

T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PELVİÜRETERİK DARLIK ETYOLOJİSİNDE SİNİR SAYISININ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DOĞAN DURMAZER

KAYSERİ 2011

T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PELVİÜRETERİK DARLIK ETYOLOJİSİNDE SİNİR SAYISININ ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DOĞAN DURMAZER

DANIŞMAN

PROF DR DENİZ DEMİRCİ

TST-08406 NOLU PROJE BAP TARAFINDAN DESTEKLENMİŞTİR

KAYSERİ 2011

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR iii

TABLO LİSTESİ iv

ÖZET v

ABSTRACT vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Böbreklerin anatomisi 3

2.1.1. Böbreklerin damarları 4

2.1.2. Böbreklerin innervasyonu 4

2.2. Üreterlerin anatomisi 4

2.2.1. Üreterin histolojik yapısı 5

2.2.2. Üreterin kan dolaşımı 5

2.2.3 Üreterin sinirleri 7

2.2.4. Üreterin anotomik komşulukları 7

2.2.5. Üreter segmentleri 8

2.2.6. Üreter Fizyolojisi 8

2.2.7. Üreter Fonksiyonunda Sinir Sisteminin Rolü 9

2.3.Üreteropelvik Bölge Darlığı 11

2.3.1.İnsidans ve Etyoloji 11

2.3.2.Üreteropelvik Bölge Darlıklarında Histopatoloji 12

2.3.3.Semptomlar 12

2.3.4.Tanı Yöntemleri 13

2.3.4.1.Ultrosonagrafi 13

2.3.4.2. İntravenöz pyelografi 13

2.3.4.3. Sintigrafik incelemeler 13

2.3.4.4.Whitaker Testi 13

2.3.4.5.BT ve MR 14

2.3.5. Tedavi 14

2.4.1. .Üreteropelvil bölge obstrüksiyonlarının patogenezinde matriks dışı proteinler, apopitozis ve sinir sayısı 15

2.4.2.İnterstisiyel Cajal hücreleri 16

3. HASTALAR VE METOD 18

3.1. İstatiksel Değerlendirme 20

4. BULGULAR 21

5. TARTIŞMA 27

6. SONUÇLAR 31

KAYNAKLAR 32

Kabul Onay 38

KISALTMALAR

BT :Bilgisayarlı tomografi

CGRP :Kalsitonin gen ilişkili peptit

CAMP :Siklik Adenozin Monofosfat

DMSA :Dimerkaptosüksinik asit

DTPA :Dietilen triamin pentaasetikasit

EÜTF :Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

EGF :Endotel Growth Faktör

GİS :Gastrointestinal sistem

İCH :İnterstisiyel Cajal hücresi

İVK :İnferior vena kava

İVP :İntravenöz pyelografi

MAG–3 :Merkaptoasetil triglisin

MR :Manyetik rezonans

NKA :Nörokinin A

NPY :Nöropeptid Y

PBS :"Phosphate buffered saline"

PÜB : Pelviüreterik bileşke

PÜD :Pelviüreterik bileşke darlığı

TGF-B :Tümör Growth Faktör-B

US :Ultrasonografi

VİP :Vazoaktif İntestinal Polipeptit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:İntrensek UPB darlığı olan olguların özellikleri..... 21

Tablo 2: Extrensek UPB darlığı olan olguların özellikleri..... 22

Tablo 3: Kontrol grubuna ait olguların özellikleri 22

Tablo 4: Çalışmaya alınan tüm olguların özellikleri..... 23

Tablo 5: : Primer UPB darlığı olan olgularla,Tümör nefrektomisi yapılan kontrol grubu olguların sinir sayısı açısından UP segmentlerinin istatiksel olarak karşılaştırılması 23

Tablo 6: Primer UPB darlığı olan olgularla,damar basısına bağlı UPB darlığı olan olguların sinir sayısı açısından istatiksel olarak karşılaştırılması 24

Tablo 7: : Primer UPB darlığa (intrensek) sahip yetişkin ve çocuk olguların sinir sayısı açısından istatiksel olarak karşılaştırması 25

Tablo 8: Primer UPB darlığı (intrensek) olan hastaların kontrol grubundaki UPB'lerle istatiksel olarak karşılaştırılması. 25

ÖZET

Giriş ve Amaç: Üreteropelvik bileşke (UPB) darlıklarının etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamışdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda daha çok nöronal anormallikler üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada dismembred pyeloplasti ile çıkarılan üretero pelvik segmentlerde görülen sinir sayısındaki farkların histopatolojik olarak incelenip kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Toplam 29 UPB segmenti çalışmaya alınarak üç gruba ayrıldı. Grup 1' de İntrensek UPB darlığı olan sekiz adet yetişkin ve üç adet çocuk olmak üzere toplam 11 adet olgu çalışmaya alındı. Grup 2' ise ekstrensek UPB darlığı (damar basısı) olan altı adet yetişkin ve dört adet çocuk olmak üzere, toplam 10 adet olgudan oluşturuldu. Grup 3'de, sekiz normal UPB segmenti incelendi. Bu segmentler böbrek tümörü nedeniyle yapılan radikal nefrektomi materyallerinden elde edildi. Ayrıca primer UPB darlıklı olgular yetişkin ve çocuk olarak ayrılıp, S-100 boyasıyla boyanıp,birbirleriyle ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma 1'de Ureteropelvik bileşke darlığı (ekstrensek+intrensek) olan grup1 ve grup 2 olgularının UPB segmentleri incelendi. UPB darlığı olan 21 hastanın UPB segmentleri,Grup 3(kontrol grubu)'deki sekiz hastanın UPB'leri ile karşılaştırıldı.Sinir sayısı açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı($p>0.05$). Çalışma 2'de Ureteropelvik darlığı olan 21 olgu(grup 1 ve grup 2) kendi arasında intrensek UPB darlığı olan 11 olgu(grup1) ve ekstrensek UPB darlığı olan 10 olgu(grup 2)'nun UP Bileşkeleri karşılaştırıldı. sinir sayısı açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı($p>0.05$). Çalışma 3'de grup 1'deki intrensek UPB darlığı olan yetişkin ve çocuk olguların UPB'leri karşılaştırıldı. Sinir sayısı açısından kendi aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, UPB darlığı olan olgularla UPB darlığı olmayan olguların UPB'leri ve intrensek UPB darlığı olanlarla ekstrensek UPB darlığı olan olguların UPB'leri histopatolojik olarak incelendiğinde sinir sayısı açısından istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Ancak daha fazla olgusayısını içeren çalışmalarla konu üzerinde tartışmaların daha detaylı yapılabileceği düşüncesindeyiz.

ABSTRACT

Introduction and Aim: The etiopathogenesis of ureteropelvic junction (UPJ) obstructions have not been fully elucidated. Evidence-based medicine practice of UPJ stresses on neuronal abnormalities. In the present study, we examined difference in the number of neurons among histopathological changes observed in the segments, which removed via dismembered or laparoscopic pyeloplasty; and findings were discussed in comparison to a control group.

Material and Method: Overall, 29 UPJ segments, which then divided into3 groups, were included in this study. In the Group 1, there were 11 cases (8 adults and 3 children) with intrinsic UPJ obstruction. In the group 2, there were 10 cases (6 adults and 4 children) with extrinsic UPJ obstruction (crossing vessels). 8 normal UPJ segment were examined in the Group 3. These control cases included normal UPJ segments obtained from specimens of radical nephrectomy, which were performed due to renal tumors. Groups were subdivided into two groups as adults and children; then immunohistochemical staining with s-100 was performed in all cases; and all subgroups and controls were compared regarding number of neurons.

Findings: In the Group 1, UPJ segments of cases with UPJ obstruction (extrinsic +intrinsic) were examined. When UPJ segments of 21 cases with UPJ obstruction were compared to those of 8 controls regarding number of neurons, no statistically significant difference was observed. In the Group 2, twenty-one cases with UPJ obstruction were

subdivided as cases with intrinsic or extrinsic UPJ obstruction (n=11 and n=10, respectively). In the comparison of these subgroups regarding number of neurons, no significant difference was found between these subgroups. In the Group 3, cases with primary UPJ obstruction (intrinsic) were individually examined by subdividing as adults and children. When 3 children with primary UPJ obstruction were compared to 8 adult cases with primary UPJ obstruction, no significant difference was found regarding number of neurons.

Conclusion: In the present study, no statistically significant difference was found between cases with or without UPJ obstruction regarding number of neurons at the obstruction site. As a significant neuronal loss in the cases with primary UPJ obstruction is suggested in the literature, this finding showed us that there is a need for larger series.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üreteropelvik bileşke (UPB) darlıklarının etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Ortaya konan myojenik ve yapısal patolojilerin yanı sıra, son yıllarda nörönal disfonksiyon üzerine yoğunlaşmış çalışmalar dikkat çekmektedir.

Bin dokuz yüz seksen'li yıllardan bu yana üreterde çeşitli nöropeptidlere immünreaktivite gözlenmiş, üreter hareketleri ve obstrüksiyonda nöral bileşenlerin rolüne daha fazla ilgi duyulmuştur (3,8). Son yıllarda üreterde bulunan ceşitli noropeptit mediyatörleriyle sinir yapılarının gösterilmesi pelvis ve üreterde kompleks bir nöronal sistemin varlığını desteklemektedir (22,72,73).

Wang ve ark. UPB darlık segmentlerinde yaptıkları immunohistokimyasal calışmada kas tabakasında sinirlerin azaldığını göstermiştir (22).Murakumo ve ark. intrensek ve ekstrensek UPB obstrüksiyonlarında sinir dağılımının ekstrensek lehine farklı olduğunu saptamıştır(24).

Çalışmamızda UPB darlığı olan segmentlerle, UPB darlığı olmayan segmentlerin karşılaştırılmasının yanı sıra intrensek UPB darlığı olanlarla, ekstrensek UPB darlığı olan segmentlerin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BÖBREKLERİN ANATOMİSİ

Böbrekler karın arka boşluğunun üst tarafında, pararenal ve perirenal yağ dokusu içinde olup, retroperitonun derinliğinde iyi korunan bilateral yerleşimli, solid yapıda organlardır. Kolumna vertebralisin ve m. psoas major'un hemen lateralinde, 12. torakal ve 3. lumbal vertebra yüksekliğinde, m.quadratus lumborum'un önünde diafragmanın altında yer alırlar. Böbrekler anteromedialde böbrek üstü bezi ile sarılı durumdadır(1,2). Erişkinde böbreğin uzunluğu 10–12 cm, genişliği 5–7 cm, kalınlığı 2–3 cm kadar olup cinsiyete ve kişiye göre değişir. Sağ böbrek sola nazaran genellikle daha küçük ve hafif olur(1,2,3,4).

Parankim ince fakat dayanıklı bir fibroelastik yapı olan böbrek kapsülü ile sarılıdır. Böbreğin parankimi, korteks ve medulladan oluşur. Böbrek korteksi idrar yapımında rol alan korpüsküller, proksimal ve distal kıvrımlı tübülleri içerir. Medulla renalis, düz tübüller içeren çok sayıda konikal segmental bölgelerden(renal piramidler) oluşur. Her bir renal piramid kendini saran korteks bölümü ve komşu kolumna renalis bölümlüyle beraber lobları oluşturur. Lobların birleşmesiyle ise renal papilla oluşturur. Renal papillalar minör kalikslerle birleşerek majör kalikslere açılırlar,bunlarda sinüs renaliste birleşerek pelvis renalisi oluştururlar(1,3).

Böbreklerin orta kısmında hilus renalis adı verilen bölümde böbreğe giren,çıkan damarlar, sinirler, pelvis renalis ve bunların arasında bulunan yağ dokusu vardır. Önde vena renalis, bunun arkasında arteria renalis, en arkada ise pelvis renalis yer alır. Pelvis

renalis üreteri oluşturarak çapı daralır ve üreter olarak retroperitondan mesaneye ulaşır (1, 2,3).

2.1.1 Böbreklerin damarları

Renal arterler her iki tarafta süperior mezenterik arterin çıktığı yerin biraz altından aortadan ayrılırlar. Sağ renal arter, inferior vena kava (İVK)'nın arkasından geçtiğinden dolayı sol renal arterden uzundur. Renal arterler ön ve arka segmenter dallarına ayrılır, bunlar arasında kollateral ilişki yoktur(1,2). Postglomerüler kapillerler, sırasıyla interlobular venlere, arkuat, interlober ve segmental venlere, bunlar da genellikle renal sinüsun dışında birleşerek ana renal vene drene olur (2,3).

2.1.2. Böbreklerin innervasyonu

Böbrekler T12-L2 seviyesinden gelen renal pleksustan innerve olmaktadır. Böbreğin otonom afferent lifleri inguinal ve femoral bölgeden gelen somatik lifler ile aynı yerden spinal korda girer(2,3).

2.2. ÜRETER ANATOMİSİ

Renal toplayıcı sistemin ilk yapısı olan minör kaliksler öbür minör kalikslerle birleşerek majör kaliksleri olusturur. Sayısı 2 ya da 3 olan majör kaliksler, böbrek pelvisine açılmaktadırlar. Renal pelvis, üreteropelvik bileşke ile beraber üreter olarak devam edip mesaneye kadar uzanır. Tam olarak anatomik yeri tanımlanamayan üreteropelvik bileşkeden mesaneye uzanan üreterin erişkinlerde boyu 25-30 cm arasındadır. Retroperitoneal bölgede hafifçe mediale doğru seyreden üreter arkada psoas kası ile komşuluk gösterir. Pelvise iliak damarları bifurkasyon düzeyinde çaprazlayarak mesanenin fundus kısmına açılır. Cerrahi veya radyolojik tanımlamalarda üreter 2 veya 3 segmente bölünmektedir. Abdominal ve pelvik üreter şeklinde 2 kısıma ayrılacağı gibi, pelvis renalisten sakrum üst kenarına kadar üst üreter, bu noktadan sakrum alt hizasına kadar orta üreter ve mesaneye kadar olan kısımda alt üreter olacak eklinde 3 kısıma da ayrılabilir. Üreterin seyri boyunca 3 farklı bölgede fonksiyonel darlık alanları mevcuttur. Üreteropelvik bileske, üreterin iliak damarları çaprazladığı yer ve üreterovezikal bileşke, proksimalden distale doğru sırasıyla darlık bölgeleridir. Abdominal kısımda yer alan üreteri arkadan genitofemoral sinir, önden ise gonadal arter çaprazlamaktadır(5,6).

Üreter pelvise girdiğinde pelvik duvarın lateral duvarında seyreder, spina ischiadica seviyesinde ise anteromediale doğru dönerek mesaneye girer. Pelvik üreter parçasını erkeklerde duktus deferens lateralden mediale doğru çaprazlar. Kadınlarda ise uterin arter ile komşuluk gösterir ve bu arter tarafından çaprazlanır(5,6).

2.2.1. Histolojik Yapısı

Üreter**,** içte lamina propria ve ürotelyumdan olusan mukozal tabaka ,onu saran kas tabaka ve en dışta da serozal tabakadan oluşmaktadır. Üreter ve renal toplayıcı sistem papillalara kadar transizyonel hücre epitelyumundan oluşmaktadır. Üreter epitelyumu mesanede de transizyonel epitelyum olarak devam eder. Kontraksiyon esnasında ürotelyum üreterin lümenini tamamen kapatacak şekilde yıldız benzeri bir görünüm almaktadır. Epitelyumun altında, kollajen fibriller, myofibroblastlar, değişik sayıda küçük damarsal yapılar ve myelinize olmayan akson demetleri içeren değişik kalınlıklarda gevşek bağ dokusu yer alır. Üreterde düz kas tabakası içte longitudinal, dışta ise sirküler ve oblik olarak seyreder. Ancak intramural üreterde sadece longitudinal yerleşimli kas liflerine rastlanılmaktadır. Üreteral kan damarları ve lenfatiklerin yoğun pleksuslar olusturduğu, zengin sinir ağı içeren adventisya tabakası en dışta ince bir tabaka halindedir. Adventisya tabakası kollajen liflerin longitudinal seyrettiği fibroelastik bağ dokudan olusmaktadır(5,6).

2.2.2.üreter kan dolaşımı

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

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

Abdominal üreteri besleyen arterler(7):

1. Renal Arter

2. Abdominal aorta

3. Common iliak arter

4. Gonadal arter

5. Pelvik ureteri besleyen arter

6. İnternal ilak arter

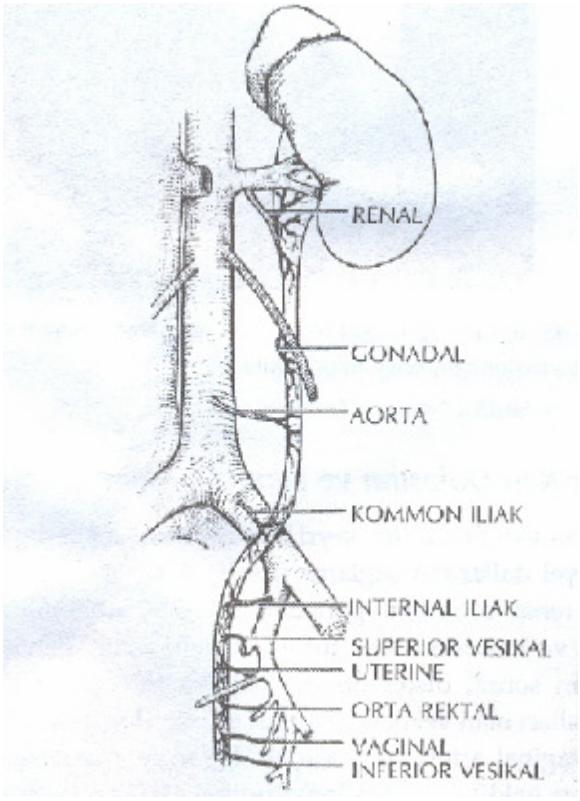
7. Superior vezikal arter

8. Uterin arter

9. Middle rektal arter

10. İnferior vezikal arter

11. Vajinal arter



Şekil 1:Üreterin vasküler anotomisi

(Campbell Üroloji 8. Baskı,1.cilt sayfa 38'den alınmıştır.)

Pelvik üreter arteria iliaka kommunis ve internal iliak arterin birçok dalından beslenir. İnferior vezikal ve uterin arterler üreterleri en büyük pelvis dalları ile beslerler. Pelvik üreterin beslenmesi lateralden olur ve bundan dolayı pelvik üreter insize edilmelidir. Üreterin intramural damarları adventisyanın icinde seyrederler.

Yaklaşık %75'inde damarlar longitudinal seyrederler ve segmental üreteral damarlarla anastomoz yaparlar. Pelvik Üreterler coğunlukla pleksiform damarlar ile beslenir ve iskemiye maruz kalma riski yüksek olduğu için üreteroüreterostomi'ye daha az uygundur(8,11). Üreterlerin venöz ve lenfatik drenajı genellikle arteriyel dağılımına pareleldir (9).

2.2.4. Üreterin Sinirleri

Üretere preganlionik sempatik sinirler T10-S2 spinal segmentlerden gelirken postganlionik sinirler Üst Üretere aortikorenal pleksus, orta üretere superior hipogastrik pleksus, distal Üretere ise inferior hipogastrik pleksusta lifler gelir.

Parasempatikler sinir lifleri ise S2-S4'ten gelir. Sinir gövdelerinin lokalizasyonu distal üreter boylu boyunca ve medialde seyreder ve üreterovezikal bileşkeyi kaudal olarak sarar. Bu bölge cerrahilerinde ve üreterin mesaneye reimplantasyonuna yol açabileceğinden dikkat edilmesi gereken bir konudur. Otonomik sinirlerin üreter fonksiyonuna etkisi net olarak bilinmemektedir(10,11).

Normal üreteral peristaltizmi icin otonom sinir sisteminin uyarımına gerek yoktur. Minor kalikslerde bulunan düz kaslara yerleşen pacemaker bölgeleri vardır. Otonom sinir sistemi bu bölgeleri module eder.

2.2.5. Üreterin Anatomik Komşulukları

Üreter retroperitonealde seyri boyunca arkada psoas kasıyla komşudur.Bifurkasyon düzeyinde ilak damarları caprazlayarak pelvise girer. Nadiren, sağ üreter v.cava inferior'u arkadan çaprazlar. (retrokaval üreter).Sağ üreter, önde terminal ileum, çekum, apendiks, çıkan kolon ve bunların mezenterleriyle, sol üreter, inen kolon, sigmoid ve mezenterleriyle komşuluk yapar. Kadın pelvisinde üreterler, serviks ile çok yakın komşuluk yapar ve A.Uterinaları ön taraftan caprazlar. Bu yakınlık histerektomi sırasında risk oluşturur. Erkeklerde üreter mesaneye girmeden önce ductus deferensleri önden çaprazlar (12).

2.2.5. Üreter Segmentleri

Üreter, cerrahi ve radyolojik tanımlama olarak segmentlere bölünür.

Cerrahi olarak;

Abdominal üreter: pelvis renalisten iliak damarlara kadar olan kısmı -Pelvik üreter; iliak damarlardan mesaneye kadar olan kısmı tanımlar.

Radyolojik tarifte ise 3 segmente bölünür**;**

- **Üst** Üreter: pelvis renalisten sakrumun üst kenarına kadar olan bölüm,
- **Orta** üreter: sakrum alt kenarına kadar olan bölüm
- **Alt** üreter: sakrumdan mesaneye kadar olan bölümdür (7).

2.2.6. Üreter Fizyolojisi

Üreterlerin görevleri idrarın böbreklerden mesaneye taşınmasıdır. Olağan durumlarda, üreteral peristaltizm üriner toplayıcı sistemin proksimal kısmında bulunan pacemaker noktalarından çıkan elektriksel aktivite sonucu oluşur. Oluşan bu elektrik sinyali distale doğru iletilirken peristaltizmin mekanik hareketine neden olur. Üreter kasılarak idrarın distale doğru iletilmesi gerçekleşir(14,15). İdrar ile dolmaya başlayan renal pelvis içinde basıncın yükselmesiyle idrar, içi boş ve lümeni kapalı durumda bulunan üreter üst bölümüne atılır. Sonrasında üreter içi basınç artmaya başlar. Üreteropelvik bileşke kapalı olduğundan üreter içibasınç böbreğe yansımaz. Üreterin en üst bölümünden başlayan kontraksiyon dalgası önüne aldığı idrarı bir alt üreter segmentine iletir. İdrarın ilerleyebilmesi için kontraksiyon dalgasının tüm üreter etrafını sarması gerekir. İstirahat halindeki üreter içi basınç 0-5 cm su kadardır. Kontraksiyon esnasında bu basınç 20–80 cm su arasında değişir. Kontraksiyon sayısı dakikada 2–8 kadardır(15).

Üreterdeki obstruksiyon, toplayıcı sistemde idrar birikmesiyle başlangıçta intraluminal israhat basıncı artışına ve arkasından üreterin boyu ve eninde uzama yaparak hacimsel genişlemeye yol açar. Bu artış intraluminal basınç ve idrar hacmiyle doğru orantılıdır. Zamanla üreterdeki peristaltik kasılmalar kaybolur, üreter duvarı kapanmaz hale gelir ve idrar taşınması sadece böbrekten itibaren oluşan hidrostatik basınç ile olur. Obstruksiyonun ilk saatlerinde üreter hacminde değişiklik olmadan intraluminal basınc maksimuma çıktıktan sonra belli bir seviyeye inerek devam eder.

Bu durum böbrek içinde hemodinamik değişiklikleri başlatır (kan akımında, klirenste ve tubuler ekstreksiyoında azalma, böbrek içi venöz lenfatik emilim mekanizması). İki hafta süresince oluşan obstruksiyon üreterin genişlemesine yol açarak yapısal değişikliklere neden olur (16,17).

2.2.7 Üreter Fonksiyonda Sinir Sisteminin rolü

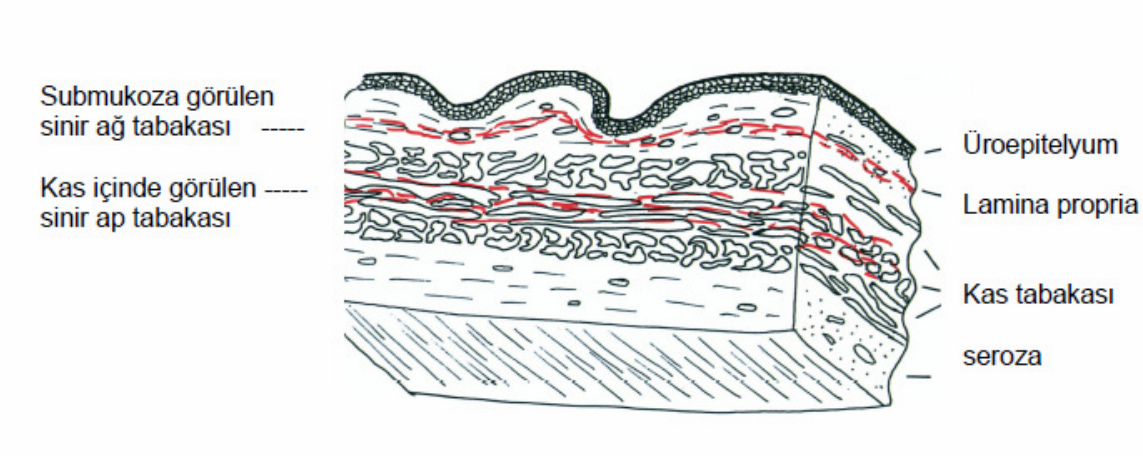
Üreter, diğer düz kas hücrelerden farklı olarak ayrılmış tarzda nörumuskuler bileşke olmaksızın "syncytial" tipte hücreler içerir. Peristaltizmin böbrek transplantasyonu ve denervasyonu sonrasında devam etmesi, bir üreter segmentinin ters çevrilmesi halinde bile antegrat peristaltizmin görülmesi, üreter peristaltizminin sinir innervasyonu olmaksızın olabileceğini göstermektedir. Üreteral peristaltizm icin net bir innervasyon gerekmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Nöral bir zehir olan tetrodoxin ile ne "pacemaker" aktivitesinin ne de peristaltizmin iletilmesinin etkilenmediği gösterilmiştir. Bununla birlikte otonomik ilaçlar, üreterden geçen idrar miktarını, peristaltizm sıklığını ve bolus hacmini değiştirerek etkili olabilmektedir(18).

Yapılan araştırmalarda otonom sinir sisteminin üreter peristaltizminde kontrol edici bir rol oynadığı öngörülmüştür.Son zamanlarda ise üreter kas tabakasında oldukça yaygın, farklı sinir liflerin ve immunreaktif norotransmitterlerin gösterilmesi otonom sinir sisteminin üreterdeki rolünün yeniden ele alınması ihtiyacını göstermektedir (19,20,21,22).

Üreterde α ve β adrenerjik reseptörler gösterilmiştir. Adrenerjik α reseptörlerin uyarıcı, adrenerjik β reseptörlerin ise inhibitor etki ettiği bir çok çalışma ile gösterilmiştir.(23). Sempatik sinir sistemi üreter aktivitesini düzenler. Elektriksel alan uyarısına karşı üreter ve renal kalikslarde katekolaminerjik nöronlardan katekolamin salınımının olması sempatik sistemin düzenleyici etkisini göstermektedir(20).

Üreterde adrenerjik reseptor mekanizması adenil siklaz aktivitesi ile de gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek yoğunlukta ve kısa süre atımlı elektrik uyarısıyla, üreter duvarı ve böbrek kalikslerinde muhtemelen intrensek sinir dokusundan katekolaminlerin salındığı göterilmiştir. Üreterde, parasempatik sinir sistemin rolü tam olarak bilinmese de muskarinik kolinerjik reseptörler, asetilkolinesteraz pozitif sinir lifleri ve hücreleri gösterilmiştir(20). Kolinerjik (parasempatik) agonistlerin üreteral ve böbrek pelvisi kontraktilitesi üzerinde direkt veya indirekt katekolamin salınımına sebebiyet vermek suretiyle kasılma sıklığı ve gücünü artırdıklarını düşündüren veriler mevcuttur(23).

Peristaltizmin kontrol edilmesinde sinir sisteminin etkisi insan üreterinde serozal sinirlerin varlığı (24,18) ve immunohistokimyasal olarak insan ve domuz üreterinde kas ve seroza tabakasının altında sinirlerin ve sinir hucrelerinin gösterilmesiyle ispatlanmıştır(29). Laszlo ve ark. insan üst üriner sisteminde birbiriyle bağlantılı iki çeşit sinir ağı ya da pleksusun olduğunu ortaya koymuştur(23). İlki ve daha belirgin olanı lamina propria ve tunika muskularis arasındaki submukozada, ikinci sinir ağı ise düz kas lifleri arasında yerleşmiş bulundu(şekil 2).Üreter duvarında bu iki sinir ağı arasında sık bağlantıların olduğu ifade edildi.(21,24,25,).(şekil.1)



Şekil 2: Ureter duvarında sinir pleksus alanları (Murahumo ve ark.)

Üreter ayrıca kapsaisine duyarlı (taşikininler, substans P, nörokinin A (NKA),kalsitonin genbağımlı peptit (CGRP) gibi) primer aferent sinir dolaşıma sahiptir (26).Taşikininler, P maddesi, nörokinin A ve noropeptit K; Üreteral peristaltizmde uyarıcı etki ederken, bu sinirlerden salınan kalsitonin gen bağımlı peptitler (CGRP) inhibitor bir etkiye sahiptir.

Taşikininlerin uyarıcı etkileri böbrek pelvisinde üreterden daha baskındır. CGRP' nin inhibitor etkileri ise üreterde pelvise göre daha baskındır. NPY, norepinefrinin gösterdiği kontraksiyon cevabını artırır, VIP ise peristaltik sıklığı ve amplitüdü azaltır. Üreter alt bölümdeki innervasyon üst bölüme göre daha yoğundur. Afferent innervasyon en yoğun proksimaldedir ve distale doğru azalır.

Tainio ve ark. intrensek UPB obstruksiyonda yoğun bir noropeptit Y ve VIP innervasyonu olduğunu gösterdi. Nöropeptit Y ve VIP muskuler tabaka içinde bir ağ oluşturmaktadır(27,28,29,30).

2.3. ÜRETEROPELVİK BÖLGE DARLIĞI

2.3.1. İnsidans ve Etyoloji

Üreteropelvik bölge darlığı, yenidoğan çağında en sık gözlenen hidronefroz nedenidir. Tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. insidansının 1:1500-2000 şeklindedir. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülür. Sol tarafta görülme oranı sağa göre yaklasık 2-2,5 kat fazladır. Bilateral üreteropelvik bölge darlığı vakaların % 10 ile % 40'ında görülebilmektedir. Üreteropelvik bölge darlıkları, intrensek, ekstrensek ve sekonder nedenlere bağlı olarak üç grup altında incelenir:

a. İntrensek üreteropelvik bölge darlığı: Nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Myojenik ve nöronal disfonksiyona bağlı olduğu öne sürülmektedir. intrensek neden olarak üreteropelvik bölgedeki sirküler kasın gelişim esnasında meydana gelen olası defekt ya da kas hücrelerinin arasında kollajen liflerin içeriğindeki değişiklik düşünülmektedir. intrensek nedenler olarak ayrıca valvüler mukozal kıvrımlar, persistan fetal kıvrımlar ve üst üreteral poliplerdir.

b. Ekstrensek darlık: En sık aberran veya aksesuar alt pol damarı tespit edilmektedir. Bu damarlar üreteropelvik bölgenin önünden geçip mekanik darlığa sebep olurlar.

c. Sekonder nedenler: Üreteropelvik bölge darlığı en sık ileri dereceli vezikoüreteral reflü varlığında gözlenmektedir ve vakaların yaklaşık

% 10-40'ında reflüye rastlanmaktadır. Bunların yanında üreteropelvik darlık vakalarına % 5 unilateral renal agenezi eşlik ederbilir(5).

2.3.2. Üreteropelvik bölge darlıklarında histopatoloji

Pinter ve arkadaşları üreteropelvik bölge darlık segmentlerinde görülen histopatolojik değişiklikleri derecelendirerek 5 gruba ayırmıştır;

Grup 1: Normal üreteropelvik bölge

Grup 2: Üreteropelvik bölge lümeni kısmen komprese olmustur. Sirküler ve longitudinal kas lifleri kolaylıkla tanınmaktadır. Sadece kısmi kollajen birikimi vardır ve proksimalde ise hafif muskuler hipertrofi görülmektedir.

Grup 3: Üreteropelvik bölge lümeni daralmıs ve komprese olmustur. Sirküler ve longitudinal kas lifleri fark edilmektedir.Submukozada kollajen birikimi, böbrek pelvisi ve üreteropelvik bölge proksimalinde ise belirgin kas hipertrofisi vardır.

Grup 4: Üreteropelvik bölge duvarının aşırı kalınlaşmasıyla lümen daralmıştır. Kollajen birikiminin belirgin olduğu düz kas atrofisi görülmektedir. Üreteropelvik bölge komşuluğunda yer alan pelvis duvarında kolaylıkla fark edilen düz kas hipertrofisi mevcuttur.

Grup 5: Pratik olarak lümeni olmayan ve duvarı aşırı derece kalınlaşmıs üreteropelvik bölge mevcuttur. Üreteropelvik bölge duvarını infiltre eden kollajen birikimleri arasında yalnızca komprese olmuş düz kaslar görülmektedir. Bileşke proksimalinde yer alan pelvis duvarı ileri derece düz kas hipertrofisiyle kalınlaşmıstır(32).

2.3.3. Semptomlar

Yenidoğan hastaların tanısı sıklıkla prenatal dönemde yapılmış ultrasonografi ile konulmaktadır. Gebeliğin 16. ve 18. haftaları arasında neredeyse tüm amniyon sıvısı fetal idrardan oluşmaktadır. Bu dönemde ultrasonografi ile böbrekler rutin olarak görülmektedir. Fetal idrar yollarının değerlendirilmesi için en hassas zaman 28. haftadır. Postnatal dönemde, ilk iki gün yenidoğanın geçici dehidratasyonu gözleneceği için postnatal ultrasonografi bu oligüri döneminden sonra yapılmalıdır.

Hastaların yaşına göre semptomlar değişiklikler göstermektedir. Prenatal tanısı konulmayan üreteropelvik bölge darlığı olan bebeklerde huzursuzluk, emme zayıflığı gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilirken daha büyük yaştaki çocuklarda yan ağrısı ve kusma sık gözlenen semptomlar şeklinde karşımıza çıkar. Semptomu olmayan hastalar sıklıkla idrar yolları enfeksiyon nedeni araştırılırken tespit edilir. Bunların dışında palpabl kitle, hematüri, ileri hidronefrozu olan böbreklerin travmatik lezyonları, taş veya hipertansiyonla beraber bazı hastalar karşımıza gelebilirler. Bir kısmı ise başka nedenlerle tetkikleri yapılırken tesadüfen tespit edilebilmektedir(3).

2.3.4. Tanı Yöntemleri

2.3.4.1-Ultrasonografi

US obstrüktif üropatilerin değerlendirilmesinde kullanılabilecek en hızlı, en ucuz ve en zararsız görüntüleme yöntemidir(33,34). Gelişmiş bir cihazın eğitimli uygulayıcılar elinde kullanılmasıyla, yeterince yararlı bilgi sağlayabilmektedir. Böbrek büyüklükleri

ölçülebilir, pelvikaliksiyel ve üreteral dilatasyon olup olmadığı görülüp elde edilen verilere göre diğer çalışmalar planlanabilir(35).

2.3.4.2. İntravenöz piyelografi

İVP, üriner obstrüksiyonların değerlendirmesinde kullanılan klasik radyolojik yöntemlerden biridir. Yetişkinler için kontrast madde alerjisi ve gebelik yokluğunda normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda altın standarttır. Ancak yenidoğan döneminde ve küçük bebeklerde, böbreklerin konsantrasyon kapasitesindeki yetersizlik ince barsak gazlarının görüntüyü engellemesi ve fazlaca radyasyona maruziyet nedeniyle çok kullanışlı gözükmemektedir(36, 34, 37,39).

2.3.4.3 Sintigrafik incelemeler

Üreteropelvik darlık düşünülen hastalarda bölünmüş böbrek fonksiyonlarının değerlendirilebilmesi ve aynı zamanda obstrüksiyonun derecesini anlamak için diüretik renografi yapılması gerekir (35,37). Hidronefrotik böbreğe ne zaman müdahale edilmesi gerektiğine, Tc-99m DTPA veya MAG–3 ile yapılacak diüretik renografideki bölünmüş böbrek fonksiyonunun, izlem sırasındaki değişikliklerine bakılarak karar verilmesi güvenli bir yaklaşımdır(38,33,37). Ayrıca ekskretuar ürografiye göre radyasyon dozu belirgin düşüktür.

2.3.4.4-Whitaker Testi

Böbreğin intrapelvik basıncının ölçümü amacıyla böbrek pelvisi ve mesaneye kateter yerleştirilmesi ve böbreğe 10 ml/sn oranında sıvı infuzyonunu içermektedir. Böbrek pelvik basıncı 14 cmH2O' dan büyük tüm hastalarda basınç-akım calışmaları obstrüksiyonu gösterir.Diüretik renogramın çıkmasından sonra bu testten klinikte çok yararlanılmamaktadır (39).

2.3.4.5-BT ve MR

MR ürografi ile hastalarda üreteropelvik bölge darlığının tanımlanmasında mükemmele yakın anatomik ve fonksiyonel detaylar görülebilmektedir. iyonizan radyasyon kullanılmıyor olması büyük bir avantaj iken,pahalı, kısıtlı erişim imkanlarının olması ve küçük yaştaki hastalarda anestezi gereksinimi dezavantajlarıdır. BT damar basısı olan ve lomber ağrısı olanlarda taş açısından iyi bir alternatiftir(39).

2.3.5.Tedavi

Ureteopelvik bileşke darlıklarının cerrahi tedavisinin zamanı tartışma konusu olmuştur (40,41).Semptomatik ise cerrahi karar verilebilmektedir. (ağrı, infeksiyon, taş oluşumu, hematüri). Asemptomatik obstruksiyonlarda ise obstruksiyonun şiddeti, fonksiyon kaybının başlamasına ya da derecesine göre karar verilebilir. Üreteropelvik bileşke darlığı, açık, veya endourolojik cerrahi yöntemler ile tedavi edilebilir. Çocuklarda Fetal Üroloji Cemiyeti'nin derecelendirme sistemine göre postnatal ultrasonografide grade 3-4 hidronefrozu olan, renal sintigrafide 20 dakikanın üzerinde uzamış geçis zamanı olan ve/veya böbrek fonksiyonu % 40'ın altında olan hastalara cerrahi düzeltme yapılmalıdır. Ardışık sintigrafilerde separe böbrek fonksiyonunda %10'dan fazla azalma olan hastalarda da operasyon düşünülmelidir. Semptomatik olanlarda ise erken operasyon endikasyonu vardır(42).

Endoürolojik cerrahide, perkütan endopiyelotomi, koterli balon endopiyelotomi, üreteroskopik endopiyelotomi veya laparoskopik piyeloplasti teknikleri kullanılabilir (43). Her cerrahi tekniğin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Açık cerrahi teknikler 3 grupta sınıflandırılır: Flep tip, insizyonel-intube tip ve dismembered tip. Anderson-Hynes(dismembered) pyeloplasti UPB onarımı icin en sık uygulanan acık cerrahi tekniktir. Dismembered pyeloplasti, bir kısım cerrahlar tarafından pelvis ve üreter arasındaki nöral devamlılığı ortadan kaldırdığı icin tartışma konusu olmuştur(44). Fakat son çalışmalar idrarın bolusunun peristaltik stimulus ile olduğunu göstermiştir. Yapılan enjeksiyon calışmaları böbrek pelvisindeki kan damarlarının dallanmasının dismembered olsa bile uygun iyileşmeyi sağlayacağını göstermiştir. Dismembered pyeloplasti ameliyatının genel kabul görmesinin nedenleri şunlardır: 1. Anormal damarların korunmasını da içeren geniş uygulanabilirlik. 2. Patolojik UPB' nin eksizyonu ve uygun repozisyonu. 3. Başarılı reduksiyon pyeloplasti. Dismembred pyeloplasti ameliyatıyla cerrahi başarı oranı % 93-100 arasında gösterilmektedir(44).

2.4.1.Üreteropelvik bölge obstrüksiyonlarının patogenezinde matriks dışı proteinler, apopitozis ve sinir sayısı

Ureteropelvik bileşke obstrüksiyonunda üroepitelyum genellikle korunmuştur. Düz kaslar ince ve dağınık fasiküller şeklinde gözlenir ve interfasiküler aralık düz kaslara çok az boşluk bırakan yoğun bağ dokusu ile kaplanmıştır. Düz kas dalları arasındaki mesafe artmış ve kas tabakasındaki nöral elementler azalmıştır(24,45,46). Düz kas hücrelerinden kusurlu kollajen üretimi bu patolojiden sorumlu tutulmaktadır. ve azalan nöral hücrelerin özellikle de intrinsik tip obstrüksiyonlarda olmak üzere, önemli bir rol

oynadığında inanılmaktadır(24). Düz kas hücrelerinin yapısal entegrasyonundaki bozulmanın ve aşırı kollajen birikiminin etiyolojik bir faktör olduğunu ve kollajen:düz kas oranının prognostik bir değeri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır(45). Bu bölgenin kollajen incelemesinde daha önce tip 1 ve 3 kollajenin bol miktardaki varlığı gösterilmiştir. Tip 1 kollajenin en çok interfasiküler alanda ve tip 3 kollajenin ise intrafasiküler alanda olduğu bulunmuştur.

Ureteropelvik bileşke obstrüksiyonunda TGF-ß nın arttığı bulunmuştur. Bu artışın patolojiden sorumlu olduğu düşünülmektedir(46). Diğer yandan EGF ekspresyonları saptanmamıştır (48,49).UPBO' nun antenatal varlığına bağlı olarak patolojinin kökenini bulmak için renal organogeneze odaklanılabilir(50).Viseral düz kasların farklılaşmasında indüktif mezenkimal epitelyal etkileşimler tanımlanmıştır(51).

Mesane gelişimi sırasında, ürotelyum fetal mezenkimin mesane düz kaslarına farklılaşmasını güçlendirir ve birçok hücre dışı matriks bileşeninin oluşumunu yönlendirir(52). Üreterovezikal bileşkede ilk olarak düz kas öncülleri bulunur ve daha sonra UPB'ye retrograd gelişim gösterirler(53). Saptanabilir ilk düz kas hücre farklılaşması konsepsiyondan sonraki 7.haftada mesanede ortaya çıkar ve üst üreteral gelişme 16.haftada meydana gelir(54). Üreter tomurcuğunun farklılaşması sırasındaki geçiş bölgesi olabilen UPB bitişiğindeki erken üreteral gelişim duraklamasının UPBO' ndaki aperistaltik gelişimdeki ana faktör olduğuna inanılmaktadır. Fetal gelişim döneminden başlayan kusurlu morfojenez bu konjenital bozukluktan sorumlu olabilir. Fibronektin hem üreter tomurcuğunun dallanmasında hem de UPBO gelişimindeki anahtar eleman olabilir. Apopitozun ilişkisiz bir faktör olduğu düşünülmektedir. UPBO' da mast hücreler artar ama patogenezindeki olası rolleri henüz belirlenmemiştir (50). Ureteropelvik bileşke obstrüksiyonunun altında yatan mekanizma hala net değildir. UPB bölgesinde düz kas hücrelerinin azalması, anormal kas oryantasyonu ve kollajen birikiminin yanı sıra interstisyel Cajal hücrelerinin(55) ve nöral elementlerdeki azalmanın konjenital UPB obstrüksiyonlarının patogenezinden sorumlu olduğu bildirilmiştir(24).

Hücre dışı matriks ve kas bileşenlerinin UPO' nin esnekliğine etkilerinin yanı sıra nöral elementlerin üreter duvarı hareketlerinin koordinasyonundaki önemi belirtilmektedir. Ancak, progamlı hücre ölümünün rolü henüz incelenmemiştir. Obstrüktif üropati sırasında apopitotik renal tübül hücre ve interstisyel hücre sayısının

arttığı iyi bilinmekle birlikte konjenital UPB obstrüksiyonu patogenezinde miyosit apopitozunun rolü nadiren gösterilmişdir(56).

2.4.2. İnterstisiyel Cajal hücreleri

Ramon Y Cajal barsaklarda, motor nöron son uçlarında sinir hücrelerine benzeyen hücreler tanımlamış,en iyi gastrointestinal sistemde tariflenmiŞ olan bu hücreler içi boş organların motor fizyolojisinin ve patofizyolojisinin açıklanmasında ümit verici olmuştur(57, 58, 59). İCH'nin tanınması hücre membranının içerdiği ckit reseptörünün (CD117), immünohistokimyasal ve moleküler patolojik metodlardaki gelişmeler sayesinde belirlenebilmesi ile mümkün olmuştur(60-61). İCH'nin morfolojik özelliklerinin belirlenmesi, sinir hücreleriyle yakın ilişkileri ve düz kas hücreleriyle 'gap junction' gibi bağlantılarının görülmesi, GİS'de bu hücrelerin rollerine işaret etmiştir. Kas tabakaları arasında ağ oluşturan bu hücrelerin düz kas hücreleriyle olan sıkı bağlantıları, İCH'nin "pacemaker" ya da sinyal iletimi gibi fonksiyonları olabileceğini düşündürmüştür(58, 59).

GİS'deki İCH belirleyicisi olan c-kit kullanılıp aynı zamanda hücre morfolojik özelliklerinden faydalanılarak dişi farelerin üriner sisteminde İCH varlığı araştırılmış; üretra ve üreterde longitudinal kas demetleri arasında, ayrıca longitudinal liflerle sirküler kas tabakası arasında c-kit pozitif boyanan, ağ oluşturan İCH bulunduğu belirlenmiştir(62). En yüksek İCH miktarı proksimal pelviste iken distal üreter segmentlerine doğru giderek azaldığı görülmüştür. "Pacemaker" elektriksel aktivite de böbrek pelvisinin en proksimal kaliksiyel bölgelerind kaynaklanmaktadır(60).İnsanlarda c-kit pozitif boyanan iğsi hücreler, proksimal renal pelvis ve pelvikaliksiyel bileşkenin lamina propriasında, üreter duvarı boyunca genellikle düz kas tabakaları arasında ve lamina propriada yerleşmiş görünmektedirler (57, 60). Dakikada 3–4 aksiyon potansiyeli ateşleyen bu hücreler, primer "pacemaker" olmaktan öte,"pacemaker" sinyallerini ileten ve amplifiye ederek düz kas hücrelerinde aksiyon potansiyellerini başlatan, normal üreteral ritmik aktivitede önemli rol oynayan hücrelerdir(57, 59, 63).

C-kit pozitif İCH kaybı ya da azalmasının, peristaltik dalgaların PÜB'den geçip iletilmesinde yetersizliğe sebep olarak idrarın böbrek pelvisinden üretere iletilmesinde aksaklığa, dolayısıyla PÜD ve hidronefroza yol açabileceği düşünülmektedir(55,64).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde 2008-2010 yılları arasında UPBD nedeniyle Dismembred pyeloplasti ameliyatı yapılan olgulardan toplam 29 UPB segmenti çalışmaya alındı. ve 3 gruba ayrılarak, S100 ile pozitif boyanan sinirler değerlendirilip, altta yatan temel histopatolojiyi araştırmak hedeflendi.

Grup 1; İntrensek UPB darlığı olan sekiz(8) adet yetişkin ve üç(3) adet çocuk olmak üzere toplam 11 adet olgudan oluşturuldu.Bu olgulara dismembred pyeloplasti yapıldı.

Grup 2; Ekstrensek UPB darlığı (damar basısı) olan altı(6) adet yetişkin ve dört(4) adet çocuk olmak üzere toplam on(10) adet olgudan oluşturuldu.

Grup3; Sekiz(8) adet normal UPB segmenti incelendi. Bu UPB segmentleri, böbrek tümörü nedeniyle yapılan radikal nefrektomi materyallerinden elde edildi. . Taş ve reflü nedeniyle kronik obstruksiyona maruz kaldığı öngörülen nefrektomi materyalleri çalışmaya dahil edilmedi.

UPB segmentleri altta bir cm'lik üreter,orta UPB ve üstte bir cm pelvisi içerecek şekilde eksize edildi.Patolojik kesitler uzunlamasına olacak şekilde alındı.

EÜTF Hastanesi Patoloji ABD'da elde edilen tüm histolojik kesitlere, sinir elementleri açısından, imminohistokimyasal değerlendirmede pozitif kontrol olarak S100 doku içi boyamalar kullanıldı.

İMMUMOHİSTOKİMYA

Formalin fiksasyonlu parafine gömülü dokulardan poly-L-Lisine kaplı lamlara 5 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitler 60^{o} etüvde bir saat deparafinize edildi. Etüvden çıkan kesitler, 15 dakika ksilol ile deparafinize edilip, % 100'lük absolu alkolde 2 kez 3'er dakika, sonra sırası ile %95, %70'lik alkolerde 3'er dakika bekletildikten sonra 10 dakika distile su ile yıkandı. CD34, S100, dezmin, aktin, vimentin, Kİ-67 ve NFKB için citrate buffer, CD117, CD9 ve VEGF için Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) buffer uygulanarak mikrodalga fırında 2 kez 10'ar dakika süre ile antijen retrieval işlemi yapıldı. Sonra 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Beş dakika distile su ile yıkanan kesitler 10 dakika Phosphate Buffered Saline (PBS)'de bekletildi. Enzim gerektiren desmin antikoru 10 dakika tripsin ile inkubasyona bırakıldı. Daha sonra %3'lük hidrojen peroksit ile tüm antikorlar 10 dakika inkübe edilip, spesifik olmayan boyamalar ve zemin boyaması ez aza indirildikten sonra 5 dakika distile su ile yıkanıp, 5 dakika PBS'de tutuldu. Primer antikorlar uygulanarak 30 dakika inkübasyona bırakıldı.Uygulanan primer antikorlar PBS'de yıkandı. Bundan sonra boyamada streptavidin-biotin kiti (DakoCytomation) kullanarak avidin-biotin-peroksidaz metodu uygulandı. İmmunohistokimyasal boyamaya şu şekilde devam edildi;

- PBS ile 10 dakika yıkandı.
- Biotinylated Goat Antiserumu 10 dakika uygulandı.
- PBS ile 10 dakika yıkandı.
- Streptividin peroksidaz serumu ile 10 dakika bekletildi.
- PBS ile 10 dakika yıkandı.
- DAB chromogen ile 10 dakika inkübe edildi.
- Distile suyla 10 dakika yıkanan lamlara Meyer hematoksilen ile 5 dakika zıt boyama yapıldı.
- Tekrar 5 dakika distile su ile yıkanan lamlar derecesi gittikçe azalan alkollerden 10'ar dakika geçirilerek, ksilolde 15 dakika bekletildi. Ultramount ile kapatıldı.
- İşlemlerin tamamı oda ısısında ve kesitlerin kurumaması için nemli ortamda gerçekleştirildi.

S100 boyanma yapısı değerlendirilirken boyanmanın pozitif olduğu intramüsküler ya da müsküler seroza sınırlarından en az 5 büyük büyütme sahasından pozitif boyanan periferik sinir pleksusları sayıldı. Boyanan sinir pleksusu sayısı; Grup1: 0-5, Grup 2: 6-15, Grup 3: >15 olarak değerlendirildi. Pozitif boyanan hücrelerin ve pleksusların sayısal değeri boyanmanın en fazla olduğu alana göre verildi. Bcl-2 ve CD117 teknik nedenlerden dolayı değerlendirilemedi.

Üç farklı çalışma yapıldı; Çalışma1'de, grup1 ve grup2'deki UPB darlığı olan(intrensek +ekstrensek) 21 olgu, grup3'deki kontrol grubunda bulunan sekiz olguyla karşılaştırıldı. Çalışma2'de , grup1'deki 11 intrensek UPB darlığı olan olguyla, grup2'deki 10 ekstrensek UPB darlığı olan olgu karşılaştırıldı. Çalışma3'de ise grup1'deki intrensek UPB darlığı olan olgular, üç çocuk ve sekiz yetişkin olgu olmak üzere ikiye ayrılıp sinir elementleri açısından karşılaştırıldı.

3.1.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma ile elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler icin SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak "Mann whitney U'' testileri uygulandı. Anlamlılık, $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4-BULGULAR

Toplamda elde edilen 29 UPB segmenti, aşağıda genel özellikleri verilen gruplardan oluştu.

Grup 1'e dahil edilmiş 11 olgunun yaş, ameliyat şekli ve cinsiyetine ait özellikler

Tablo1'de verilmiştir.

Tablo 1: Grup 1'deki İntrensek UPB darlığı olan olguların özellikleri.

		Sayı %
Cinsiyet	Erkek	9 (81.8)
	Kadın	2 (18.2)
Ameliyat tarafı	Sağ	7 (63.6)
	Sol	4 (36.4)
Ameliyat tekniği	Laparoskopik	6 (55.4)
	Açık	5 (44.6)
Ortanca yaş(yıl)		27 (1-51)
Toplam		11 (100)

Grup 2'ye dahil edilmiş 10 olgunun yaş, nefrektomi tarafı,ameliyat şekli ve cinsiyetine ait özellikler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo2: Grup 2'deki extrensek UPB darlığı olan olguların özellikleri.

		Sayı %
Cinsiyet	Erkek	6 (60)
	Kadın	4 (40)
Ameliyat tarafı	Sağ	5 (50))
	Sol	5 (50)
Ameliyat tekniği	Laparoskopik	5 (50)
	Açık	5 (50)
Ortanca yaş(yıl)		24.5 (10-65)
Toplam		10 (100)

Grup 3'e 8 normal UP'ye sahip böbrek tümörü nedeniyle Radikal nefrektomi yapılmış olgulara ait özellikler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo3: Grup 3'deki kontrol grubuna ait olguların özellikleri.

Operasyon	Olgu Sayısı n	Ortanca yaş (yıl)	Cinsiyet		Taraf	
			Erkek	Kadın	Sağ	Sol
Radikal Nefrektomi	8	56 (27-82)	5	3	4	4

Tablo4:Çalışmaya alınan tüm olguların genel özellikleri.

	Cinsiyet		Ameliyat Şekli		Ameliyat Tarafı		Damar Basısı	
	Erkek Sayı (%)	Kadın Sayı(%)	Laparoskopik Sayı(%)	Açık Sayı (%)	Sağ Sayı(%)	Sol Sayı (%)	Var Sayı (%)	Yok Sayı(%)
Çalışma Grubu	15 %71.4	6 %28.6	6 %28.6	15 %71.4	12 %57.1	9 %42.9	10 %47.6	11 %52.4
Kontrol Grubu	5 %62.5	3 %37.5	4 %50	4 %50	4 %50	4 %50	0 %0	8 %100

UPB darlığı (eksternsek+intrensek) darlığı olan olgulardan elde edilen 21 UPB segmentteki veriler incelendi. Kontrol grubundaki 8 UPB segmentindeki verilerle karşılaştırıldı ve sinir sayısı açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05).Tablo 5.

Tablo 5: UPB darlığı olan olgularla, tümör nefrektomisi yapılan kontrol grubu olguların sinir sayısı açısından UP segmentlerinin istatiksel olarak karşılaştırılması.

Grup	n	Sinir sayısı	P
		Mean±S.D **Median(Min-Max)**	
UPB darlığı olan olgular	21	2.85±3.46 1 (0-14)	0.282
Kontrol Grubu	8	2.75±2.81 2 (0-9)	

UPB darlığı olan 21 olgu kendi arasında primer UPB darlığı (intrensek) olan 11 olgu ve damar basısına bağlı (ekstrensek) UPB darlığı olan 10 olgu olarak iki gruba ayrılarak, UP Bileşkede sinir sayısı açısından karşılaştırıldı. istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p < 0.05$)(Tablo 6).

Tablo 6: Primer UPB darlığı olan olgularla, damar basısına bağlı UPB darlığı olan olguların istatiksel olarak sinir sayısı açısından karşılaştırılması.

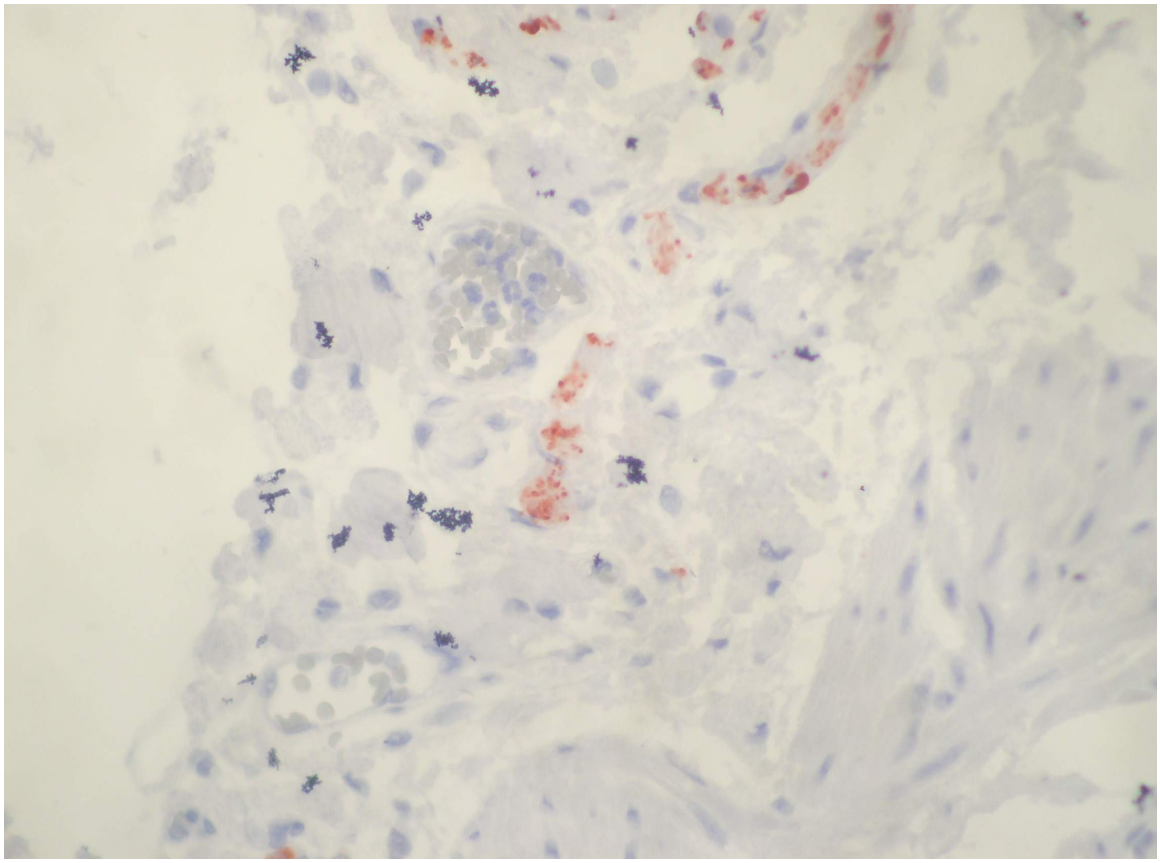
Grup	n	Sinir sayısı	P
		Mean±S.D **Median(Min-Max)**	
Primer UPB darlık	11	1.72±2.96 1 (0-9)	0.075
Damar basısı	10	2.90±4.01 2 (0-14)	

İntrensek UPB darlık olan hastalar yetişkin ve çocuk olarak ikiye ayrıldı .Çocuk grubunda 3 (üç) adet intrensek UPB darlığı olan olgu yetişkin grubundan intrensek UPB darlığı olan 8 (sekiz) adet olgu ile UPB Sinir sayısı açısından karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$)(Tablo 6).

Tablo 7: Primer UPB darlığa (intrensek) sahip yetişkin ve çocuk olguların sinir sayısı açısından istatiksel olarak karşılaştırması.

Grup	n	Sinir sayısı	P
		Mean±S.D **Median(Min-Max)**	
Çocuk	3	0.33±0.57 0 (0-1)	0.323
Yetişkin	8	2.25±3.37 1 (0-9)	

İntrensek UPB darlığı olan 11 olgu kontrol grubundaki olan 8 olgu ile sinir sayısı açısından karşılaştırıldığında, istatiksel anlamlı patolojik bir fark bulunmadı ($p > 0.05$)(Tablo 7).



Şekil 3:İntrensek UPB darlık segmentinde S-100 ile pozitif boyanan sinir pleksusları (x 400).

5. TARTIŞMA

Konjenital üreteropelvik bölge darlığının patofizyolojisi halen net değildir. Miyozitlerde azalma, kas yapıdaki düzensizlikler veya atrofi, sinir sonlanmalarında azalma, Cajal'ın interstisyel hücrelerinde ve kas demetleri arasında kollajen depolanmasının artması, dar segmentteki gerilme kabiliyetinin azalmasının açıklanmasına ve dolayısıyla üreteropelvik kas kontraksiyonlarının fonksiyonel devamsızlığına neden olabilir(24,55). Bununla beraber bazı araştırmacılar obstrüksiyonun altında yatan mekanizmayı, kas hücrelerinde intrinsek fonksiyon bozukluğu olarak kabul etmekte ve morfolojik değişikliklerin bu nedene ikincil olduğunu düsünmektedir(65).

Çeşitli histolojik anormallikler tanımlanmış olmasına rağmen UPB' deki obstruksiyonun fonksiyonel olduğu öne sürülmektedir(30).Üst üriner sistemden idrar transportunda, renal pelvis ve üreteral peristaltizmin ilişkisi önemli kısmı oluşturmaktadır. Anormal peristaltizmde gelişebilecek reflü ve hidronefroza rağmen böbrekten mesaneye doğru tek yönlü üreteral kontraksiyonların oluşması için gerekli hücrelerin farklılaşmasında sinyal moleküllerine ihtiyaç duyulmaktadır. Değişik çalışmalar üst üriner sistemde üreteral peristaltizmde görevli pacemaker hücrelerin varlığına değinmektedir(55). Tıpkı gastrointestinal sistem motilitesinde olduğu gibi üreteral peristaltizmin yayılması , koordinasyonu ve düzenlenmesinde İCH'ler önemli role sahip olabilirler. Ureteropelvik bölge obstrüksiyonunda ekspresyonu azalan c-kit pozitif İCH'ler nedeniyle peristaltik dalgaların iletiminde yetersizlik görülebilir, bunun sonucunda da renal pelvisten üretere idrar iletiminde problemler olabilir(55,66).

Diğer bir etken ise kronik obstrüktif üropati sonrası böbrek tübüler ve interstisyel hücrelerinde apopitozun artmasıdır. Bu bir çok deneysel modelde gösterilmiştir(65). Ayrıca, obstrüktif üropatili hastalarda hücresel apopitoz ile böbrek hasarının şiddeti arasında bir korelasyon olduğu da bildirilmiştir (67). Chuang ve arkadaşları deneysel ligasyon sonrasında üreter miyozitlerinde, fibrotik değişikliklerin devam ettiğinin göstergesi olarak apopitoz sıklığında artış olduğunu bildirmiştir(68). Kajbafzadeh ve ark.'nın yaptığı çalışmada konjenital UPB obstrüksiyonu alanında apopitotik miyosit sayısında artış ortaya konulmuş ve obstrüksiyonun patogenezinde düz kas hücrelerinin apopitozunun önemli rolü olduğu düşünülmüştür(69).

Bazı çalışmalar tip III kollajenin kronik inflamatuvar bağırsak hastalığındaki fibrozis ve striktür oluşumunun patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir(70). İntraselüler boşlukta sentezlenen prokollajen ekstraselüler alana N-C-endopeptidaz ile kollajen olarak salınır. Prokollajenin kollajene dönüşümü ve kollajen yıkımı normal üreterde bir denge halindedir. Üreteropelvik ve üreterovezikal bileşkedeki obstrüksiyonlar bu doğal süreçteki gecikmelerle kolayca açıklanabilir (71).

Notley ve arkadaşları (72) UPB de kas demetleri arasında kollajen artışı tanımlamış ve bunun bu bölgedeki azalmış elastikiyete katkısı olduğunu düşünmüşlerdir. Yoon ve ark.(46), prokollajen ve kollajenin rölatif yoğunluklarının normal ve obstrükte UPB lerde eşit olduğunu, ama tip III prokollajenin rölatif yoğunluğunun erişkin ve pediatrik normal ve obstrükte UPB'ler arasında değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar sentez ve yıkım arasındaki dengesizliğin UPB obstrüksiyonunun nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle erişkin UPB obstrüksiyonlarında kollajen yıkımı pediatrik UPB obstrüksiyonlarına kıyasla anlamlı şekilde düşük olabilmektedir(46). Normal dönüşüm ve yıkım arasındaki denge UPB' nin normal kompliyans ve kontraktiliteye sahip olmasını sağlar. Tip III kollajenin intrafasiküler yerleşimi ve artan miktarlar normal üreter kontraktilitesini önler.

Ureteropelvik darlığında sinir yapısına yönelik ilk çalışmalar üreter sinir terminallerinin de çok seyrek olduğunu göstermiştir; öyle ki araştırmacılar başlangıçta peristaltizmin yayılımının sinirsel kontrolden bağımsız olduğunu öne sürmüştür(3). Ancak 1980'li yıllardan bu yana üreterde çeşitli nöropeptidlere karşı immünreaktivite gözlenmiştir ve üreter hareketleri ve obstrüksiyonda nöral bileşenlerin rolüne daha fazla ilgi duyulmuştur (3,8).

Son yıllarda üreterde bulunan ceşitli noropeptit ve mediyatorlerin ve sinir yapılarının gösterilmesi pelvis ve üreterde kompleks bir noronal sistemin varlığını desteklemektedir (22,73,74).

Wang ve ark. UPB darlık segmentlerinde yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada kas tabakasında sinirlerin azaldığını göstermiştir. Araştırmacılar sinir pozitif lifleri boyayan "protein gene product 9.5 (PGP 9.5), sinaptofizin ve "nerve growth factor receptor" miktarında normal UPB ile karşılaştırıldığında önemli miktarda azalma olduğunu göstererek UPB darlık patogenezinde innervasyon kaybının önemli bir rol oynadığını ifade etmişlerdir. Ayrıca sinir gelişimi ve sağ kalımı için gerekli olan "nerve growth factor receptor"mRN ekspresyonunun azalmış olmasının UPB obstruksiyonun etyolojisinde önemli bir faktör olabileceği belirtilmiştir. "Nerve growth factor receptor" mevcudiyeti normal UPB segmentlerinde kas ve adventisyada yoğun olarak görülürken, UPB obstruksiyon segmentlerinde kas içinde belirgin derecede azalmıştır(22). Aynı çalışmada S-100 pozitif sinir lifleri hasta ve normal kontrol grubunda seroza ve submukozada baskın iken kas içinde minimal olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda 21 adet UPB darlığı olan olgu ile kontrol grubuna dahil olan sekiz adet olgunun UPB'lerinde var olan sinir sayıları arasında , istatiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Wang ve ark. UPB obstrüksiyonlarında aksonların normal gelişiminde ve sinapsların oluşmasında kritik olan sinir büyüme faktörünün azalmış ekspresyonunun yanı sıra nöral elemanlarda azalma bildirmiştir(22). Ayrıca, Murakumo ve ark(24), intrinsik ve ekstrinsik UPB obstrüksiyonlarında sinir dağılımının farklı olduğunu gözlemiştir nöral deplesyonun sadece intrinsik obstrüksiyonda bulunurken, ekstrinsik UPB obstrüksiyonunda sinir dağılımı normal olduğu, nöral deplesyon bulgusunun düz kas hücrelerinin ve dallarının azaldığı müsküler tabaka ile sınırlı olduğunu bulmuştur. Periferik sinirler ve düz kas hücreleri arasındaki bu yakın ilişki UPB' sindeki düz kas bileşenlerini sürdürmek için gereklidir ve nöral deplesyon kas tabakasının immotilitesine neden olabilir (24).

Kajbafzadeh ve ark(69),'nın yaptığı çalışmada konjenital UPB obstrüksiyonu üç UPB darlığı olan çoçukla, 25 adet ürolojik problemi olmayan kadavra UPB'sini karşılaştırmış ve sonuçlar obstrükte UPB' de sinir terminallerinin azaldığını bildiren geçmiş çalışmaları doğrulamakla kalmamış aynı zamanda UPB obstrüksiyon bölgesinde sinir terminallerinde azalma ile miyosit apopitozunda artış ve kollajen birikimi arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda S-100 pozitif boyanan

sinirlerin değerlendirmesinde, intrinsek 11 olgu ve ekstrensek UPB darlığı olan 10 olgunun UPB'leri sinir dağılımı açısından incelenmiş ve istatiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Litaratürde benzer çalışma olmamasına rağmen biz çalışmamızda alt gruplarıda kendi aralarında değerlendirdik.

6

1-Bizim çalışmamızda;

a. Pelviüreterik darlık olgularında dar segmentin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; sinir sayısı açısından istatiksel olarak fark görülmemiştir.

b. Primer (intrinsek) Pelviüreterik darlık olgularıyla, damar basısına bağlı (ekstrensek) pelviüreterik darlık olgularının dar segmentleri karşılaştırıldığında; Sinir sayısı açısından istatiksel olarak fark görülmemiştir.

c. Primer (intrinsek) Pelviüreterik darlık olgularının yetişkin ve çoçuk grubu olarak kendi arasında dar segmentlerinin sinir sayısı açısından karşılaştırıldığında; İstatiksel olarak fark görülmemiştir.

d. Primer (intrinsek) Pelviüreterik darlık olgularıyla kontrol grubunun olgularının dar segmentlerinin sinir sayısı açısından karşılaştırıldığında; İstatiksel olarak fark görülmemiştir.

2-Literatürdeki çalışmalarda Primer (intrinsek) Pelviüreterik darlık olgularının, kontrol grubuyla karşılaştırmasında Primer (intrinsek) Pelviüreterik darlık olgularında kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı sinir azalması bulunmuştur.

3-Bizim çalışmamızın literatüre uygun çıkmamasının nedeni olarak olgu sayısındaki yetersizlik ve teknik yetersizlik olarak yorumlanmıştır.

4- İntrensek UPB darlıklarının temel patolojisinin ortaya konulmasında peristaltizm mekanizması ile nöronal ağ ve innervasyon yolları arasındaki olası bağlantıları aydınlatacak ilave calışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKALAR

1. Yıldırım M, Turgut HB, Peker T. Böbrekler ve karın arka duvarı. In: Yıldırım M (çev ed), April EW. Klinik Anatomi (3. bas) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1998;385-398

2. Odar İV. Urogenital Sistem. In: Anatomi Ders Kitabı, Salmanlar Ofset, Ankara 1984; 229-277

3. Carr MC. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In:Walsh PC, Retik AB (eds), Campbell's Urology (8th ed) WB Saunders, London 2002;1995-2006.

4. Park JM. Normal and anomalous development of the urogenital system. In:Walsh PC, Retik AB (eds), Campbell's Urology (8th ed) WB Saunders, London 2002,; 1737-1764.

5. Carr MC, El-Ghoneimi A. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In:Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 9th Ed.,Philadelphia: Saunders Elsevier, **2007**; 3359-3422

6. Kogan BA. Üreter ve üreteropelvik bilesek hastalıkları. In: Tanagho EA, McAninch JW. *Smith Genel Üroloji.* 17. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri **2009;** 559-573.

7. Walsh, Retik, Vaughan, Wein: CAMPBELL'S UROLOGY; Volum 1; Surgıcal Anatomy Of The Retroperitoneum, Kidneys, And Ureters 2002; (36–40)

8. Frank Hınman, Atlas Of UROLOGIC SURGERY; Section19; Ureteral Reconstruction and Excision 1998;(783–785)

9. Walsh, Retik, Vaughan, Wein: CAMPBELL'S UROLOGY; Volum 1; Anatomy of the lower urınary tract and male genıtalıa 2002;(41–80)

10. Selcuk Y, Laurence S B:J Urol, Volum 170;Neuroanatomy of the ureterovesical junction: Clinical ımplıcatıons 2003;(945–948)

11. - Fung, L. C. T., Mclorie, G. A., Jain, U., Khoury, A. E. and Churchill,B. M: J Urol, Volum 153; Voiding efficiency after ureteralreimplantation: a comparison of extravesical and intravesical technigues (1972) 1995

12. Anafarta K, Goğuş O, Beduk Y, Arıkan N: TEMEL UROLOJİ; Urolojik organların anatomik ve histolojik yapısı 1998; (1–27)

13. Lang RJ, Zhang Y:The effect of K channel blockers on thespontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea pig. J Urol 1996;155:332

14. Walsh, Retik, Vaughan, Wein: CAMPBELL'S UROLOGY; Volum1;Physıology and pharmacology of the renal pelvıs and ureter;2002;(377–405)

15. Anafarta K, Gğ ş O, Bed ▪ Y, Arıkan N: TEMEL ЈROLOJİ; Urogenital sistemin fizyolojisi 1998; (39–69)

16. Constantinou CE: Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. Am j physiol 1974;226:1413

17. Weiss Robert M.: Renal pelvis ve üreterin fizyolojisi ve farmakolojisi. Campbell, volume (1), 397

18. 18- Weiss Robert M. The ureter. Adult and Pediatric Urology, fourth edition, volume(1), 1005,1007

19. Edyvane KA, Trussell DC, Jonavicius J. Presence and regional variation in peptidecontaining nerves in the human ureter. J Auton Nerv Syst 1992; 39: 127.

20. Weiss Robert M. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. Campbell Urology, eight edition, volume (1), 388,389

21. Nemeth L, Maddur S, Puri P. Demonstratıon of neuronal networks ın the human upper urınary tract usıng confocal laser scannıng mıcroscopy. J Urol 2001; 166: 255-258

22. Wang Y, Puri P, Hassan J.Abnormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in ureteropelvic junction obstruction. J. Urol 1995; 154**:**679

23. Weiss Robert M. The ureter. Adult and Pediatric Urology, fourth edition,volume(1), 1006

24. Murakumo M, Nonomura K, Yamashıta T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junctıon obstructıon. J Urol 1997; 157:1963-1968

25. Rolle U, Brylla E, Tillig B. Immunohistochemical detection of neuronal plexuses and nerve cells within the upper urinary tract of pigs. BJU Int 1999; 83: 1045

26. Weiss Robert M. The ureter. Adult and Pediatric Urology, fourth edition,volume (1);1001.

27. Weiss Robert M. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. Campbell Urology, eight edition, volume (1), 390

28. Maggi CA, Theodorsson E, Santicioli P. Tachykinins and calcitonin gene-related peptidesas co-transmitters in local motor responses produced by sensory nerve activation in the guinea pig isolated renal pelvis, Neuroscience 1992; 46:549

29. Prieto D, Hernandez M, Rivera L. Distribution and functional effects of neuropeptide Y on equine ureteral smooth muscle and resistance arteries. Regul Pept 1997; 69(3):155

30. Allen TD. Congenital ureteral strictures. J Urol 1970; 104:197

31. Marfurt CF, Echtenkamp SP. Sensory innervation of the rat kidney and ureter as revealed by the antegrade transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase (WGAHRP) from dorsal root ganglia. J Comp Neurol 1991; 311(3):389

32. Pinter AB, Horvath A, Hrabovszky Z. The relationship of smooth muscle damage to age, severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies. *Br J Urol* **1997;** 80(2): 227.

33. Başaklar AC. Konjenital Üreteropelvik Tıkanıklık. In: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara 2006; 1259-1287

34. Ebel KD. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. Pediatr Radiol 1998; 28: 630-5.

35. Mouriquand PD, Whitten M, Pracros JP. Pathophysiology, diagnosis and management of prenatal upper tract dilatation. Prenat Diagn 2001; 21: 942-951

36. Kass EJ, Majd M. Evaluation and management of upper urinary tract obstruction in infancy and childhood. Urol Clin North Am 1985; 12: 133-141.

37. Frøkiær J, Eskild-Jensen A, Piepsz A. Clinical impact of renography in pelviureteric stenosis discovered antenatally [Symposium on radionuclides in paediatric nephro-urology] 2003; 24: 19-20.

38. Mouriquand P. Congenital anomalies of the pyeloureteral junction and the ureter. In: O'Neill, Rowe M (eds), Pediatric Surgery (5th ed) Mosby-Year Book, St. Louis 1998, 1591-1600

39. Walsh, Retik, Vaughan, Wein: CAMPBELL'S ÜROLOJİ; Volum1Üriner sistem obstrüksiyonunun patofizyolojisi (411-518)

40. Ander H, Cayan S, Ziylan O. Ureteropelvik bileşke darlığına eşlik eden konjenital urogenital anomaliler. İ.U. İstanbul Tıp Fakultesi Mecmuası 1998; 61(1):42

41. Pinter AB, Horvath A, Hrabovszky Z. The relationship of smooth muscle damage to age,severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies. Br J Urol 1997; 80(2): 227

42. Simsek F, Tinay _**.** Çocuklarda üreteropelvik bileske obstruksiyonları. Anafarta K, Bedük Y,Arıkan N. *Temel Üroloji*, 3. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, **2007**: 328-331

43. İlker Y, Yazıcı CM. Erişkin ureteropelvik bileşke darlığında endourolojik tedavi secenekleri.Turk Uroloji Dergisi 2005;31(1):88

44. Carr CM. Anomalies of the upper urinary tract. Campbell Urology, 8. edition, volume (3);2003

45. Kim Wj, Yun SJ, Lee TS, Kim CW, Lee HM, Choi H. Collagen-to-smooht muscle ratio helpsprediction of prognosis after pyeloplasty. J Urol 2000;163:1271-1275.

46. Yoon JY, Kim JC, Hwang TK, Yoon MS. Park YH. Collagen studies for pediatric ureteropelvic junction obstruction.Urology 1998;52:494-498.

47. Seremetis GM. Maizels M. TFG-β mRNA expression in the renalpelvis after experimental and clinical ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1996;156:261-266.

48. Yang Y, Zhou X, Gao H, Ji SJ, Wang c. The expression of epidermal growth factor and transforming growth factor$Beta_1$ in thestenotic tissue of congenital pelvi-ureteric junction obstruction in children. J Pediatr surg 2003;38:1656-1660

49. Decramer S, Bascands JL, Schanstra JP. Non-invasive markers of ureteropelvic junction obstruction. World J Urol 2007;25:457-465

50. Park JM, Bloom DA. The pathophysiologyof UPJ obstruction:current concepts. Urol Clin North Am 1998;25:161-169.

51. Cunha GR, Battle E, Young P, Brody J, Donjacour A, Hayashi N, et al. Role of epithelial-mesenchymal interactions in the differentiation and spatial organization of visceral smooth muscle. Epithelial Cell Biol 1992;1:76-83.

52. Baskin LS, Hayward SW. Sutherland RA, DiSandro MJ, Thomson AA. Goodman J. Et al.Mesanchymal-epithelial interactions in the bladder. World J Urol 1996;14:301-309.

53. Baker LA, Gomez RA. Embryonic development of the ureter. Acguisition of smooth muscle [American Society of Nephrology (ASN) 29th annual meeting. New Orleans, Louisiana, November 3-6, 1996, abstract no. A1715]. J Am Soc Nephrol 1996;7:1593

54. Matsuno T, Tohukama S, Koyanagi T. Muscular development in the urinary tract. J Urol 1984;132:148-152

55. Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. J Urol 2003; 170: 2420-2422.

56. Chevalier,R.L.:Moleccular and cellular pathophysiology ofobctructive nephropathy.Pediatr Nephrol 1999;13:612

57. Sanders KM. Interstitial cells of Cajal at the clinical and scientific interface. JPhysiol 2006; 576:683-687

58. Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. J Physiol 2006; 576: 721-726.

59. Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: normal ICC structure and function with associated motility disorders. Histopathology 2007; 50: 176-189

60. Metzger R, Schuster T, Till H, Franke FE, Dietz HG. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. Pediatr Surg Int 2005; 21: 169-174.

61. Klemm MF, Exintaris B, Lang RJ. Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. J Physiol 1999; 519: 867-884

62. Pezzone MA, Fraser MO, VanBibber MM, de Groat WC, Chancellor MB. The discovery of the pacemaker cells of the urinary tract. J Urol 1999; 161: 41-42.

63. David SG, Cebrian C, Vaughan ED, Herzlinger D. C-kit and ureteral peristalsis. J Urol 2005; 173: 292-295

64. McHale NG, Hollywood MA, Sergeant GP, Shafei M, Thornbury KT, Ward SM. Organization and function of ICC in the urinary tract. J Physiol 2006; 576: 689-694

65. Truong LD, Choi YJ, Tsao CC, Ayala G, Sheikh-Hamad D, Nassar G. Renal cell apoptosis in the chronic obstructive uropathy: the roles of caspases. *Kidney Int* 2001; 60:924

66. Gosling JA, Dixon JS. Structural evidence in support of an urinary tract pacemaker. *Br J Urol* **1972;** 44:550-560.

67. Lama,G.,Ferraraccio, F.,Iaccarino, F.,Luongo, I.,Marte, A.,Rambaldi, P.F. et al: Pelviureteral junction obstruction: correlation ofrenal cell apoptosis and differential renal function. J Urol 2003;169:2335

68. Chuang, Y., Chuang, W. And Huang, C.: Myocyte apoptosis in the pathogenesis of ureteral damage in rats with obstructive uropaty. Urology, 2001;58:463

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

70.Stallmach A, Schuppan D, Riese HH,et al:Increased collegen type III synthesis by fibroblasts isolated from stricture of patients with Crohn's disease.Gastroenterology 1992;102:1920-1929

71. Cartwrigt PC, Duckett JW, Keating MA, et al: Managing apparent ureteropelvic junction obstruction in the newborn. J Urol 148:1224-1228,1992.

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

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

74.Iselin CE, Larsson B, Schaad NC, Alm P. Thenitric oxidesynthase /nitric oxideand hemeoxygenase/ carbon monoxide pathways in the human ureter. EurUrol 1998; 33: 214

TC.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. DOĞAN DURMAZER ait **PELVİÜRETERİK DARLIK ETYOLOJİSİNDE SİNİR SAYISININ ROLÜ** adlı çalışma, jürimiz tarafından **ÜROLOJİ** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 24.10.2011

İmza

Başkan: Prof. Dr. İbrahim Gülmez .....İmza

Üye: Prof. Dr. Atilla Tatlışen .....İmza

Üye: Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu .....İmza

Üye: Prof. Dr. Adem Boyacı .....İmza

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Deniz Demirci .....İmza