup II'deki 8 hastanın beşi kız, üçü erkek, ameliyat yaşları 9-24 ay (ortalama 15.4 ay) idi. Grup III'teki 7 hastanın dördü kız üçü erkek, ameliyat yaşları 2-11 yaş (ortalama 6.2 yaş) idi.

Hasta gruplarının ÜVB örneklerine ait parafin bloklar EÜTF Patoloji Anabilim Dalı arşivinden bulunup çıkarıldı. Her bloktan birer tanesi poly-L-lysin kaplı lamlara, ikisi düz lamlara olmak üzere 4 mikron kalınlığında üçer kesit alındı.

Masson-trikrom ile boyama

Hasta gruplardaki çocukların ÜVB'lerine ait parafin bloklardan düz lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Ksilolle deparafinize edilen kesitler yükselen konsantrasyonda alkolle dehidrate edildi. ''Celestin blue haemalum'' metoduyla nükleuslar maviye boyandıktan sonra kesitler %1 asit-alkol ile muamele edildi. Çeşme suyu ile yıkandıktan sonra 5 dakika asit fuksin solüsyonunda boyandı. Distile su ile yıkanan kesitler 5 dakika fosfomolibdik asit ile muamele edilip 5 dakika metilen mavisi ile boyamaya bırakıldı. Distile su ile yıkanıp %1 asetik asitle 2 dakika bekletildi. Doku kesitleri ışık mikroskobunda X40 büyütme ile hastaların klinik bilgileri ve örneğin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin incelenip kas dokusu ve kollajen dağılımı değerlendirildi. Sonuçlar biyopsi numaralarına göre kaydedildi.

Kas liflerinin durumu, kollajen artışı ve dağılımı değerlendirilip gruplar arasında karşılaştırıldı, kantitatif değerlendirme yapılmadı. Lamina propria ve kas lifleri arasında belirgin kollajen artışı görülmemesi 0, kas liflerinin arasını belirgin ayırmayan artmış kollajen varlığı 1, kas dokusu ile kıyaslanacak ve kas lifi demetlerini birbirinden ayıracak derecede kollajen artışı 2 olarak numaralandırıldı. Çalışma grupları kendi aralarında kollajen artışı ve kollajen-düz kas dokusu dağılımı açısından karşılaştırıldı.

Hematoksilen-Eozin ile boyama

Parafin bloklardan düz lamlara alınan her ÜVB örneğinden birer kesit, inflamatuar yöntemlerle H-E ile boyandı. Doku kesitleri ışık mikroskobunda hastaların klinik hücre varlığı ve yoğunluğunu göstermek amacıyla, deparafinize edildikten sonra standart bilgileri bilinmeksizin incelenip biyopsi numaralarına göre sonuçlar kaydedildi. Doku kesitlerinden ışık mikroskobunda X20 büyütme ile, inflamatuar hücre artışı için semikantitatif değerlendirme yapıldı. Morfolojisi inflamatuar hücre ile uyumlu olanların artışı ve dağılımı değerlendirildi. İnflamatuar hücre artışı görülmemesi 0, hafif artışı 1,

her alanda yoğun artışı 2 olarak numaralandırıldı. Daha sonra çalışma grupları kendi aralarında inflamatuar hücre dağılımı açısından karşılaştırıldı.

İmmünohistokimyasal boyama

Tüm grupların parafin bloklarından poly-L-lysin kaplı lamlara alınan kesitler 60 derece sıcaklıktaki etüvde 30 dakika bekletilerek deparafinize edildikten sonra, sırası ile 15 dakika ksilolde, 5 dakika %100 etanolde, üçer dakika %95 ve %70 etanolde bekletilip distile suda 10 dakika yıkanarak dokular hidrate edildi. Tripsin solüsyonu damlatılıp 10 dakika bekleme sonrası distile suda yıkanan kesitler, antijen retrieval solüsyonu içinde 10 dakika ısıtılıp soğumaya bırakıldı. Distile suda yıkanarak endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek amacıyla %3 hidrojen peroksit içinde 10 dakika bekletildi. Distile su ile 5 dakika, ‘‘phosphate buffered saline’’ (PBS) ile 5 dakika yıkandı. Primer antikor HRP kit (Ultravision Polyvalent Rabbit-Mouse) konsantre (1/400) damlatılıp 30 dakika beklendi, PBS ile 10 dakika yıkandı. Biotin damlatılıp 10 dakika bekleme sonrası ve ardından streptavidin damlatılıp 10 dakika bekleme sonrası 10 dakika PBS ile yıkama tekrarlandı. Kromojen damlatılıp 10 dakika beklendikten sonra 10 dakika distile suda yıkandı. Meyer-Hematoksilen uygulanıp 2 dakika bekleme sonrası, 5 dakika distile suda yıkanan kesitler sırasıyla üçer dakika %70 ve %95, ardından 5 dakika %100 etanolde bekletilip, 15 dakika ksilolde bırakılarak dehidrate edildi. Kesitler balsam ile kapatılarak incelemeye hazır hale getirildi.

Kesitler ışık mikroskobunda hastaların klinik bilgileri bilinmeksizin incelenip, sonuçlar biyopsi numaralarına göre kaydedildi. Işık mikroskobunda rastgele seçilen on alan içinde, X20 büyütme ile morfolojik olarak ganglion hücre ve sinir pleksusları ile uyumlu, nöron spesifik enolaz (NSE) pozitif boyanan hücreler sayıldı, on alandaki hücre sayısının ortalamaları alındı ve sonuçlar biyopsi numaralarına göre kaydedildi. Ganglion hücre ve sinir pleksusları yönünden gruplar karşılaştırıldı.

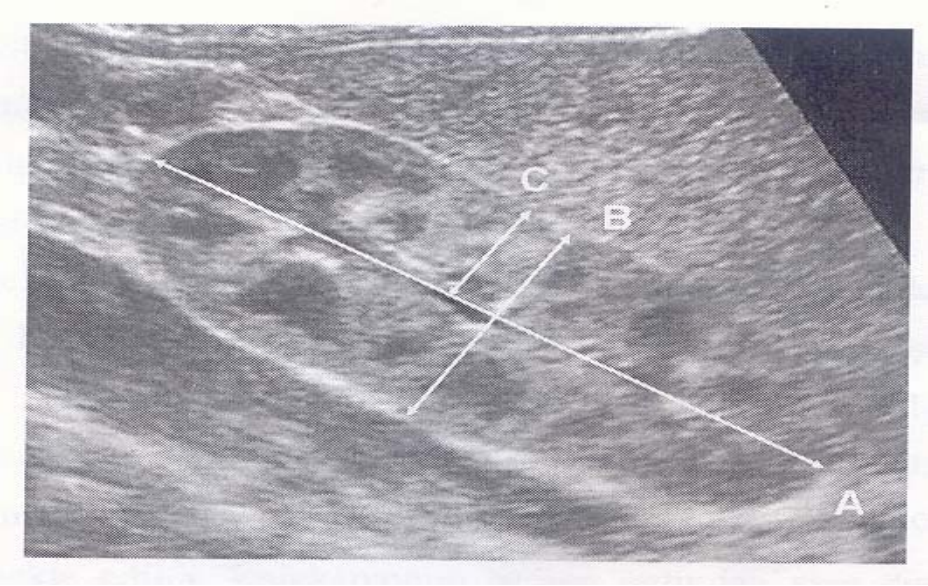
Klinik değerlendirme

Tüm hastaların hasta dosyaları, EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi arşivinden bulunarak kayıtları incelendi. Hasta gruplarının EÜTF Çocuk Nefroloji Bilim Dalı arşivinde hasta takip kartlarındaki kayıtları da incelenerek ameliyat öncesi ve sonrası klinik durumları, radyolojik bulguları, sintigrafik incelemeleri ile ilgili bilgilere ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, ilk başvuru yaşı ve tarihi, başvuru şekli, başvuru sebebi ile ilgili bilgiler, ultrasonografik ve sintigrafik inceleme sonuçları kaydedildi.

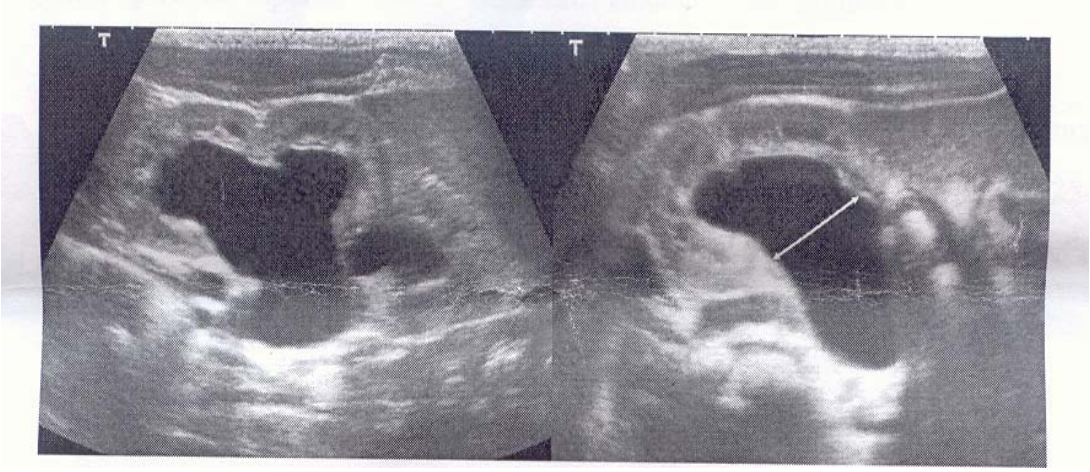
Ultrasonografik değerlendirme

Hastaların US incelemeleri EÜTF Radyoloji Anabilim Dalı bünyesindeki ultrasonografi ünitesinde, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri tarafından, Power Vision 6000 (Toshiba, SSA-370A, Japan) cihazı ve multifrekans konveks prob kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalar supin pozisyonunda yatırılarak, böbrekler ve toplayıcı sistem multiplanar olarak görüntülendi ve böbrek boyutları (uzunluk ve genişlik), parenkim kalınlığı, böbrek çıkışında pelvis ön-arka çapı (RPÇ) (Şekil 2) ve üreter çapı ölçüldü. Hidronefroz derecesi, böbrek boyutları, RPÇ ve üreter çapı, parenkim kalınlığındaki değişiklikler belirlenerek kaydedildi.

Ameliyat öncesi ve sonrası döneme ait US incelemelerde ÜVD olan taraftaki parenkim kalınlığı, RPÇ, üreter çapı karşılaştırma kriteri olarak kullanıldı. US incelemede ameliyat yapılan tarafta, ameliyat sonrası üçüncü ayda ölçülen renal parenkim kalınlığında ameliyat öncesi en son ölçüme göre %10'dan fazla küçülme olması halinde ameliyat öncesine göre kötüleşme düşünülüp 0 (sıfır) olarak skorlandı. Ameliyat öncesi son değerlere göre %10'u geçen değişiklik olmayan böbreklerin durumunu koruduğu düşünüldü ve 1 (bir) olarak, %10'u geçen parenkim kalınlığı artışı olan böbreklerin ise düzelme gösterdiği varsayılıp 2 (iki) olarak skorlandı.



Şekil 3. Normal bir böbreğin midsagital sonogramında uzunluk (A), genişlik (B) ve parenkim kalınlığı (C) ölçümleri gösterilmektedir.



Şekil 4. ÜVD olan bir böbrekte midsagital sonogramda belirgin pelvikalisiyel dilatasyon, aynı böbreğin midaksiyal sonogramında böbrek çıkımı düzeyinde yapılan RPÇ'nin ölçümü (beyaz ok).

RPÇ'deki ve üreter çapındaki değişiklikler de ameliyat öncesi son ölçüm değerlerine göre belirgin artış olanlar 0 (sıfır), değişiklik olmayanlar 1 (bir), küçülme olanlar ise 2 (iki) olarak skorlandı. RPÇ, üreter çapı ve parenkim kalınlığındaki değişiklikler açısından gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

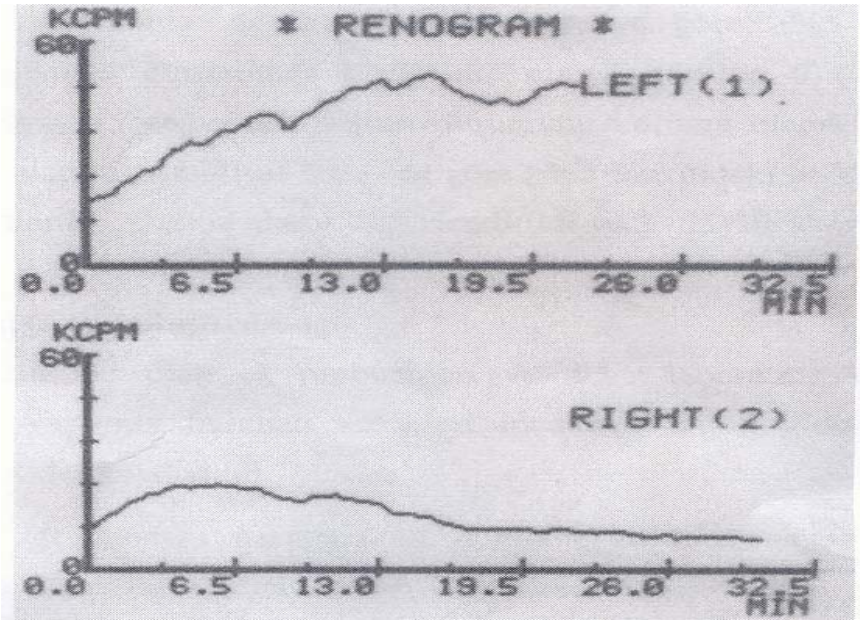
Sintigrafik inceleme

Hastaların sintigrafik incelemeleri, EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Organ Sintigrafileri Ünitesi'nde gerçekleştirildi.

Genel amaçlı kolimatör takılı gama kamera sisteminde (Toshiba GCA/602 SA, Japan), her iki böbrek ve mesane görüntü alanına girecek şekilde, hastalar supin pozisyonda kameraya yerleştirildikten sonra, antekübital bölgede yerleşik damar yolundan, hastanın vücut yüzey alanına göre hesaplanan dozda (minimum doz 0.5 mCi, maksimum doz 10-20 mCi) radyofarmösitik madde (Tc-99m DTPA) intravenöz bolus tarzında enjekte edildi. Enjeksiyonun hemen ardından aynı damar yolundan 10 ml serum fizyolojik, bolus şeklinde verilerek damar yolu yıkandı. Radyofarmösotik maddenin abdominal aortaya geçişinin izlenmesi ile eş zamanlı olarak, dinamik ve statik görüntüleme işlemi başlatıldı. Dinamik faz görüntüleme protokolü çerçevesinde, 64X 64 matriks modunda, kanlanma fazı için birer saniyelik 60 adet, konsantrasyon ve ekskresyon için ise birer dakikalık toplam 29 adet görüntü elde edildi. Dinamik çalışma esnasında 0-2, 2-4, 4-6, 8-10, 10-12, 15-17, 20-22, 25-27'nci dakikalardan oluşan zaman aralıklarında ikişer

dakikalık, 256X256 matriks modunda toplam sekiz adet statik görüntüler kaydedildi. Görüntüleme esnasında, küçük çocuklarda 1.25-1.5 zoom faktörü kullanıldı. Pelvikalisiyel yapılarda aktivite tutulumu izlenen hastalarda, çalışmanın 20. dakikasında 1 mg/kg dozunda furosemid intravenöz yoldan uygulandı. Otuz dakikalık çalışma sonunda mesanenin boşaltımını takiben, böbreklerden yeterli aktivite boşaltımı olmayan hastalardan, çalışmadan 30-45 dakika sonra iki dakikalık statik görüntüler alındı.

Özel yazılım programı, New GMS Software V5.0, GPL 1987 (Toshiba Corporation, Japan) kullanılarak, her iki böbrek ve zemin aktivitesi için böbrek periferinden alınan ilgili alanlardan elde edilen zaman aktivite (renogram) eğrileri çizdirildi. Elde edilen zaman aktivite eğrileri görsel ve kantitatif olarak değerlendirildi. Görsel değerlendirme diüretiğe cevap alınamayan, akümülasyonla uyumlu renogram paterni görülmesi obstrüksiyon lehine değerlendirildi (Şekil 3). Diüretiğe cevap alınması ve/veya çalışma sonrası 30. dakikada pelvikalisiyel yapılardan aktivitenin boşalmış olması nonobstrüktif dilatasyon olarak tanımlandı. Kantitatif değerlendirme için New GMS Software V5.0, GPL 1987 (Toshiba Corporation, Japan) yazılım programından elde edilen renogram eğrileri üzerinden 2-3'üncü dakikalar arasında kalan alanların logaritmik hesaplanmasından elde edilen BBF parametreleri kullanıldı.



Şekil 5. Sol böbrekte obstrüksiyonu gösteren renogram eğrisi.

Hastaların Tc-99m DTPA ile ameliyat öncesi en son ve ameliyat sonrası altıncı aydaki diüretik renografileri incelendi. Hesaplanan BBF'de ameliyat öncesi değerlere göre ±%5' den daha fazla değişiklik anlamlı kabul edildi. BBF'de ameliyat öncesi değerlere göre ≥%5' den daha fazla azalma var olması böbreğin fonksiyonel durumunda kötüleşme olarak görülüp 0 (sıfır), değişiklik olmaması ya da ≤ %5 değişiklik olması durumunu koruma olarak değerlendirip 1 (bir) olarak skorlandı. Ameliyat öncesine göre ≥%5 üzerindeki BBF artışı fonksiyonlarda iyileşme olarak değerlendirildi ve 2 (iki) ile skorlandı.

Grupların Karşılaştırılması

Hastaların var olan ek problemleri ve diğer laboratuar ve görüntüleme yöntemleri ile yapılmış bulunan tetkikleri incelenerek klinik gidiş üzerine etkisi olabilecek özellikler kaydedildi.

Hasta grupları kendi içerisindeki US'de belirlenen bilateral böbrek boyutları, RPÇ, üreter çapı, parenkim kalınlığı ve sintigrafide belirlenen BBFdeki değişim açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel çalışma

İstatistiksel analiz ''SPSS 13.0 for Windows'' programı kullanılarak yapıldı. Grupların parametreleri birbiri ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan verilerin analizinde parametrik test olan One-Way Anova testi, normal dağılıma uymayanlarda ise non-parametrik testler olarak Kruskal Wallis varyans analizi ve Ki-kare testi kullanıldı. "P'' değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kliniğimizde PMGÜ sebebiyle ameliyat edilen hastaların, başvuru sırasındaki semptom ve belirtileri tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların 11 (%52)'i antenatal hidronefroz tespit edilip doğum sonrası yapılan çalışmalarda PMGÜ tanısı konulan hastalardı. Başvuru sırasındaki diğer belirtiler ateşli idrar yolu enfeksiyonu 9 (%43), idrar kaçırma 4 (%19), iştahsızlık 4 (%19), kusma 4 (%19), böğür ağrısı 3 (%14), hematüri 2 (%10) idi. Bir (%5) hastada büyüme gelişme geriliği için yapılan incelemede, bir (%5) hastada ise rutin muayene sırasında yapılan ultrasonografik incelemede PMGÜ tanısı konuldu.

Tablo 1. Hasta gruplarının cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		**Toplam n (%)**
Grup	**Kız n (%)**	**Erkek n (%)**	
I	2 (28.5)	5 (71.5)	7 (100)
II	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (100)
III	4 (57.1)	3 (42.9)	7 (100)
Toplam	11 (50)	11 (50)	22 (100)

x^2 =1.93 p=0.38

Grup I' de 7 (2 kız, 5 erkek), grup II'de 8 (5 kız, 3 erkek), grup III'de 7 (4 kız, 3 erkek) hasta bulunuyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 2. Hasta gruplarının ameliyat yapılan tarafları

Grup	**Ameliyat tarafı**		
	Sağ	**Sol**	**Toplam**
	n (%)	n (%)	n (%)
I	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (100)
II	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (100)
III	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (100)
Toplam	9 (37.5)	15 (62.5)	24 (100)
x^2=0.00 p=1.00			

Grup I' de 7 hastanın 3 (%37.5)'ünde , grup II'deki 8 hastanın 3 (%37.5)'ünde ve grup III' deki 7 hastanın 3 (%37.5)'ünde sağ tarafa ameliyat yapılmıştı. Hasta grupları arasında ameliyat edilen taraf açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 2).

PMGÜ nedeni ile ameliyat edilen 22 hastaya ait ÜVB örneği kesitlerinin incelenmesi neticesinde Masson-trikrom, H-E ve immunohistokimyasal yöntemlerle (NSE) boyanan preparatlarda değerlendirme için yeterli düzeyde boyanma elde edildiği görüldü.

İmmunohistokimyasal yöntemle yapılan boyanmada tüm kesitlerde NSE ile pozitif boyanan sinir pleksusları; iğsi hücre yapısında, ince sitoplazmalı, geniş oval bir nukleus ve iki dendritik uzantıya sahipti (Şekil 6).

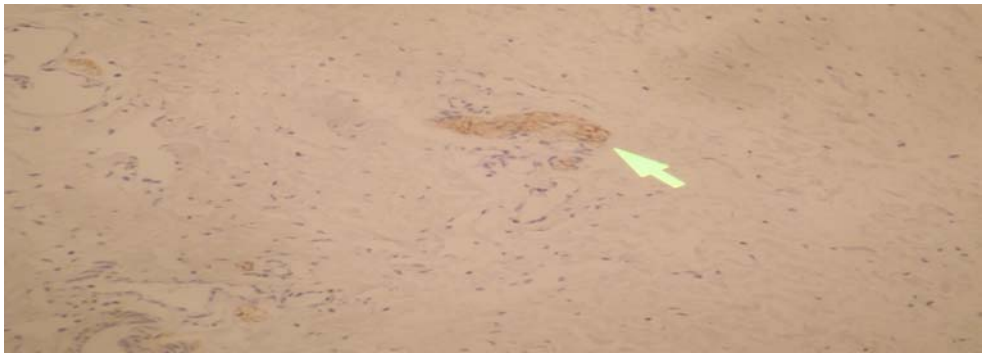
Tablo 3. Sinir pleksus sayı ortalamaları

	Grup I n=7 (x± Sd)	**Grup II n=8 (x± Sd)**	**Grup III n=7 (x± Sd)**	**F**	**P**
Sinir pleksus sayı ortalamaları	2.1±0.95	2.64±1.86	1.21±0.78	2.18	0.14

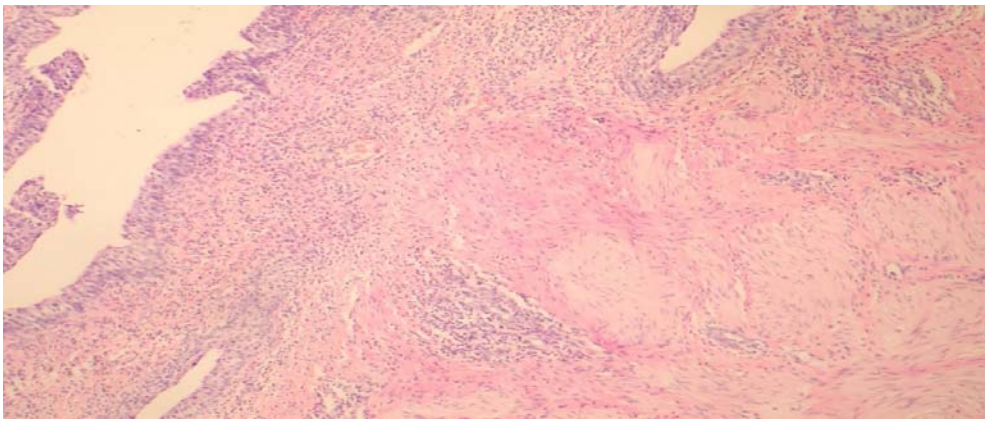
Tablo 4. İnflamatuar hücre artışı derecesi

Grup	**İnflamatuar hücre artışı derecesi**			**Toplam**
	0	**1**	**2**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
I	3 (42.8)	2 (28.6)	2 (28.6)	7 (100)
II	3 (37.5)	5 (62.5)	0 (0)	8 (100)
III	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)	7 (100)
Toplam	7 (31.8)	9 (40.9)	6 (27.3)	22 (100)
x^2= 0.69 p=0.14				

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanan kesitlerin ışık mikroskobunda incelenmesi sırasında, tüm gruplarda NSE ile pozitif boyanan ganglion hücre, sinir pleksus varlığı ve sayısı değerlendirildi. Yapılan çalışmada ganglion hücresine rastlanmadı. Rastgele seçilen ardışık on alanda sinir pleksus sayısının ona bölünmesi ile elde edilen sinir pleksus sayı ortalamaları; grup II' de 5.3'e kadar yükselirken, grup I' de 3.3, grup III' de 2.4 olarak bulundu. Sinir pleksus sayı ortalamalarının en yüksek bulunduğu grup II ile diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 3). H-E ile yapılan boyama sonrası ışık mikroskobunda X20 büyütme ile incelenen kesitlerde; inflamatuar hücrelerinin artışı ve dağılımı semikantitatif olarak değerlendirilip gruplar arasında karşılaştırıldı (Şekil 7). Ameliyat yaşının büyümesine paralel bir artış görülmesine karşın, inflamatuar hücre sayı ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 3).



Şekil 6. İmmunohistokimyasal yöntemle boyanan kesitlerde NSE ile pozitif (kahverengi) boyanan sinir pleksusu (sarı ok) görülmektedir (NSE,X20).

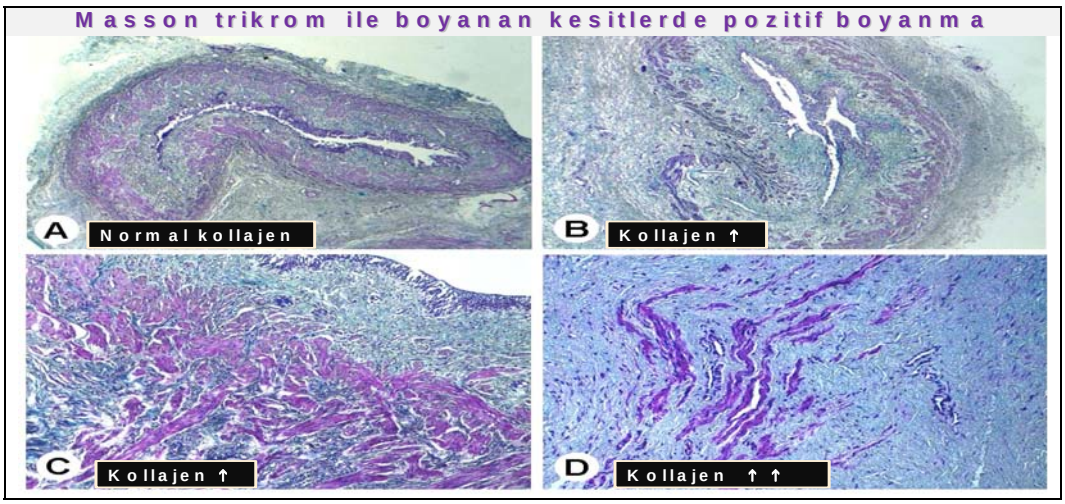


Şekil 7. Hematoksilen-Eozinle boyanan kesitte sitoplazmik granüllere sahip inflamatuar hücreler ve üreterin luminal yüzeyindeki değişici epitel örtüsü (Hematoksilen-Eozin, X20).

Grup	**Kollajen artışı derecesi**			**Toplam n (%)**
	0 n (%)	**1 n (%)**	**2 n (%)**	
I	1 (14.4)	3 (42.8)	3 (42.8)	7 (100)
II	1 (12.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	8 (100)
III	1 (14.4)	4 (57.1)	2 (28.5)	7 (100)
Toplam	3 (13.6)	12 (54.6)	7 (31.8)	22 (100)
$x^2 = 0.69$ p=0.95				

Tablo 5: Hasta gruplarında kollajen doku artışı derecesi

Masson-trikrom ile boyanan kesitler ışık mikroskobunda X40 büyütmede incelendi. Rastgele seçilen ardışık on alanda kas dokusu-kollajen dağılımı ve kollajen artışı varlığı göreceli olarak değerlendirildi (Şekil 8). Kollajen artışı (fibrozis) grup I'deki hastaların %42.8'inde şiddetli, %42.8'inde hafif iken, grup II'deki hastaların sadece %25'inde şiddetli, %62.5'inde hafif, grup III' teki hastaların %28.5'inde şiddetli, %57.1'inde hafif olarak bulundu. Kollajen artışı (fibrozis) derecesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 4).



Şekil 8. Masson-trikrom ile boyanan kesitlerde kas dokusu-kollajen dağılımı : A.40 büyütme ile ÜVB'de normal kollajen B:40 büyütme ile hafif artmış kollajen, C:400 büyütme ile hafif artmış kollajen, D: 400 büyütme ile aşırı artmış kollajen.

Tablo 6. Hasta gruplarında ameliyat öncesine göre renal pelvis ön-arka ve üreter çapında değişim.

Grup	RPÇ ve üreter çapı değişimi			Toplam
	Artma n (%)	Değişmeme n (%)	Azalma n (%)	n (%)
I	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42,8)	7 (100)
II	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100)	8 (100)
III	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)	7 (100)
Toplam	3 (13.6)	4 (18.2)	15 (68.2)	22 (100)
		x^2=6.5	p=0.17	

Klinik takip parametrelerinden ultrasonografik olarak tespit edilen RPÇ ve üreter çapında ameliyat öncesi ve sonrası arasındaki değişikliklere bakıldığında : Grup I' deki hastaların 3 (%42.8)'ünde azaldığı, 2 (%28.6)'sinde değişmediği görülürken 2 (%28.6)' sinde arttığı belirlendi.

Grup II'deki hastaların 8 (%100)'inde de RPÇ ve üreter çapında azalma oldu. Grup III' te ise RPÇ ve üreter çapında azalmanın sadece 4 (%57.1) hastada olduğu, 2 (%28.6)'si durumunu korurken, 1 (%28.6)'inde ise ameliyat öncesi değerlere göre artış olduğu belirlendi. PMGÜ takibinde çok önemli bir parametre olan RPÇ ve üreter çapında ameliyat öncesi ve sonrası değerler arasındaki değişiklikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 7. Hasta gruplarının ameliyat öncesine göre renal parenkim kalınlığındaki değişim açısından karşılaştırılması.

Grup	**Renal parenkim kalınlığı**			**Toplam n (%)**
	Azalma n (%)	**Değişmeme n (%)**	**Artma n (%)**	
I	1 (14.3)	4 (57.1)	2 (28.6)	7 (100)
II	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	8 (100)
III	0 (0.0)	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (100)
Toplam	2 (9.0)	10 (45.5)	10 (45.5)	22 (100)
χ^2=1.96 p=0.74				

Yine ultrasonografik takip kriterlerinden olan renal parenkim kalınlığı ölçümlerinde ameliyat öncesi son durum ile ameliyat sonrası değişiklikler açısından gruplar karşılaştırıldı.

Grup I'de ameliyat sonrasında, öncesine göre 1 (%14.3) hastada renal parenkim kalınlığında azalma görüldü. Bu grupta 2 (%28.6) hastada parenkim kalınlığında ameliyat öncesine göre artma gösterirken, 4 (%57.1) hasta durumunu korudu.

Grup II'de ameliyat sonrasında, öncesine göre 4 (%50) hastada parenkim kalınlığında artma görüldü. Bu grupta 1 (%12.5) hastada parenkim kalınlığında ameliyat öncesine göre azalma gösterirken, 3 (%37.5)' ü durumunu korudu.

Grup III' de 3 (%42.9) hasta ameliyat öncesine göre durumunu korurken, 4 (%57.1) hastada parenkim kalınlığında artış izlendi. Parenkim kalınlığında ameliyat sonrasında

ameliyat öncesine göre değişiklikler, grup III'teki hastalarda iyi olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05) (Tablo 6).

Tablo 8. Hasta gruplarının ameliyat öncesine göre BBF'deki değişim açısından karşılaştırılması.

Grup	Bölünmüş böbrek fonksiyonunda değişim			Toplam n (%)
	Azalma (>%5) n (%)	Değişmeme n (%)	Artma (>%5) n (%)	
I	2 (28.6)	3 (42.8)	2 (28,6)	7 (100)
II	0 (0.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (100)
III	0 (0.0)	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (100)
Toplam	2 (9.0)	11 (50.0)	9 (41.0)	22 (100)
x^2=5.41 p= 0.25				

Hastalar ameliyat sonrası Tc-99m-DTPA veya MAG-3 ile yapılan dinamik böbrek sintigrafisinde belirlenen bölünmüş BBF'de ameliyat öncesindeki son incelemelerinde belirlenen son değerlere göre %5'in üzerinde değişiklik (artma/durumunu koruma/azaltma) açısından değerlendirildi. BBF'deki değişim yönünden; grup I'deki hastaların 3 (%57.1)'ü durumunu korurken, 2 (%28.6)'sinde artma, 2 (%28.6)'sinde azalma görüldü. Grup II'de 3 (%37.5) hastada BBF'de artma görülürken, 5 (%50)'i durumunu korudu. Grup III'deki hastalarınsa 3 (%42.9)'ü durumunu korurken, 4 (%57.1) hastadaysa artma görüldü. Grup II ve III' de hiçbir hastada BBF'de azalma görülmedi. BBF'deki değişim açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 7).

Hasta gruplarında ameliyattan sonraki RPÇ, üreter çapı ve parenkim kalınlığında ameliyat öncesi değerlere kıyasla değişim ile sinir pleksus sayısı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Sinir pleksus sayısı ile ameliyat sonrası parenkim kalınlığında artış (r= 0.006, p=0.97) ve RPÇ ve üreter çapında azalma (r=0.28, p=0.10) arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Hastaların BBF'de ameliyat sonrası değişim ile sinir pleksus sayı ortalamaları arasında ise ters yönde zayıf bir ilişki olduğu tespit edildi ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p> 0.05).

Parenkim kalınlığı, RPÇ, üreter çapı ve BBF'deki değişimin beraber değerlendirilmesiyle elde edilen klinik skorlama ile sinir pleksus sayı ortalamaları arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kız çocuklarındaki sinir pleksus sayısı ortalaması 2.15 ∓ 1.47 iken, erkek çocuklardaki ise 1.88 ∓ 1.38 olarak bulundu. Erkek ve kız çocukları arasında sinir pleksus sayı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

PMGÜ nedenleri arasında en ilgi çekici olanları tıkanıklık grubunda yer alan ‘‘adinamik üreter segmenti’’ ile reflü ve tıkanıklığın olmadığı ‘‘idiopatik MGÜ’’dür. Histopatolojik ve elektron mikroskobik incelemelerde, adinamik segmentte sirküler kas tabakasının daha belirgin olduğu, fibrozis ve kas lifleri arasında devamlılığı bozan kollajen birikiminin olduğu, proksimalindeki genişlemiş üreterin duvarında da obstrüksiyona yanıt olarak kollajen ve elastin miktarının arttığı gösterilmiştir (9,15). Distal üreterin olaya neden her zaman katıldığı açık değildir. Ancak bu durumun üreterin en son gelişen kısmı olması ve kas yapısının gelişimindeki duraklama, erken gelişen tabakanın sirküler kas tabakası olması ve bunun baskın hale gelmesi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (98,99).

Notley (100), elektron mikroskobik çalışmasında, distal üreterde lamina propria ve kas lifleri arasında yoğun kollajen birikimi tespit etmiş ve patolojiden kollajen birikimini sorumlu tutmuştur. Ayrıca üreterin aganglionik bir organ olduğunu, innervasyonun üreteral duyu ve vazomotor fonksiyondan ibaret olduğunu bildirmiştir (27). Hanna ve ark. (101), elektron mikroskobik çalışmasında, üreterde ganglion hücresi saptamamış ancak lamina propria, kas tabakası ve adventisiyada miyelinsiz sinir lifleri bulunduğunu göstermiştir. Üreteral peristaltizmin diğer düz kaslarda olduğu gibi kas tabakaları arasında yer alan kimyasal bir uyarı veya üreteral ‘‘pacemaker’’ aktivitesiyle ortaya çıkabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Üreterdeki peristaltizmin cerrahi denervasyondan ve nöron bloke edici ajanlardan etkilenmemesi bunu desteklemektedir (30,102).

Üreterdeki ‘‘pacemaker’’ aktivitesinin proksimal üreterden başlamakla beraber orta ve alt kısımlara yayıldığı saptanmıştır (103,104). Sonraki çalışmalarda insanlarda distal üreterde proksimale oranla daha yoğun innervasyon varlığı gösterilmiştir (105). Özellikle ‘’ICCs’’nin distal üreterde yoğun olduğu bildirilmiştir (19).

Daha önce yapılan çalışmalarda MGÜ’lerde ister reflüye sekonder ister obstrüktif kökenli olsun belirgin oranda kollajen birikimi saptanmıştır (24,27,101,106). Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, kesitler daha önceden parafin bloklara alınan doku örneklerinden elde edilmiştir. Hasta gruplarında, ÜVB’de kollajen birikimi ve kollajen-düz kas dağılımının düz kas aleyhine bozulması literatür bilgileriyle uyumludur. Reflü MGÜ’lerinde yapılan bir çalışmada, hücre dışı matriks metalloproteinleri (MMP)’nde artış, kas-kollajen oranında azalma saptanmış ve bu üreterlerdeki nöral bozukluğun MMP’nin nörotoksik etkilerine bağlı olabileceğine dair görüş belirtilmiştir (104).

MGÜ’ler olarak bilinen üriner anomali spektrumunda en önemli tartışma konusu obstrüksiyonlu ve obstrüksiyonsuz çeşitlerinin ayrımıyla, cerrahi endikasyonların daha iyi tanımlanması konusunda ortaya çıkmaktadır. Pek çok üriner sistem dilatasyonu, çoğu zaman ciddi toplayıcı sistem distorsiyonu ile birlikte seyretmesine karşın drenajını sağladığı renal üniteye tıkanıklık sebebiyle zarar vermez. Günümüzde perinatal taramalar sayesinde çoğu tamamen asemptomatik anomalileri bulunan çocuklar teşhis edilmektedir. Taranmadığı takdirde MGÜ’lerin çoğu hiçbir zaman semptomatik hale gelmeyebilir ki bu, tedavide dikkat çeken ve çok sayıda soru uyandıran bir gözlemdir. (102).

Yapılan bir çalışmada, obstrüktif üropati tespit edilen 185 yenidoğanın 44’ünde (%23) ÜVB darlığı görülmüştür. PMGÜ erkeklerde 4 kat fazla görülmekte ve hastaların yaklaşık %25’inde iki taraflı olmaktadır. Bir yaşından sonra iki taraflı görülme oranı daha fazladır. Solda sağa göre 1.6-4.5 kat daha fazla görülür. Tek taraflı olguların %10-15’inde karşı taraf böbrek agenetik veya displastiktir (33).

Mouriquand ve ark. (107), obstrüksiyon terimi yerine, böbrek ya da üriner sistem disfonksiyonunu kasdetmeden, renal veya ekstrarenal anomaliler tarafından meydana getirilebilen, böbrekten mesaneye idrar akımının normal olmamasını tanımlayan ‘idrar akım yetersizliği’ terimini kullanmayı tercih etmektedir. İdrar akım yetersizliğine ilk anatomik cevap pelvis ve kaliks dilatasyonu olup, belirgin ve devamlı olduğunda, renal

parenkimde histolojik hasara ve renal fonksiyonlarda değişikliklere yol açabilir (107). Histolojik hasar idrar akım yetersizliğinin derecesi, seviyesi ve süresine bağlıdır. Üst üriner sistemdeki idrar akım yetersizliğinin doğal seyri prenatal tanılı üst üriner sistem dilatasyonunda cerrahi tedavi ile konservatif yaklaşımı karşılaştıran çok sayıda klinik çalışmayla daha iyi anlaşılmıştır (108,109). Yenidoğan ratlarda yapılan, tek taraflı parsiyel üreteral obstrüksiyon modelinde atrofi ve interstisiyel fibrozisin, belirgin pelvik dilatasyon oluşmasından daha önce meydana geldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada obstrüksiyonun erken dönemde ortadan kaldırılmasının renal hasarı önlediği gösterilmiştir (110).

Hidronefrozun sebebi, boşaltıcı sistemde, doğum sonrasında da, devam eden matürasyonu ve kanalizasyonunda gecikme nedeniyle oluşan geçici fizyolojik dilatasyon olabilir. Sıklıkla iki ya da daha fazla embriyolojik yapının buluştuğu ve birleştiği yerde görülen, idrar akım yetersizliğine bağlı kalıcı dilatasyon (obstrüksiyon) da olabilir (107).

Bu çalışmada yer alan tüm hastaların takip, tetkik ve tedavileri konusundaki kararlar; EÜTF Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Çocuk Radyolojisi Bilim Dalı ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerinin katıldığı ortak "Çocuk Nefrolojisi-Çocuk Ürolojisi Konseyi" toplantılarında görüşülerek alınmıştır. Prenatal tanı konulan intrauterin dönemdeki hidronefrozlar olmak üzere, tüm hastalar tanı almalarından itibaren takibe alınmakta ve nasıl bir yol izleneceği bu konseyde görüşülerek belirlenmektedir. Cerrahi girişim ya da konservatif izlem kararından önce, hastalara yapılan radyolojik ve sintigrafik incelemeler detaylı olarak görüşülüp; hasta, konseye katılan öğretim üyeleri tarafından görülmekte, ailesi de bilgilendirilerek, ne yapılacağına aileyle birlikte karar verilmektedir. Kurumumuzdaki genel eğilim, eğer böbrek fonksiyonlarında, US ve sintigrafik inceleme sonuçlarında kötüye gidiş yoksa konservatif izlemden yanadır. Ancak hastalarda böbrek hasarı oluşmadan önce, gerekli her girişimin yapılmasına da gayret edilmektedir.

Normal koşullarda üreter idrar bolusunu renal pelvisten mesaneye kadar nispeten düşük bir basınçla iletir. Bu görevin yerine getirilebilmesi için öncelikle üreter duvarındaki düz kas hücreleri, düzenli bir elektriksel aktiviteyle uyarılabilmeli, kasılarak üreter duvarındaki peristaltik hareketleri oluşturabilmelidir. Üreter duvarında bunu sağlayacak

hipogastrik ve pelvik pleksustan gelen adrenerjik ve kolinerjik miyelinize sinir lifleri vardır (111).

‘‘Pacemaker’’ hücreleri esas olarak toplayıcı sistemin proksimalinde olduğu bilinmekle beraber üreterin tüm kısımlarında ‘‘latent pacemaker’’ denilen hücreler bulunmuştur. Bu hücreler genellikle primer hücreden kaynaklanan peristaltik aktivitenin hakimiyeti altındadır ve ‘‘primer pacemaker’’ hücrelerin fonksiyonu ortadan kalktığında onların yerini almaktadır. Bir çalışmada, köpek üreterleri farklı seviyelerden kesilerek incelenmiş; PÜB seviyesinden kesildiğinde önceden proksimalde oluşan ‘‘pacemaker’’ potansiyellerinin ÜVB seviyesinden antiperistaltik yönde ve normal peristaltik dalgalardan daha düşük frekansta yayıldığı görülmüştür. ÜVB seviyesinden kesildiğinde ise peristaltik dalgalar etkilenmemiştir. Orta üreterden yapılan keside proksimal kısımda normal peristaltik dalgalar etkilenmezken, distalde normalden daha düşük antiperistaltik dalgalar kaydedilmiştir. Bu çalışmada, primer üst üriner sistem hakimiyeti ortadan kalktığında ÜVB alanının “pacemaker” olarak görev yapabileceği görülmektedir (18).

Üreteral peristaltizm için sağlam bir innervasyon gerekmediğini gösteren çalışmalar da vardır. Nöral zehir olan tetradoksin ile “pacemaker’’ aktivitesinin ve peristaltizm iletiminin etkilenmediği gösterilmiştir. Peristaltizmin kontrol edilmesinde sinir sisteminin rolü olduğu, immunohistokimyasal olarak insan ve domuz üreterlerinde kas ve seroza tabakası altında sinir pleksuslarının gösterilmesiyle ispatlanmıştır (112).

Nitrik oksit (NO) ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) böbrek pelvisi ve üreterde relaksasyonla sonuçlanan bir artışa sebep olur. NO ve cGMP, üreter ve böbrek pelvisinde bir transmitter olabileceği gibi bazı anatomik farklılık ve çeşitlilik gösterebilirler. NO sentaz inhibitörleri, domuzun intravezikal üreterinde relaksasyona aracılık eden nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirleri bloke ettiği gösterilmekle beraber spontan motilite üzerine etkili değildir (36).

McCloskey ve ark. (34), kobay mesanesinde gösterdikleri ‘’c-kit pozitif ICCs’’ lerin kolinerjik uyarıya cevap olarak kalsiyum dalgası oluşturduğu ve spontan aktivite gösteren bu hücrelerin ‘‘pacemaker’’ ya da sinirler ile düz kas hücreleri arasında aracılık eden hücreler olduğunu ileri sürmüşlerdir. Metzger ve ark. (20), üriner sistemde “pacemaker’’ benzeri bir sistemin belirlenmesinin, önemli ürolojik patolojilerdeki yaklaşımımızı değiştirebileceği düşüncesinden yola çıkarak yaptıkları

çalışmada, insan normal üst üriner sistemindeki ‘‘ICCs’’ benzeri hücrelerin dağılımını göstermişlerdir. Değişik monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanarak, normal insan üst üriner sistemi ile değişik türlerde c-kit immünoreaktivitesi sistematik olarak karşılaştırılmıştır. Bütün türlerde üreterin tüm tabakaları ve segmentleri ile mesanede, yaygın biçimde c-kit pozitif hücreler ve c-kit ile negatif reaksiyon veren ‘‘ICCs’’ benzeri hücreler görülmüştür. Bu çalışmada, c-kit pozitif hücrelerin pelviste en yüksek iken distale gittikçe azaldığı belirlenmiştir (20). ‘‘ICCs’’nin motiliteye etkileri düz kaslar üzerinden gerçekleşmektedir ve bazı araştırmacılar düz kaslarla ‘‘ICCs’’nin aynı mezenkimal yapıdan geliştiğini savunmaktadırlar (113).Gelişimleri nöron gelişiminden farklı olmakla birlikte fonksiyon görmeleri için nöronlar ve düz kas prekürsörlerine gereksinimleri olduğu bildirilmiştir. Birbirleriyle bu şekilde sıkı bağlantılı hücrelerden birinin gelişim sürecinde ortaya çıkacak bir bozukluğun tümünü birden etkileyebileceği düşünülebilir. Düz kasların kollajen salgıladıkları bilinmektedir. ÜVD olgularında düz kaslarda belirlenen patolojilerin ve düz kaslar arasında depolanan kollajenin, ‘‘ICCs’’ ve nöral iletim üzerinde nasıl bir etki meydana getirdiği belirsizdir. Bu çalışmada da, kollajen birikimi ile ganglion hücre ve sinir pleksusları, inflamatuar hücre dağılımı arasında bir bağlantı tespit edilmemiştir. Ancak fonksiyonel açıdan birbiri ile bu kadar ilişkili olan bu oluşumlar arasında bağlantı embriyoner dönemden itibaren çok daha karmaşık mekanizmalar içeriyor olabilir. Bu durum halen yapılacak prospektif çalışma ve hayvan deneyleriyle aydınlatılmaya muhtaçtır (114).

Konjenital olarak damarsal yapıların hatalı gelişimi, myosit apopitozisiyle ve nöral, kas elemanlarının ÜVB’de azalmasıyla sonuçlanır. Kollajen oranı artışıyla apopitozis indeksi arasında pozitif bir oran bulunmuştur (115). ‘‘ICCs’’nin longitudinal kas tabakasında olmamasının sebebinin ise c-kit pozitif muskuler embriyolojik prekürsörlerin olmamasına bağlı olduğu ve immunoreaktif sinir liflerininse hem dilate hem de dar üreter segmentinde olduğu söylenmektedir (116).

Bu çalışmada, PMGÜ sebebiyle ameliyat edilen hastalar cerrahi öncesi ve sonrası klinik olarak değerlendirildi. Değerlendirmede; US, VSUG, İVP, böbrek sintigrafisi, sistoskopi, RGP, MR ürografi ana tanı araçları olarak kullanıldı. Obstrükte olan ile olmayan MGÜ’i ayırmak için böbrek sintigrafisi, doppler US ve Whitaker testi gibi basınç-akım çalışmalarına ihtiyaç vardır (33). Bizim yaptığımız çalışmada da klinik

değerlendirme için; US'deki RPÇ, üreter çapı, parenkim kalınlığı ve renal sintigrafideki böbrek fonksiyon ve klirens değerlerindeki değişiklikler daha çok göz önüne alındı.

Nicotina ve ark. (99), Transforming Growth Factor-Beta (TGF-B) aktivitesinin sadece obstrükte segmentte görüldüğünü, bu aktivitenin postnatal dönemde kaybolduğunu dolayısıyla da MGÜ'lerin postnatal dönemde kendiliğinden düzelebileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada etyolojik neden olarak iç longitudinal kas tabakasının segmental hipoplazisi öne sürülmüş ve bu anormallik düz kas olgunlaşmasında önemli rol oynayan TGF-B ile ilgili bulunmuştur. TGF-B kas hücre değişimini geciktirmektedir. Primer obstrüktif MGÜ'lü 2 yaş altı çocukların distal üreterinde TGF-B düzeyi yüksek iken, 2 yaş üzeri primer obstrüktif MGÜ'lü olmayan olgulardan alınan örneklerde TGF-B saptanmamıştır (99).

Jukstavezikal bileşkedeki anomalinin sebebi tam olarak belli değildir. Gerçek bir darlık nadiren bulunur ancak fonksiyon değişikliğine yol açan birçok histolojik ve yapısal farklılaşmalar tanımlanmıştır. Distal üreteral aperistaltizmin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Distal üreteri çevreleyen konnektif dokuda ganglion hücre yokluğu sorumlu olabilir ancak aganglionozisin bu probleme sebep olduğu henüz ispatlanamamıştır (16). Aşırı kollajen birikimi en sık görülen bulgudur. Lee ve ark. (22), obstrüktif, reflüksif MGÜ ile normal üreterdeki kollajen ve düz kas oranını karşılaştırmışlar ve doku matriks oranı (kollajen/düz kas) kontrol grubunda 0.52, obstrüktif MGÜ' de 0.78, reflüksif MGÜ' de ise 1.99 olarak bulmuşlardır (21). Artmış matriks birikiminin hücre birleşim noktalarında myoelektrik aktivite ve peristaltizmi bozduğu düşünülmektedir (117). Bu segmentlerde "üreteroaritmiler'' adı verilen düzensiz dalga paternleri gösterilmiştir (103,118).

Gosling ve Dixon (119), dilate üreter düz kasının az sayıda myoflaman ve çok sayıda organel içerdiği, anormal düz kas hücrelerinin de kollajen sentezi ile konnektif dokuda artışa neden olduğu tespit etmişlerdir. Hoffman ve ark. (120), obstrükte MGÜ'lerde jukstavezikal bileşkede asetilkolinesteraz aktivitesinde artış rapor etmişlerdir. Dixon ve ark. (98), MGÜ'lerde yoğun bir nöradrenerjik aktivite varlığına dikkat çekmişler ve ektopik üreterde MGÜ nedeni olabileceğini belirtmişlerdir.

Gebe ratlara intraperitoneal olarak adriamisin (1.75 mg/kg) verilmesi sonrası %91.6'sında üriner sistemde anomali tespit edilmiş. Hipoplazik mesane ve MGÜ vakaların %81'inde tespit edilmiştir (121).

Obstetrik US'nin giderek yaygın kullanımı ile MGÜ tanısı daha erken dönemde konulmaktadır. Olguların yarıya yakını asemptomatiktir. En sık semptomlar böğür ağrısı ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Mikroskobik hematüri sık görülür. Primer obstrüktif MGÜ'lü olgularda %12-20 oranında taş oluşumuna rastlanmaktadır. Renal yetmezlik %0-10 arasında bildirilmektedir. Dilate üreter veya renal pelvisin safra kanalına basısı nedeniyle ikter bildirilen olguların yanında PÜD, atnalı böbrek, megakaliks, megasistis, megaloüretra, karşı taraf renal agenezi (%9) gibi eşlik eden konjenital anomaliler de bildirilmiştir (72). Aksnes ve ark. (122)'nın yaptıkları bir çalışmada, cerrahi tedavi uygulanan 17 PMGÜ'lü hastanın 10'u semptomatik olup bunların 8'inde belirleyici semptom tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olarak tespit edilmiştir. Bu seride, 13 hasta semptomatik olup 9 (%69)'unda en sık semptom idrar yolu enfeksiyonuydu. Daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi, bu seride de ameliyat sonrası idrar yolu infeksiyon sıklığı ciddi derecede azalmıştır. Bir seride, primer obstrüktif MGÜ olan 47 hastanın 6 (%13)'sında beraberinde PÜD tespit edilmiştir. Ameliyat öncesi bu hastalığın beraberinde tespit edilmesi zor olabilir. Teşhis RGP yapılmadan ortaya çıkmayabilir ya da pyeloplasti esnasında ortaya çıkabilir. Bu nedenle ameliyat öncesi böbrek görüntülenmesi faydalı olabilir (94). Bu seride de, ÜVD'si olan 3 (%12.5) hastanın; ikisinde tek taraflı ve birinde iki taraflı PÜD tespit edilmiştir.

Mollard ve ark. (123), PMGÜ'de konservatif tedavinin 12-18 ayı geçmemesi gerektiğini çünkü; bu süreyi aşan şekilde tedavinin böbrek fonksiyonlarını bozabileceğini söylemektedirler.

Bir yerde obstrüksiyon varsa böbrek fonksiyonlarının korunması için erken müdahalenin gerekli olduğu çocuk ürologları arasında genel kabul gören bir görüştür. Özellikle çocuklarda üriner sistem obstrüksiyonunu gösterecek ideal bir tanı aracı olmadığından yenidoğan primer obstrüktif MGÜ olgularındaki tedavi yaklaşımları tartışmalıdır (33). Şu anda kabul gören tedavi yaklaşımı konservatif takiptir (124). Muhtemelen ÜVB'deki matürasyona bağlı dilatasyonlar gerilemektedir (60). Cerrahi endikasyonlar; böbrek fonksiyonlarda ilerleyici bozulma, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, ağrı ve taş oluşumudur. Bu durumla hastaların %10-25'inde karşılaşılmaktadır (75,88). Cerrahi tedavi ihtiyacı duyulan hastalarda distal üreter çapının 10 mm' den geniş olması ve sintigrafilerde uzamış T 1/2 seviyelerinin varlığı

dikkat çekicidir (88). Cerrahi tedavi üreterin distal segmentinin daraltıldıktan sonra mesaneye anti-reflü tekniklerle implante edilmesinden ibarettir (9,83,125).

MGÜ'e yönelik cerrahi girişimler bebek ne kadar küçükken yapılırsa o kadar fazla komplikasyonla karşılaşılmaktadır (77,126). Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde primer obstrüktif MGÜ'nün cerrahideki tedavi şekli önemlidir (90). Böbreğin drenajı ve fonksiyonlarına zarar vermeden yapılan müdahale seçenekleri sınırlıdır. Nefrostomi tüpünün uzun dönem kullanım sonuçları kötü (127); kutanöz üreterostominin darlık ve pyelonefrit eğilimi yüksektir (128). MGÜ tedavisinde tapering ve standart reimplantasyon tekniği kullanımı ilk yıl içinde mesane kapasitesinin azlığı sebebiyle sınırlıdır (127,128). Nefrostomi kullanımı sonrası hastaların %4-8'inde kan transfüzyonu gerektiren kanama, ayrıca septisemi, plevra ya da intraabdominal organlarda da bu tüpün yaralanma yapabileceği rapor edilmiştir (123). Obstrüktif megaüreterin tedavisi cerrahi düzeltmedir ve girişimin prensibi obstrüktif ÜVB'nin eksize edilerek üreteroneosistostomi yapılmasıdır. Distal üreterektomiden sonra üreter çapı eğer 1 cm'nin üzerinde ise uygun üreteroneosistostomi için üreter çapını azaltmak gerekebilir (85).

Üreterdeki fazla doku, aşırı dilate üreterlerde sorun oluşturmaktadır. Bu tip ya da önemli ölçüde kalınlaşmış üreterlerde eksizyonel daraltma tercih edilir. Yapılan bir çalışmada, 1.75 cm'den daha büyük çaptaki üreterlerde içe katlama yöntemlerinde daha fazla oranda komplikasyonla karşılaşılmıştır (93). King (1), üreter peristaltizminin düzelmesi için daraltmaya gerek olmadığını belirtmiştir.

Tröbs ve ark. (129), 0-7 yaş arası 35 primer obstrüktif MGÜ vakasını ortalama 30 ay boyunca takip etmişler, üreteroneosistostomi yapılmayan gruptaki glomerüler filtrasyon (GFR) değerini takip öncesi %51, sonrası ise %50.5; üreteroneosistostomi yapılan grupta cerrahi öncesi GFR değerini %32.5, sonrası %38.5 olarak bildirmişlerdir.

Obstrüktif MGÜ'lerde, bazı yazarlar cerrahi sonrası daha iyi sonuçlar bildirmişler ve reflüksif MGÜ'lerin daraltılması ile de reflünün çözülmediğini rapor etmişlerdir. Bu durum mesane disfonksiyonunun reflüksif MGÜ'ler ile daha yüksek insidansla ilişkili olması ve kas yapısındaki dramatik anomalilere bağlanmıştır (105). Ameliyat edilen 223 çocukta, ilk 4 aylık dönemde reflü %3 oranında bulunmuş ve bir yıl içinde kaybolmuştur. Karşı tarafa reflü %6-16 olmasına rağmen kalıcı olması ya da operasyona gitmesi nadirdir (85). Üreteral kompliyansta Tip 3 kollajen ve elastin gibi ekstrasellüler

matriks proteinlerinin oranının da önemli rolü vardır (128). Lee ve ark. (130), reflülü MGÜ' deki artmış Tip III kollajenin cerrahinin başarısını azaltarak üreterde intrensek sert bir yapıya neden olabileceğini belirtmişlerdir.

GFR'si 10-15 ml/dk olanlarda cerrahi önerilmez. Glomerül sayısının %40 oranında azalması ve damarsal, glomerüler, tubuler ve interstisiyel hasara rağmen; üst üriner sistemdeki obstrüksiyonun düzelmesinden sonra GFR'nin bir ay boyunca normal olduğu görülmüştür. Fakat bir yıl sonra histolojik değişikliklerle beraber GFR oranı ciddi bir şekilde azalmıştır (110).

Bu çalışmada, eksizyonel daraltma tekniği ile üreteroneosistostomi yapılan olguların da ameliyat sonrası takip sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çok tecrübeli ellerde bile büyük çocuklara oranla, özellikle küçük mesanelerde neonatal dönemde yapılan dilate üreter reimplantasyonlarında komplikasyon oranı daha fazladır (131,132). Bir seride, yaşamın ilk 8 ayından önce ameliyat edilen 42 infanttan 5 (%12)' inde tekrar ameliyat gerekmiştir (77). Bu seride de, yaşı 9 ay altında olan 1 (%14.3) hastada tekrar ameliyat gerekmiştir. Bu klinik gözlemler ışığında, birçok klinisyen renal fonksiyonlar belirgin etkilenmediği ve üriner enfeksiyonlar bir sorun oluşturmadığı sürece, medikal tedavinin yeterli olduğunu düşünmektedir. Yakın radyolojik takip ile beraber, antibiyotik supresyonu çoğu hastada yeterlidir. Ciddi hidroüreteronefrozun bulunduğu ve medikal yaklaşım ile herhangi bir gerileme göstermediği durumlarda, ya da klinik seyir kötüye gidiyorsa düzeltici ameliyat 1-2 yaşları arasında yapılabilir. Bu hastalarda, reimplantasyona hazır yaşa gelene kadar uygulanan distal üreterostomi geçici çözüm sağlar. Reflü ve obstrüksiyon yokluğu, üst üriner sistem dilatasyonlarının rezolüsyonu, renal fonksiyonlarda düzelme veya stabilizasyon, ameliyat öncesi semptomlarda gerileme veya kaybolma, idrar kültürünün steril olması, serum üre ve kreatinin değerlerinde gerileme veya normale dönme başarı olarak kabul edilmektedir. Tüm kriterlerin sağlanması zorunlu değildir, örneğin olgu postoperatif dönemde asemptomatik ve radyolojik olarak üriner sistemde düzelme varsa bu durum başarı olarak kabul edilmektedir (83). .

Başlangıç değerlendirmesi olarak, birçok çocuk nefrolog ve üroloğu özellikle tek taraflı üst üriner sistem anomalilerinde, bölünmüş böbrek fonksiyonlarının önemini vurgulamaktadır. BBF renal fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Renogramda normal bulguların tespit edilmesine rağmen önemli böbrek hasarı olabilir (133).

Yapılan bir çalışmada, obstrüktif MGÜ ve en az III. VUR tespit edilen 0-12 yaş arası 25 hasta; yaşlarına göre iki gruba ayrılmış ve bu hastalara üreteral reimplantasyon öncesi ve sonrası ürodinamik çalışma yapılmıştır. Her iki grup arasında ürodinamik parametrelerde önemli bir fark saptanmamıştır. Ama bir yaş altında, ameliyat sonrası mesane instabilitesinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (37).

Elder ve ark. (133), ÜVD sebebiyle ameliyat edilen birkaç hastada renogramdaki fonksiyonlar ve histolojik değişiklikler arasında farklılık tespit etmişlerdir. Bu nedenle başlangıç değerlendirilmesi ve böbreğin uzun dönem sonuçları için renal fonksiyonlara, ek parametrelerin eklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bunlardan bir tanesi idrarı konsantre edebilme yeteneğidir. Bu parametre tubuler hasarın belirlenmesine duyarlıdır. Tubuler hasar obstrüktif böbrek hastalığında erken dönemde oluşur. Fakat bu parametre uygulanım zorluğu sebebiyle nadiren kullanılmaktadır (134).

Hohenfelner ve ark. (94), "angiotensin converting enzyme'' geninin (ACE I/D) polimorfizmi konjenital anomalilerde renal parenkimal hasarı belirlediğini tespit etmişlerdir. Bu nedenle ''ACE I/D'' genotipi olan hastalarda ileride tedavi seçim stratejisinde önemli bir etkisinin olabileceği varsayılmaktadır (94).

Peters ve ark. (77), infant dönemdeki hastalarda, erken dönemde primer obstrüktif MGÜ'nün onarımıyla, İVP'nin değerlendirilmesi sonrası renogramda drenajın arttığını gözlemişlerdir. Bu nedenle semptomlar gelişmeden ve renal fonksiyonlar azalmadan cerrahi onarım önermişlerdir. Bunun tersine birkaç yazar, asemptomatik hastalarda renogramda fonksiyon bozulmadan veya üreter dilatasyonu ve tekrarlayan US'de renal pelvisin dilatasyonu olmadan cerrahi yapılamayacağını belirtmişlerdir (77). Liu ve ark. (75), bölünmüş böbrek fonksiyonları normal olsa da renogramda drenajın bozulmasının asemptomatik MGÜ'lü hastalarda cerrahiyi gerekli kıldığını söylemektedir. Üstelik bu çalışmada; semptomların ortaya çıkması ve renogramda fonksiyonların düşmesi üzerine yapılan cerrahi sonrası hiçbir hastada renal fonksiyonlarda azalma olmamıştır. Bizim çalışmamızın uzun dönem sonuçlarının iyi olduğu kanıtlanmamıştır ama renogramdaki drenaj bütün hastalarımızda ameliyat sonrası normal olarak bulunmuştur.

En önemli teşhis zorluğu dilate üreter ve hidronefrozu olan bir çocukta ÜVB'de bir obstrüksiyonun olup olmadığıdır. Bu nedenle Baskin ve ark. (10), primer obstrüktif

MGÜ'i PMGÜ olarak adlandırmışlardır. Cerrahi tedavi genellikle pyelonefrit, taş veya ağrı ile beraber olması ve renal fonksiyonların bozulması durumlarında tercih edilir (25,110). Üstelik distal üreter çapının 10 mm üzerinde ve renogramda drenajın bozuk olduğu durumda cerrahi düzeltme ihtiyacı artmaktayken, 6 mm altında ise büyük kısmı gerilemektedir (75). Radyolojik bulguların ameliyat sonrası hızlı bir şekilde düzelmesi üreter ve renal pelvis içindeki basıncın düşmesi anlamına gelmektedir. Cerrahi tedavi sonrası üreter ve renal pelvis içindeki basıncın azalması, hasta böbreğin uzun dönem sonuçlarının iyi olduğunu göstermektedir (77,86). Bu seride de ameliyat sonrası ilk 3 ay içinde özellikle II. ve III. grupta hidroüreter ve hidronefrozun US'de ciddi derecede düzeldiği gözlenmiştir. US'deki düzelmeler ameliyat öncesi hem normal drenajı olan hem de bozulmuş drenajı olan böbreklerde görülmüştür.

Renal fonksiyonları normal olan konservatif olarak takip edilen hastaların bazılarında dilatasyon yıllar içinde düzelmiş, bazılarında ise düzelme olmamıştır (10,74,75). Cerrahi ve konservatif tedavi arasındaki bu fark beklenilebilir. Konservatif takipte uzun dönem antibiyotik kullanımıyla enfeksiyon oluşumu azalmakta; fakat fibromusküler değişiklikler alt üreterde geri dönüşlü olmamaktadır (133). Bazı yazarlar da, %40 üzerinde BBF olan durumlarda etkilenen tarafa konservatif tedavi uygulanması önermektedir (76). Chertin ve ark. (135), yaptıkları çalışmada; BBF'nin %30 altında olması, III ve IV. derece hidronefroz ve 1.33 cm üzerinde üreter çapı istatistiki olarak önemli ve cerrahinin bağımsız belirleyici faktörleri olduğunu bildirmişlerdir. MGÜ onarımından sonra görülen en önemli iki komplikasyon reflü veya obstrüksiyondur. Bazı olgularda ise erken dönemde geçici obstrüksiyon görülebilmektedir. Cerrahi sonrası reflü oluşum nedeni olarak kısa tünel, üreterin aşırı laterale anastomozu veya her ikisinin normal olduğu olgularda üretral valv, ektopik üreterosel gibi trigon harabiyeti oluşturan durumlar sorumlu tutulmaktadır (91). Persistan VUR, yeterli tünel uzunluğunun oluşturulamaması ya da tünel içindeki üretere yeterli kas desteği sağlanamamasından dolayıdır. Fibrotik üreterler mesane içi basınç ile tam kapanamayarak reflünün devamına neden olabilirler. Reflünün sekonder nedenlerini bulup tedavi etmemek de nüksten sorumludur (117).

Yaklaşık on yıldır MGÜ sebebiyle üreter reimplantasyonu yapılan hastaların çoğunda üreterik, suprapubik kateter kullanılmamaktadır. Bu durum hastalara ameliyat sonrası kolaylık sağlamakta ve hastanede kalış süresini azaltmaktadır (133). Üst üriner sistemin

rezidüel ektazisi reflü derecelerinin yüksek görünmesine yol açabilir. Ameliyat edilen üreter tarafındaki böbreklerde sintigrafik olarak yeni skar oluşumu tespit edilmedi.. Takip sürelerince pyelonefrit atağı gelişmedi ve idrarları steril idi. Preoperatif dönemde kreatinini yüksek bilateral ÜVD olan III. gruptaki bir olgu hariç (preoperatif: 1.9 mg/dl, postoperatif: 1.9-2.2 mg/dl) postoperatif dönemde hiçbir olguda biyokimyasal değerlerde artış olmadı. Bununla beraber bu olguda daha önce ürogenital sinüs anomalisi tespit edilmişti. Bilateral ÜVD sebebiyle ameliyat edilen bu hastaya, Mitrafanof prosedürü de uygulanmış olup, halen kronik böbrek yetmezliği sebebiyle diyalize girmektedir.

Esas sorun ileri derecede dilate olan bu üreterlerin anastomozudur. Hendren (83) 160 MGÜ olgusunda üreteri antimezenterik taraftan daraltıp eksize ettikten sonra submukozal tünel oluşturarak anastomoz yapmış ve %5 reflü, %7 stenoz bildirmiştir. Stenoz ve obstrüksiyon bu teknikte üreterin kanlanmasını sağlayan inferior vezikal arter ve hipogastrik arter dallarının işlem sırasında zarar görmesine bağlanmıştır (83).

Bir diğer dilatasyonu azaltma seçeneği distal üreter çapını plikasyon yöntemiyle küçültmektir. Ehrlic (136), 74 üretere plikasyon sonrası submukozal üreteroneosistostomi uygulamış ve %1.4 obstrüksiyon, %4 oranında ise reflü tespit etmiştir. Perovich (131), 167 MGÜ'e üreteroneosistostomi uygulamış ve üreteri plike ve eksize etmeden ekstravezikal submukozal tünel tekniğiyle anastomoz yapmıştır. İki olguda stenoz, üç olguda ise reflü 2.5 yıllık ortanca takip süresi sonunda tespit etmiştir. Submukozal tünel uzunluğu/ üreter çapı oranının, 3/1 hatta 2/1 olduğunda dahi reflüyü önleyebileceğini belirtmiştir. Bu oranın bile büyük olduğunu ve geniş üreter lümenininin tünel içinde kendiliğinden katlandığını ve detrüsör ile mukoza arasına kolayca yerleştiğini savunmuştur (131).

Aksnes ve ark. (122), MGÜ cerrahisi sonrası görülen ılımlı reflülerin, diğer bir çok otörün de katıldığı gibi 2-3 yıllık bir sürede kendiliğinden düzelebileceğini belirtmektedirler. Reflüsü düzelmeyen olgularda ikinci operasyon üreter iskemi riski taşıdığından ve teknik olarak zor olduğundan subüreterik dekstranomer/hyalüronik asit kopolimeri enjeksiyonu önerilmektedir. Üreteroneosistostomi sonrası reflüsü devam eden 20 üretere (13 üreterde Grade III ve üzeri) endoskopik olarak tek enjeksiyon sonrası %80 başarı oranı belirtilmiştir (137). Retik ve ark. (132), 23 primer obstrüktif MGÜ'e eksizyonel üreteral daraltma ve Hendren yöntemiyle üreteroneosistostomi

uygulamışlar ve ameliyat sonrası 5 üreterde (%22) orta derecede reflü saptamışlardır. Bizim PMGÜ sebebiyle ameliyat ettiğimiz 24 renal ünitenin 5'inde orta dereceli VUR tespit edildi. Bunlardan 3 tanesi bir yıl içinde konservatif takiple kendiliğinden kaybolurken; ikisine subüreterik enjeksiyon ihtiyacı oldu. Böylece orta dereceli VUR'ların ameliyat sonrası cerrahi gerektirmeden 2-3 yıl içinde kaybolduğu bizim çalışmamızda da görülmüş oldu. Üreter hiatusunun aşırı kraniyal ve lateralden mesaneye girişi de obstrüksiyon sebebidir. Bu durumda ikinci bir operasyon gerekmektedir. Operasyon sonrası görülen geçici obstrüksiyon ise üreter alt ucundaki ödeme bağlıdır ve nefrostomi konması genellikle yeterlidir (91). Grup I'de ameliyat edilen hastaların ikisinde geçici obstrüksiyon sebebiyle nefrostomi ihtiyacı oldu. Bu hastaların birisinde aynı tarafta ek olarak PÜD vardı. Olgu sayısı az olmakla birlikte opere ettiğimiz olgularda kalıcı obstrüksiyon ve striktür görülmemesi üretere minimal bir cerrahi travma olduğunu düşündürebilir.

Cerrahi sonrası pelvikalisiyel sistemdeki rezidüel idrara bağlı enfeksiyon ve renal fonksiyonlarda kötüye gidiş görülmedi. Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde özellikle II. ve III. grup hastalarda yapılan US veya İVP'lerinde dilatasyonlarda belirgin azalma olduğu görüldü. Ameliyat öncesi dönemde ancak geç filmlerde nefrogram fazında görülebilen böbreklerin ameliyat sonrası dönemde pelvikalisiyel yapılarının net görünür hale geldiği dolayısıyla dilatasyonların azaldığı görüldü. US'de ise ektazi düzeyinde azalma olduğu ancak bir miktar rezidüel dilatasyonların devam ettiği izlendi.

Ameliyat öncesi ve sonrasında 6. ay böbrek sintigrafisi çekilen olguların bölünmüş böbrek fonksiyonları karşılaştırıldığında; 3 (%12.5) böbrekte azalma, diğerlerindeyse artma olduğu tespit edildi. (ortalama %47.6 (%38-54)).

Bu çalışmada, US inceleme ile tespit edilen RPÇ ve üreter çapında ameliyat öncesi ve sonrası takipte elde edilen ölçümlerin karşılaştırılmasında, 9 ay-2 yaş arasında ameliyat edilen hiçbir hastada hidronefrozun artmadığı görülmüştür. Bu hastaların hepsinde ameliyattan sonra RPÇ ve üreter çapı azalmıştır. İki yaştan büyük hastaların %57.1'inde hidronefroz gerilerken, %28.6'sında durumu korumuş, %14.3'ünde hidronefrozda artma görülmüştür. Grup ayrımı yapmadan tüm hastaları ele aldığımızda %68.1 hastada hidronefrozun gerilediği, %18.2 hastada değişmediği, %13.6 hastada ise ameliyat öncesine göre artma gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada RPÇ, üreter çapına bakarak değerlendirilen hidronefrozdaki düzelme açısından ameliyat başarısı tüm

hastalarda %68.2, 9 ay-2 yaş arasında ameliyat edilenlerde %100 olup; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Yine ultrasonografik takip kriterlerinden olan renal parenkim kalınlığı ölçümlerinde gruplar karşılaştırılmıştır. Bu hastalardan 9 ay-2 yaş arasında ameliyat edilenlerin; %12.5'unda parenkim kalınlığında azalma, %50'sinde artma, %37.5'unda durumunu koruduğu tespit edilmiştir. İki yaş üzerinde ameliyat edilen hastalarda parenkim kalınlığı açısından; %42.9'unda durumunu koruduğu, %57.1'inde artma olduğu belirlenmiştir. Parenkim kalınlığında ameliyat öncesi değerlere göre sonrasındaki değişiklikler 2 yaş üzerinde ameliyat edilen hastalarda daha iyi gibi görünse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sinir pleksus sayı ortalamaları ile ameliyat sonrası parenkim kalınlığında artış ($r=0.006$, $p=0.97$) ve RPÇ, üreter çapında azalma ($r=0.28$, $p=0.10$) arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanırken, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hastaların BBF'deki ameliyat sonrası değişim ile sinir pleksusu sayı ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan, ters yönde zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p>0.05$). Yine parenkim kalınlığı, RPÇ, üreter çapı, BBF'deki değişimin birlikte değerlendirilmesiyle elde edilen klinik skorlama ve sinir pleksus sayı ortalamaları arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki tespit edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hidronefrozda US inceleme ile ortaya konulan parametreler olan parenkim kalınlığı ve RPÇ, üreter çapı ile sinir pleksus arasında tespit edilen zayıf pozitif bir ilişki, ÜVB'deki sinir pleksus yoğunluğunun PMGÜ'de klinik gidişi önceden tahmin etmede belirleyici değeri olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bunu daha kesin bir şekilde ortaya koyabilmek için, daha geniş bir hasta grubu içeren, ÜVB'nin dar ve proksimaldeki geniş segmentte ayrı ayrı sinir pleksus ve ganglion hücre yoğunluğu değerlendirilip klinik parametrelerle ilişkisini, ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları karşılaştırarak ortaya koyan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. BBF'deki değişim ile sinir pleksusu yoğunluğu arasında istatistiksel olarak zayıf bir ilişki görülmesini ise ameliyat sonrası bölünmüş böbrek fonksiyonlarındaki iyileşmenin gecikmeli olarak, üreteral ve pelvik dilatasyondan çok daha sonra görülmesi ile açıklanmıştır.

Özellikle hidronefrozdaki değişikliği daha yakından gösteren RPÇ ve üreter çapı değişiklikleri göz önüne alındığında, bu çalışmadaki PMGÜ tanılı bebeklerde 9 ay-2 yaş

arasında ameliyat başarısı %100 olmaktadır. Hidroüreteronefrozun düzeltilmesi ile aynı zamanda renal parenkimin de daha fazla zarar görmesinin engelleneceği, en azından geriye kalan böbreğin korunacağı ve fonksiyonların az da olsa bir miktar düzeleceği anlaşılmaktadır. Özellikle parenkim kalınlığı kriter olarak alındığında ise, 2 yaş üstünde ameliyat edilen grubun başarısı belirgin olarak öne çıkmaktadır. Bu iki parametre birlikte değerlendirildiğinde; PMGÜ tanısı konulmuş pediatrik hastalarda, ameliyatın 9 ay-2 yaş arasında yapılması hem hidroüreteronefrozun düzeltilmesi, hem de parenkimal hasarın önlenmesi açısından önerilecek yaklaşımdır. Dokuz aylıktan büyük hastalarda parenkimin korunmasına, ameliyat etkisi daha yüksek olarak görüldüğünden, eğer incelemeler neticesinde PMGÜ tanısı konulmuş ve takipte RPÇ, üreter çapı ile parenkim kalınlığı takibinde düzelme eğilimi görülmüyorsa, gecikilmeden cerrahi girişim kararı verilmelidir. Parenkim hasarı geri dönüşsüz hale geldikten sonra yapılacak ameliyatın, hidroüreteronefrozu düzeltici etkisi görülse bile, böbrek fonksiyonlarını geri getirmeyeceği aşikardır.

Belki de yaşamın ilk dönemlerinde, böbrekte rejenerasyon kabiliyetine sahip kök hücre benzeri hücreler ya da bir anlamda yedekte bekletilen renal parenkim hücreleri tarafından, olumsuz şartların ortadan kalkması ile bir onarım ve yenilenme süreci başlatılmaktadır. Ya da halen zarar görmemiş ama tam olarak faaliyete geçmemiş olan nefronlar, uygun şartlar olduğunda fonksiyonel olabilmektedir. Böbrek matürasyonunun yenidoğanda henüz tamamlanmamış olduğunu, tüm nefronların tam olarak fonksiyonel halde olmadıklarını; yüksek oranda kendiliğinden düzelme görülmesi nedeniyle konservatif izlemden yana olanlar da, erken ameliyat taraftarları da kabul etmektedir. ÜVB obstrüksiyonlarının cerrahi yönünü irdeleyen geçmiş çalışmaların 2 zayıf yönü bulunmaktadır: (1) Nonobstrüktif dilatasyonları obstrüktif dilatasyondan ayıran homojen ve güvenilir bir yöntemin olmaması, (2) Dilatasyonlar veya obstrüksiyonların düzeltilmesinden sonra oluşacak renal düzelmenin derecesini bildirememeleridir. Ek olarak yenidoğanlardaki üriner sistem dilatasyonlarının cerrahi düzeltilmelerinden elde edilen bilgiler çelişkilidir. Gerçekten obstrüksiyona uğramış böbreklerin bu cerrahiden fayda görmeleri dışında, normal gelişim sonucunda artan glomerüler ve tubuler fonksiyonlardan dolayı tıkanıklığa maruz kalmayan ameliyat öncesi dilatasyonlu böbreklerin de bu ameliyattan yarar gördükleri söylenebilir (29,43,77,132).

Bu çalışmadan elde edilen bulgulara bakıldığında, BBF'de ve hidroüreteronefrozda ameliyat sonrası düzelme, ameliyat yaşı ile ilgili görünmektedir. Özellikle 9 aydan sonra ameliyat edilenlerde, BBF'de ve hidroüreteronefrozda düzelme olduğu tespit edilmiştir. İlk dokuz ayda ameliyat edilenlerde başarısızlığın sebebinin mesanenin hacmi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada, PMGÜ olgularında tüm yaş grupları birbiri ile karşılaştırıldığında; NSE içeren sinir pleksusu sayısının 2 yaş üzerinde diğer yaş gruplarına göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak, üreterde sinir pleksuslarında azalma ile düz kaslara ulaşan ''pacemaker'' aktivitesinin bozulduğu ve üreter peristaltizminin bundan olumsuz yönde etkilendiği düşünülebilir. Daha önceki yayınlarda saptanan ve çalışmamızda da gösterilmiş olan kollajen birikimi obstrüksiyona sebep olan bir diğer faktör olabilir. PMGÜ olgularında ''pacemaker'' aktivitesi ve sinir lifi dağılımında yetersizlik olduğu çalışmamızda da açık olarak gösterilmiştir. Ancak, PMGÜ etyopatogenezinde ganglion hücre ve sinir pleksuslarının rolünün daha net olarak açıklanabilmesi için düz kaslarla ve kollajen varlığı ile etkileşimlerinin ortaya konulabilmesi gerektiği düşünülebilir. Obstrüksiyonu henüz böbreğe zarar vermeden, kesin biçimde ortaya koyacak bir görüntüleme yöntemi ya da testin bulunması ise hidronefrozların takip ve tedavisinde dönüm noktası olacaktır.

6.SONUÇLAR

‘‘Çocukluk çağı primer megaüreterlerinde, üreterovezikal bileşkedeki histopatolojik değişikliklerin klinik gidiş ile ilişkisi’’nin incelendiği bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1-PMGÜ olgularında prenatal tanı klinik gidişi etkileyen bir faktör olarak bulunmuştur.

2-PMGÜ’de özellikle 2 yaş üzerinde ameliyat yaşı arttıkça ÜVB’de sinir pleksusu yoğunluğu azalırken inflamatuar hücre yoğunluğu arttığı tespit edilmiştir..

3-PMGÜ’de devam eden inflamasyonun sinir pleksuslarının kaybına yol açtığı tespit edilmiştir..

4-PMGÜ olgularından elde edilen ÜVB örneklerinde belirgin kollajen artışı saptanmıştır.

5-PMGÜ sebebiyle 9 ay-2 yaş arasında ameliyat edilen olgularda, hidronefrozun takibinde önemli bir parametre olan RPÇ ve üreter çapında belirgin küçülme tespit edilmiştir.

6-PMGÜ sebebiyle 2 yaş üzerinde ameliyat edilen hastalarda renal parenkim kalınlığında daha belirgin artış olduğu gözlenmiştir.

7-PMGÜ sebebiyle 9 ay üzerinde ameliyat edilen hastalarda BBF’de belirgin düzelme göstermekte ya da en azından başlangıç durumunu korumaktadır.

8-PMGÜ olgularında tedavi seçiminde, US ile ölçülen renal parenkim kalınlığı, RPÇ ve üreter çapı ile sintigrafik izleme sonucu hesaplanan BBF’nin birlikte değerlendirilmesi doğru bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. King LR. Megaureter: Definition, diagnosis and management. J Urol 1980;123:222-223.

2. Constantineu CE. Contractility of the pyeloureteral pace maker system. Br J Urol 1978;33:399-418.

3. Hellstrom M, Hjalmas K, Jacobbson B, et al. Normal ureter diameter in infancy and childhood. Acta Radiol 1985;26:433-435.

4. Hellstrom AL, Hjalmas K, Jodal U, et al. Rehabilitation of the dysfunctional bladder in children: Method and 3- year follow up. J Urol 1987;138: 847-849.

5. Hellstrom M, Judal U, Marild S, et al: Ureteral dilatation in children with febrile urinary tract infection or bacteriuria. AJR Am J Roentgenol 1987;148:483-485.

6. Smith ED. Report of working party to establish an international nomenclature for the large ureter. In:Bergsman D, Duckett JW (eds), Birth Defects Original Articles Series. SD Callen , New York, Sattle Press,1977:3-8.

7. King LR. Current management of vesicoureteral reflux. J Urol 1977;11:112-113.

8. Weinstein AJ, Bauer SB, Retik AB, et al. The surgical management of megaureters in duplex system: The efficacy of ureteral tapering and common sheath reimplantation. J Urol 1988;139:328-330.

9. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al. Ureteral structure and ultrastructure. Part 1.The normal human ureter. J Urol 1976;116:718-720.

10. Baskin LS, Zderic SA, Snyder HM, et al. Primary dilated megaureter. Long term follow up. J Urol 1994;152:618-621.

11. Carr MC. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In:Walsh PC, Retik AB (eds), Anomalies of Upper Urinary System. WB Saunders, New York, Raven Press, 2002:1995-2006.

12. Kabalin JN. Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys and ureters. In: Brooks JD, Walsh PC, Vaughan AD (eds). Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell's Urology (8th ed). WB Saunders Company, Philadelphia, 2002:pp 13-80.

13. Lebowitz S, Bodian M. A study of the vesical ganglia in children and their relationship to the megaureter megacystis syndrome and Hirschsprung' s disease. J Clin Pathology. 1963;16:342-345.

14. Mac Kinnon KJ, Foote JW. The pathology of the distal adynamic ureteral segment. J Urol 1970;103:134-136

15. Mc Laughlin AP, Pfister RC, Leadbetter WF, et al. The pathophysiolgy of primary megaloureter. J Urol 1973;109:805-811.

16. Gregoir W, Debled G. L'etiologie du reflux congenital et du megauretere primaire. In:Atala A,Keating MA (eds),Vesicureteral reflux and megaureter.Campbell's Urology (7th ed). WB Saunders Company, Philedelphia 1998, pp 2096-2108.

17. Lang RJ, Zhang Y. The effect of K channel blockers on the spontaneus electrical and contractile activity in the proksimal renal pelvis of the guinea pig. J Urol 1996;155:332-336

18. Weiss Robert M. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. Br J Urol 2004;13:111-115.

19. Solari V, Piotrowska AP, Puri P et al. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. J Urol 2003;170:2420.

20. Metzger R. Schuster T, Till H et al. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. J Urol 2004;172:769-773.

21. Anafarta K, Baykara M, Baydinç CY ve ark. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, Temel Üroloji (3.baskı), Ankara, Güneş Kitabevi, 2007:1-20.

22. Caulk JR. Megaloureter. The importance of the ureterovesical valve. In:Atala A,Keating MA (eds),Vesicureteral reflux and megaureter.Campbell's Urology (7th ed). WB Saunders Company, Philedelphia 1998, pp 2096-2108.

23. Hemal AK, Ansarı MS, Doddamanı D, et al. Symptomatic and complicated adult and adolescent primary obstructive megaureter-indications for surgery: analysis, outcome and follow-up. J Urol 2003;61:703-707.

24. Meyer JS, Lebowitz RL. Primary megaureter in infants and children: A review. Urol Radiol 1992;14:296-305.

25. Noe HN. The wide ureter. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Adult and Pediatric Urology. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1987;12:123

26. Tanagho EA, Pugh RCB. The anatomy and function of ureterovesical junction. Br J Urol 1963;35:151-155.

27. Notley RG. Electron microscopy of the primary obstructive megaureter. Br J Med 1972;44:229-234.

28. Shokeır AA, Nıjman RJM. Primary megaureter: current trends in diagnosis and treatment. BJU Int 2000;86:861-868.

29. Koff SA, Campbell K. Nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis. J Urol 1992;148:525.

30. Pagano P, Passerini G. Primary obstructed megaureter. Br J Urol 1977;49:469-475.

31. Klemm MF, Exintaris B, Lang RJ. Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. J Physiol 1999;519:867.

32. Atala A, Keating MA. Vesicoureteral reflux, megaureter and ureteric reimplantation. In: Walsh PC, Retik AB (eds), Megaureter. Campbell Urology. 6 th ed. Philadelphia, Raven Press, 1992:1708-1733.

33. Pitts WR Jr, Muecke EC. Congenital megaureter: A review of 80 patients. J Urol 1975;111:468-473.

34. McCloskey KD, Gurney AM. Kit positive cells in the guinea pig bladder. J Urol 2002;168:832-834

35. Albertson KW, Talner LB. Valves of ureter radiology. J Urol 1972;103:91-93

36. Edyvane KA, Trussel DC, Jonavicius J. Presence and national variation in peptide-containing nerves in the human ureter. J Urol 1992;93:127-129

37. Sant GR, Barbalias GA, Klauber GT, et al. Congenital ureteral valves: An abnormality in ureteral embriyogenesis. J Urol 1985;133: 427.

38. Jones DA, Holden D, George NJR. Mechanisms of upper tact dilatation in patients with thick-walled bladders, chronic retention of urine and associated hydroureteronephrosis. J Urol 1988;140:326-29.

39. Shokeir A. A novel technique of ureteroneocystostomy (extravesical seromuscular tunnel): a preliminary clinical study. J Urol 2001;57:1055-1058.

40. Muhammad R, M. Hanif A. Management of iatrogenic ureteric injuries associated with gynecological surgery. Int Urol and Nephrol 2002;34:31-35.

41. Liapis A, Bakas P, Giannopoulos V. Ureteral injuries during gynecological surgery. Int Urogynecol J 2001;12:391-394.

42. Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF, et al. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. J Urol 1999;162:1203-1208.

43. King LR, Coughlin PWF, Bloch EC, et al. The case for immediate pyeloplasty in the neonate junction obstruction. J Urol 1984;132: 725-727.

44. Hutch JA. Theory of maturation of the intravesical ureter. J Urol 1962;86:534-537.

45. Scott JES. Management of congenital posterior urethral valves. Br J Urol 1985;57:71-77.

46. Mandell J, Lebowitz RL, Peters CA, et al. Prenatal diagnosis of the megacystis-megaureter association. J Urol 1992;148:1487-1489.

47. Koff SA, Murtaugh DS. The uninhibited bladder in children. Effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. J Urol 1983;130:1138-1141.

48. Van Gool J, Tanagho EA. External sphincter activity and recurrent urinary tract infection in girls. J Urol 1977;10:348-356

49. Jeffs RD, Allen MS. The relationship between ureterovesical reflux and infection. J Urol 1962;88:691-695

50. Kaplan GW. Postinfection reflux. Society for Pediatric Urology Newsletter, pp 134-36, 1980 April 9, Philedelphia.

51. Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. J Urol 1992;148:1703-1705.

52. Lebowitz RL. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. J Urol 1992;148:1640-1642.

53. Retik AB, McElvoy JP, Bauer SB et al. Megaureters in children. Urology 1978;11:231-235

54. Fraser L, Khan HM, Ross M. Rare case of non-refluxing non-obstructive megaureter in an adult. Int Urol Nephrol 2007;39:421-423.

55. International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. J Urol 1981;67:392-400.

56. Skoog SJ, Belman AB, Majid M, et al. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. J Urol 1987;138:941-946.

57. Rickwood AMK, Jee LD, Williams MPL, et al. Natural history of obstructed and pseudo-obstructed megaureters detected by prenatal ultrasonography. Br J Urol 1992;70:322-325.

58. Campbell S, Wladimiroff JW, Dewhurst CJ. The antenatal measurement of fetal urine production. J Obstet Gynaecol Br Common 1973;80:680-683

59. Ruano-Gil D, Coca-Payeras A, Tejedo-Mateu A. Obstruction and normal recanalization of the ureter in the human embryo. Its relation to congenital ureteral obstruction. Eur Urol 1975;1:293-296.

60. Weiss RM, Lytton B. Vesicoureteral reflux and distal ureteral obstruction. J Urol 1974;111:245-248.

61. Doraırajan LN, Hemal AK, Gupta NP, et al. Primary obstructive megaureter in adults: Need for an agressive management strategy. Int Urol and Nephrol 1999;31:633-641.

62. Leibovic SJ, Lebowitz RL. Reducing patient dose in voiding cystourethrography. Urol Radiol 1980;2:103-107.

63. Taylor A Jr. Quantitation of renal function with static imaging agents. Semin Nucl Med 1982;12:330.

64. Merrick M, Utley W, Wild S et al.The detection of pyelonephyritic scarring in children by radioisotope imaging. Br J Radiol 1980;53:544-552.

65. Jose TE, Mohiudheen H, Patel C, et al. Direct radionuclide cystography by suprapubic puncture. Comparison with conventional voiding cystourethrography. Nucl Med 2004;24:383-5.

66. Josephson S, Dhillon HK, Ransley PG. Postnatal management of antenatally detected, bilateral hydronephrosis. Urol Int 1993; 51; 79-84

67. Fernandez-Menendez JM, Malaga S, Matesanz JL, et al. Risk factors in the development of early technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. Acta Ped Radiol 2003;92:21-26.

68. Tchetgen MB, Bloom DA. Robert H, et al. Whitaker and the Whitaker test: a pressure-flow study of the upper urinary tract. Urology 2003;61:253-256.

69. O'Malley ME, Soto JA, Yucel EK, et al. MR urography: evaluation of a three-dimensional fast spin-echo technique in patients with hydronephrosis. Am J Roentgenol 1997;168: 387-392

70. Hussain S, O'Malley M, Jara H, et al. MR urography in congenital anomalies of the kidney. Am J Roentgenol 1997;5:95-106.

71. El-Nahas AR, Abou El-Ghar ME. MRI in the of pelviüreteric junction obstruction: an all-in-one approach. BJU Int. 1999;99: 641-645.

72. Gil-Vernet JM. A new technique for surgical correction of vesicoureteral reflux. J Urol 1984;131:456-458.

73. Trsinar B, Cotic D, Oblak C. Possible causes of unsuccesful endoscopic collagen treatment of vesicoureteric reflux in children. Eur Urol 1999;36:635-639.

74. Keating MA, Escala J, Snyder HM et al. Changing concepts in management of primary obstructed megaureter . J. Urol1989;142: 636-640.

75. Liu HY, Dhillon HK, Yeung CK. Clinical outcome and management of prenatally diagnosed primary megaureters. J. Urol 1994;152: 614-617.

76. Cozzi F, Madonna L, Maggi E, et al. Management of PMGÜ in infacy. J Ped Surg 1993;28: 1031-1033.

77. Peters CA, Mandell J, Lebowitz RL, et al. Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment. J Urol 1989;142: 641-645.

78. Willemsen J, Nijman RJ. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies. Result of a prospective study. Urology 2000;55:939-943.

79. Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. Br J Radiol 1978;14:1-7.

80. McLorie GA, McKenna PH, Jumper BM, et al. High grade vesicoureteral reflux. Analysis of observational therapy. J Urol 1990;144;537-540.

81. Kalicinski ZH, Kansy J, Kotarbinska B, et al. Surgery of megaureters. Modification of Hendren's operation. J Pediatr Surg 1977;12:183.

82. Starr A. Ureteral plication. A new concept in ureteral tapering for megaureter. Invest Urol 1979;17:153-159.

83. Hendren WH. Operative repair of megaureter in children. J Urol 1969;101:491-495

84. Williams DI, Hulme-Moir I:Primary obstructed megaureter. Br J Urol 1970;42: 140-143.

85. Bakker HHR, Scholtmeıjer RJ, Klopper PJ. Comparison of 2 different tapering techniques in megaureters. J Urol 1988;140:1237-1239.

86. Perdzynski W, Kalicinski ZH. Long term results after megaureter folding in children. J Ped Surg 1996;31:1211-17.

87. Parrot TS, Woodadrd JR, Wolpert JJ. Ureteral tailoring. A comparison of wedge resection with infolding. J Urol 1990;144:328-329.

88. Coplen DE. Developmental and positional anomalies of the kidney. In: Aschcraft KW, Congenital Anomalies of the Kidney. WB Saunders, Philedelphia, Sapren Press, 2003: 681-689.

89. Shukla AR, Cooper J, Patel RP, et al. Prenatally detected primary megaureter. A role for extended follow-up. J Urol 2005;173:1353-1356.

90. Perovich S. Surgical treatment of megaureters using detrusor tunneling extravesical ureteroneocystostomy. J Urol 1994;152:622-625.

91. Paquin AJ. Ureterovesical anastomosis: The description and evaluation of a technique. J Urol 1959;82:573-576

92. Parrott TS, Woodard JR, Wolpert JJ. Ureteral tailoring. A comparison of wedge resection with infolding. J Urol 1990;144:328-329.

93. Biyani SC, Powell CS. Congenital megaureter in adults. Endoscopic management with Holmium YAG laser- preliminary experience. J Urol 2001;15:797-799.

94. Hohenfellner K, Hunley TE, Brezinska R, et al. ACE I/D gene polymorphism predicts renal damage in congenital uropathies. Ped Neph 1999;13:514-518.

95. Minevich E, Wacksman J, Lewis AG. Incidence of contralateral vesicoureteral reflux following unilateral extravesicaldetrusorrhaphy (ureteroneocystostomy). J Urol 1998;159:2126-2128.

96. Williams DI. The chronically dilated ureter. Ann R Coll Surg England 1954;14:107-111.

97. Burbige KA, Leibowitz RL, Colodney AH, et al. The megasistis-megaureter syndrome. J Urol 1984;131:1133-1135

98. Dixon JS, Jen PYP, Yeung CK, et al. The vesicoureteric junction in three cases of primary obstructive megaureter associated with ectopic ureteric insertion. Br J Urol 1998;81:580-584.

99. Nicotina PA, Romeo C, Arena F, et al. Segmental up regulation of transforming growth factor-B in the pathogenesis of primary megaureter. An immunocytochemical study. Br J Urol 1997;80:946-949.

100. Notley RG. The musculature of the human ureter. Br J Urol 1970;42:724-727

101. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al. Ureteral structure and ultrastructure. Part 3. The congenitally dilated ureter (megaureter). J Urol 1977;117:24-27.

102. Mac Kinnon KC. Primary megaureter. J Urol 1977;11:13-15.

103. Diebel LN,Schein M, Wittmann MH, et al. Identification of the cells underlying pacemaker activity. J Urol;1998;11:1859-1916.

104. Oswald J, Schwenther C, Brenner E, et al: Extracelluler matrix degradation and reduce nerve supply in refluxing ureteral endings. J Urol 2004;172:1099-1102.

105. Allen TD. Congenital ureteral strictures. J Urol 1970;104:196-199

106. Smith ED, Cussen LJ, Glenn J, et al. Report of working party to establish an international nomeclature for the large ureter. J Urol 1977;13:3-8

107. Mouriquand PD, Whitten M, Pracros JP et al. Pathophysiology, diagnosis and management of prenatal upper tract dilatation . J Urol 2001; 21: 942-951.

108. Gulmi FA, Felsen D, Vaughan ED, et al. Pathophysiology of the urinary tract obstruction. J Urol 2003;12:312-321.

109. Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA. The long term follow-up newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. J Urol 2000;164:1105-1108.

110. Chevalier RL, Thornhill BA, Wolstenholme JT. Recovery following relief of unilateral obstruction in the neonatal rat. Kidney Int 1999;55:793-807.

111. TanaghoEA: Intrauterin fetal ureteral obstruction. J Urol 1973;109:196-199.

112. Tanagho EA, Hutch JA, Mayers FH, et al: Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. J Urol 1965;93:165.

113. Ward SM, Sandres M. Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal. Am J Physiol Gastroint and Liver Physiol 2001;281: 602-611

114. Wu JJ, Rothman TP, Gershon MD. Development of the interstitial cell of Cajal: origin, kit dependence and neural and nonneural sources of kit ligand. J Neurosci Res 2000;59:384-401.

115. Payabvash S, Kajbafzadeh AM, Tavengır SM. Pathophysiology of the primary megaureter. J Urol 2003;13:45-64.

116. Arena E, Romeo C, Nicotina PA. Ureteral structure and ultrastructure. The congenitally dilated ureter (megaureter). J Urol 2001;12:82-84.

117. Lee BR, Partin AW, Epstein JI, et al. A quantative histological analysis of the dilated ureter of childhood. J Urol 1992;148:1482-1486.

118. Shafik A. Ureterovesical junction inhibitory reflex and vesicoureteral junction excitatory reflex: Description of two reflexes and their role in the ureteric antireflux mechanism. Urol Res 1996;24:339-343.

119. Gosling JA, Dixon JS. Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study. Br J Urol 1978;50:145-152.

120. Hofmann J, Friedrich U, Hofmann B, et al. Acetylcholinesterase activities in association with congenital malformation of the terminal ureter in infants and children. Z Kinderchir 1986;41:32-39.

121. Mortell A, Fourcade L, Solari V, et al. Bilateral megaureters in Adriamisin rat model Ped Surg Int 2005;21:212-216.

122. Aksnes G, Imaji R, Dewan PA et al. Primary megaureter: results of surgical treatment. Anz J Surg 2002;72:877-880.

123. Mollard P, Foray P, De Godey GL, et al. Management of primary obstructive megaureter without reflux in neonates. Eur Urol 1993;14:505-510.

124. Anuar I, Vıtor C, Vasco A, et al. Laparoscopic treatment of refluxing segmental megaureter. Int Braz J Urol 2005;31:356-358.

125. Hendren WH, Carr MC, Adams MC, et al. Megaureter and Prune Belly syndrome. J Urol 1998;112:485-488

126. Greenfield SP, Griswold JJ, Wan J: Ureteral reimplantation in infants. J Urol 1994;150: 1460-1462

127. Leadbetter GW, Skin JR: Uroterostomy with subsequent ureteral reconstruction. J Urol 1972;107:462-464

128. Mac Gregor PS, Kay R, Straffen RA. Cutaneous ureterostomy in children: Long term follow up. J Urol 1985;134:518-520

129. Tröbs R, Heinecke K, Elouahidi T. Renal function and urine drainage after conservative or operative treatment of primary (obstructive) megaureter in infants and children. Int Urol and Nephrol 2006;38:141-147.

130. Lee BR, Silver RL, Parin AW, et al. A quantitative histologic analysis of collagen subtypes. The primary obstructed and refluxing megaureter of childhood. Urology 1998;51:820-823.

131. Perovich S.Surgical treatment of megaureters using detrusor tunneling extravesical ureteroneocystostomy.Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results of the primary megaureter in children. J Urol 1994;152:618-622..

132. Keating MA. A different perspective of the perinatal primary megaureter. In: Kramer SA (ed), Problems in Urology. JB Lippincott , Philadelphia,1990:583-585

133. Mor Y, Roman J, Raviv G, et al. Low cutaneous üroterostomy and subsequent reconstruction: 20 years experience. J Urol 2002;12:123-132.

134. Elder JS, Stansbrey R, Dahms BB, et al. Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1995;154: 719-722.

135. Chertin B, Pollack A, Kowlikov D, et al. Surgical results of the primary megaureter in children. J Urol 2005;10:123-127.

136. Ehrlic RM. The ureteral folding technique for megaureter surgery. J Urol 1985;134: 668.

137. Kitchens D, Minevich E, Defoor W, et al. Endoscopic injection of Dextranomer/Hyaluronic acid copolymer to correct vesicoureteral reflux following failed ureteroneocystostomy. J Urol 2006;176:1861-1863.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araş. Gör. Dr. Mehmet UYSAL'a ait "**Çocukluk Çağı Primer Megaüreterlerinde, Üreterovezikal Bileşkedeki Histopatolojik Değişikliklerin Klinik Gidiş İle İlişkisi**" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan : …… İmza

Üye : …… İmza

Üye : …… İmza

Üye : …… İmza

Üye : …… İmza