

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**PRİMER OBSTRÜKTİF MEGAÜRETERDE
İNTERSİSYEL CAJAL HÜCRELERİNİN
DAĞILIMI**

UZMANLIK TEZİ

YELİZ KART

İZMİR - 2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**PRİMER OBSTRÜKTİF MEGAÜRETERDE
İNTERSİSYEL CAJAL HÜCRELERİNİN
DAĞILIMI**

UZMANLIK TEZİ

YELİZ KART

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Mustafa OLGUNER

Bu tez Prof. Dr. Mustafa Olguner'in danışmanlığında hazırlanmıştır.

Bu tezin hazırlanmasında bana yardımcı olan hocalarım

Prof. Dr. M. Feza Akgür,

Yrd. Doç. Dr. Gülce Hakgüder, Yrd. Doç. Dr. Oğuz Ateş'e

ve Patoloji Anabilim Dalı'ndan

Prof. Dr. Erdener Özer ile Dr. Devrim Sönmez'e

Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, aileme ve

İzmir Adli Tıp Kurumuna teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. İNGİLİZCE ÖZET	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
6. BULGULAR.....	22
7. TARTIŞMA.....	25
8. SONUÇ.....	29
9. KAYNAKLAR.....	30

ÖZET

PRİMER OBSTRÜKTİF MEGAÜRETERDE İNTERSİSYEL CAJAL HÜCRELERİNİN DAĞILIMI

Yeliz Kart

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Primer obstrüktif megaüreter yenidoğan ve küçük çocuklarda obstrüktif üropatinin sık bir nedenidir. Primer obstrüktif megaüreterin tipik özellikleri; değişen derecelerde proksimal üreteral dilatasyon, 0,5-4 cm arasında değişen adinamik distal üreter segmenti ve vezikoüreteral reflünün yokluğudur. Primer obstrüktif megaüreter ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında etiyoolojiyi aydınlatmak üzere ışık mikroskopisi ve elektron mikroskopisi kullanılarak çok sayıda çalışma yapılmıştır ve üreter duvarındaki kas tabakası arasındaki bağ dokusu artışı dışında etiyoolojiye yönelik bir bulgu saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda, bağ dokusu artışının diürez sırasında genişlemeyi engelliyerek obstrüksiyona neden olduğu ileri sürülmüştür.

İntersisyel Cajal hücreleri (İCH) ilk olarak gastrointestinal sistemde tanımlanmıştır. İnsanların peristaltizm gösteren organlarında bulunan önemli pacemaker hücrelerdir. Bu hücrelerin aplazisi, hipoplazisi veya displazisi peristaltik disfonksiyon ile yakından ilişkilidir. İnsan üriner sisteminde İCH'leri ilk olarak 2003 yılında Solari ve ark tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada konjenital üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında İCH'lerinin sayısının azaldığını veya bulunmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmamızda üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu olan hastalarda, sağlıklı çocuklarda ve fetüslerde İCH'lerinin dağılımını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Primer obstrüktif megaüreter nedeni ile ameliyat edilen 11 hastanın üreterovezikal bileşkelerinde Cajal hücrelerinin varlığı immunohistokimyasal yöntem ile araştırıldı. Kontrol grubu olarak üriner sistem hastalıkları dışındaki nedenlerden dolayı ölmüş çocukların üreterovezikal bileşkeleri Adli Tıp Kurumundan gerekli izinler alınarak otopsi sırasında örneklendi. Patoloji Anabilim Dalı'na abortus nedeni ile gelmiş 4 fetüsün üreterovezikal bileşkesi örneklendi.

Bulgular: Çalışmamızda primer obstrüktif megaüreterli hastalarda, sağlıklı çocuklarda ve fetüslerde İCH'lerinin üreterovezikal bileşkede bulunduğunu immunohistokimyasal yöntemle gösterdik. Bu hücreler intestinal sistemde ve üreterlerde tarif edilenler ile karşılaştırıldığında aynı morfolojik özellikleri taşımaktaydı. Primer obstrüktif megaüreterde İCH sayısı normal üreterlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azdı veya yoktu.

Sonuç: Primer obstrüktif megaüreterde üreterovezikal bileşkede c-kit pozitif İCH'lerinin sayısının azalması veya olmaması etiyojide etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Primer obstrüktif megaüreter, İntersiyel cajal hücreleri, c-kit

ABSTRACT

ALTERED EXPRESSION OF INTERSTITIAL CELLS OF CAJAL IN PRIMARY OBSTRUCTIVE MEGAURETER

Yeliz Kart

**Department of Pediatric Surgery, Dokuz Eylül University, Medical School, , İzmir,
Turkey**

Introduction and Aim: Primary obstructive megaureter is a common cause of obstructive uropathy among neonates and young children. Characteristic features of primary obstructive megaureter are; proximal ureteral dilatation in variable degree, aperistaltic distal ureter 0.5-4 cm and absence of vesicoureteral reflux. Many studies have investigated the etiology of primary obstructive megaureter and ureteropelvic junction obstruction with using electron and light microscopy. There are controversies about the increase of the connective tissue in the muscular layer of the ureteral wall. Some investigators suggested that increase in the connective tissue causes to obstruction by preventing the dilatation of the ureter during diuresis.

Interstitial cells of Cajal are common pacemaker cells in human peristaltic organs that were first described in the gastrointestinal tract. An absence or decrease in the number of these cells has been implicated in peristaltic dysfunction. Interstitial cells of Cajal in the human urinary tract was first described by Solary in 2003. In this study they suggested that in congenital ureteropelvic junction obstruction the number of interstitial cells of Cajal were decreased or absent. In our study we evaluated expression of interstitial cells of Cajal in children with primary obstructive megaureter, normal children and fetuses.

Materials and Methods: Presence of interstitial cells of Cajal evaluated with immunohistochemical method in 11 patients who were operated because of primary obstructive megaureter. For control group specimens were taken from the autopsies of children who had died of other causes. The ureterovesical junction specimens of the fetus group were obtained from the aborted fetuses which were evaluated in the department of pathology.

Results: Interstitial cells of Cajal in the ureteral wall had morphological features similar to interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. In primary obstructive megaureter the number of interstitial cells of Cajal is decreased compared with normal ureter.

Conclusion: In primary obstructive megaureter the number of interstitial cells of Cajal is decreased or absent. It may be causative factor for development of primary obstructive megaureter.

Key words: Primary obstructive megaureter, interstitial cells of cajal, c-kit

GİRİŞ VE AMAC

Son yıllarda antenatal ultrasonografinin yaygınlaşması ile renal anomalilere intrauterin tanı konma sıklığı artmıştır (1,2). Antenatal ultrasonografide en sık karşılaşılan ürogenital sistem anomalisi hidronefrozdur. Hidronefroza neden olan durumlar sıklık sırasına göre; geçici hidronefroz, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, veziköüretal reflü, primer obstrüktif megaüreter, üreterosel, üst sistem hidronefrozu ile beraber çift toplayıcı sistem, posterior üreteral valv, multikistik displastik böbrek ve Prune-Belly sendromudur (1-6).

Mesane ve mesane çıkışı normalken üreter geniş ise megaüreter terimi kullanılır. Megaüreterin sık nedenlerinden birisi üreterovezikal bileşke obstrüksiyonlarıdır ve primer obstrüktif megaüreter olarak isimlendirilir. Erkeklerde kızlardan 4 kat daha fazla görülür. Sol üreterde sağa göre 1,6-4,5 kez daha sıktır. %25 oranında bilateraldir (2-10).

Primer obstrüktif megaüreterde elektron mikroskopisi, ışık mikroskopisi kullanılarak dilate ve normal üreterler üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların amacı histolojik yapıyı inceleyerek primer obstrüktif megaüreterin etyolojisini aydınlatmaktır. Bu konudaki çalışmalar arasındaki farklılıklara rağmen bir konu üzerinde görüş birliğine varılmıştır; primer obstrüktif megaüreterde özellikle dilate parçada bağ dokusu elemanları artmıştır (11).

Gosling ve Dixon 6 primer obstrüktif megaüreterin dar segmentini ve genişlemiş segmentini ışık ve elektron mikroskopisi kullanarak incelemişlerdir. Genişlemiş segmentte lamina propriada ve kas tabakasında artmış kollajen saptarken dar segmentte kollajen miktarını normal olarak bulmuşlardır. Primer obstrüktif megaüreter ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olan hastalarda yaptıkları bu çalışmada yapısal ve histokimyasal değişikliklerin birbirine benzer olduğunu ve sonuç olarak bu iki hastalığın alta yatan nedeninin aynı olduğu ancak üreterin farklı yerlerini etkilediği kanısına varmışlardır. Artmış kollajen birikiminin dilate üreterde ve böbrek pelvisinde bulunduğunu ancak dar segmentte aniden kesildiğini belirtmişlerdir. Dilate olmayan üreterin yapısal özelliklerini normal üreter ile karşılaştırdıklarında birbirinden ayırt edilemez özellikler içerdiklerini tespit etmişlerdir. Düz kas hücreleri arasındaki yakın bağlantılarda hiçbir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Bu hastalığı açıklayacak iki hipotez üretilebileceğini savunmuşlardır (12). İlk olarak böbrek pelvisi ve düz kas hücrelerinde primer soruna bağlı bağ dokusu üretilmesi diğeri ise üreter duvarındaki ve böbrek pelvisindeki bu değişikliklerin dilatasyona sekonder olduğunu ve obstrüksiyonun nedeninin henüz belli olmadığıdır (11).

İntersisyel Cajal hücreleri (İCH) ilk olarak gastrointestinal sistemde tanımlanmıştır. İnsanların peristaltizm gösteren organlarında önemli pacemaker hücrelerdir. Bu hücrelerin aplazisi, hipoplazisi veya displazisi peristaltik disfonksiyon ile yakından ilişkilidir. Gastrointestinal sistemde bu hücrelerin yokluğu veya azlığı hipertrofik pilor stenozu, Hirshprung hastalığı, intestinal pseudoobstrüksiyon ve yavaş geçişli konstipasyonu içeren değişik gastrointestinal sistem hastalıklarına neden olur. İCH'nin asıl görevi koordineli peristaltizm için ritmik potansiyeller üretmektir (13-16).

McKloskey ve Gurney 2002 yılında ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada üriner sistemde ilk kez İCH'lerini göstermişlerdir (17). İnsan üriner sisteminde İCH'leri ilk olarak 2003 yılında Solari ve ark tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (13). Bu çalışmada konjenital üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında İCH'lerinin sayısının azaldığını veya bulunmadığını göstermişlerdir. Üriner sistemdeki İCH'lerinin gastrointestinal sistemdekilere benzer olarak fuziform hücre yapısı, ince bir sitoplazma, geniş oval bir nükleus ve iki dentritik uzantı içerdiği gözlenmiştir (13).

İCH'lerinin yüzeyinde tirozin kinaz c-kit reseptörleri spesifik olarak üretilmektedir. Bu reseptörler İCH'nin proto-onkogen c-kit antikolarla boyanarak tanınmasını sağlar (13,14,17).

Bu çalışmamızda primer obstrüktif megaüreteri olan hastalarda, sağlıklı çocuklarda ve fetüslerde İCH'lerinin dağılımını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Antenatal ultrasonografi ile renal anomalilerin tanınması ilk olarak 1970 yılında bildirilmiştir (2). Antenatal ultrasonografide en sık karşılaşılan ürogenital sistem anomalisi hidronefrozdur. Hidronefroza neden olan durumlar sıklık sırasına göre; geçici hidronefroz, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (UPBO), veziko üreteral reflü (VUR), primer obstrüktif megaüreter (POM), üreterosel, üst sistem hidronefrozu ile beraber çift toplayıcı sistem, posterior üreteral valv, multikistik displastik böbrek (MKDB) ve Prune-Belly sendromu'dur (1-6). (Tablo 1)

Tablo 1: Prenatal Ultrasonografide Tanınan Üriner Sistem Anomalileri

Tip	Sınıflama	Renal yetmezlik	Mesane distansiyonu
Obstrüktif			
	UPBO*	Eğer bilateral ise nadir	Yok
	POM**	Eğer bilateral ise nadir	Yok
	MKDB***	Sadece bilateral ise	Yok
	Üreterosel/ektopik üreter	Nadir	Olabilir
	PUV****	Olguların %50'sinde	Var
	Üretral atrezi	Her zaman	Var
Nonobstrüktif			
	Fizyolojik dilatasyon	Olmaz	Yok
	VUR*****	Olmaz	Olabilir
	Megamesane- megaüreter-mikrokolon	Olmaz	Var
	Prune Belly	Üretral atrezi ile birlikteyse	Var
	Renal agenezi	Bilateralsa doğumda	Yok
	İnfanıl PKB	Penetrans derecesine bağlı	Yok

* UPBO: Üretero pelvik bileşke obstrüksiyonu

** POM: Primer obstrüktif megaüreter

*** MKDB: Multikistik displastik böbrek

**** PUV: Posterior üreteral valv

***** VUR: Vezikoüreteral reflü

Antenatal ultrasonografide hidronefroz saptanması her zaman obstrüksiyon varlığını göstermez. Peters, obstrüksiyonu “eğer tedavi edilmezse renal kötüleşmeye yol açan idrar akımında engellenme” olarak tanımlamıştır (3). Antenatal dönemde hidronefroz %1 oranında görülür ancak bunların sadece %20’sinde postnatal dönemde klinik olarak anlamlı bir obstrüksiyon vardır. Klinik olarak anlamlı hidronefroz oranı altıyüzde birdir (1,4).

Antenatal hidronefrozun derecelendirilmesi renal parankimin ve pelvikaliksiyel sistemin ultrasonografik bulgularına göre yapılır. Antenatal hidronefrozun dercelendirilmesi için renal pelvisin ön-arka çapının ölçümü klinikte sık olarak kullanılmaktadır (2-4). 24. gestasyonel haftadan sonra renal pelvis ön-arka çapı 10 mm üzerinde olanlar veya ön-arka çap/kortikal kalınlığının oranı 0.5’in üzerinde olanlar patolojik kabul edilir (2-6). Hastanın postnatal belirgin renal anomalisi olması antenatal hidronefroz derecesi ile ilişkilidir. Grigman ve ark. renal pelvis ölçümünün 20 mm’nin üzerinde olan hastalarda %94’ünün, 10-20 mm arasında olanların %50’sinin ve 10 mm altında olanlarda sadece %3’ünün uzun dönem takiplerinde ameliyat ile düzeltme gerektirecek belirgin bir anomaliye sahip olduğunu belirtmiştir (2). “Society of Fetal Urology” (SFU) antenatal olarak tanı konulan hidronefrozun sınıflamasında, takip ve tedavisinde ortak bir dilin kullanılması için antenatal hidronefroz derecelendirme sistemini geliştirmiştir (2). (Tablo 2)

Tablo 2 : “Society of Fetal Urology”antenatal hidronefroz derecelendirme sistemi

Derece	Renal pelvis görünümü	Renal parankim kalınlığı
0	Normal	Normal
1	Hafif genişleme	Normal
2	Orta derecede genişleme, pelvis böbrek sınırları içinde	Normal
3	Belirgin genişleme, pelvis böbrek sınırlarını aşar ve kaliklsler dilatedir	Normal
4	Çok belirgin pelvikaliksiyel dilatasyon	İnce

Embriyoloji ve Fetal Gelişim

Üreteral tomurcuk gestasyonun 5. haftasında mezonefrik kanaldan divertiküler bir yapı olarak gelişir. Metanefrik blastema ile birleşerek böbreğin boşaltıcı sistemini oluşturur. Metanefrik blastemadan böbrek dokusu gelişir ve nefronların oluşumu 34. haftada tamamlanır (4,18). Nefronların olgunlaşması 2-3 yaşına kadar, hipertrofisi 12 yaşına kadar devam eder. Fetal idrar oluşumu 8. haftada başlar, 16. haftadan itibaren amniyotik sıvı hacminin çoğu fetal idrar üretimi tarafından sağlanır. 20. haftada idrar üretimi saatte 5 ml, termde saatte 56 ml'dir. Fetal böbreklerde üretilen idrar boşaltıcı sistem tarafından amniyotik boşluğa bırakılır ve bu da amniyotik sıvı hacminin korunması açısından önemlidir (2-4). Amniyotik sıvı akciğer gelişiminde de önemlidir. Oligohidroamniyoz pulmoner hipoplaziye neden olur. Amniyotik sıvı hacminin korunmasını sağlamak için fetal böbreklerde yeterli miktarda idrar üretilmesi ve bu idrarın boşaltıcı sistemler aracılığıyla amniyon sıvısına ulaştırılması gerekmektedir (2,3,4,19,20). Bu idrar fetal ve maternal serum ile karşılaştırıldığında hipotoniktir. Sodyum değeri 100 mg/dl 'nin altındadır. Kalsiyum değeri 8 mg/dl'dir ve bu değer artması renal displaziye göstermesi açısından en hassas kriterdir. β_2 mikroglobulin 4 mg/dl'nin altındadır ve 13'ün üzerinde olması yaşamla bağdaşmaz. Fetal idrar osmolaritesi 210 mOs/ml'nin altındadır (4).

Normal fetus böbreği gestasyonun 17-19. haftalarında ultrasonografi ile görünür hale gelir. 24. gestasyonel haftadan sonra renal pelvisteki dilatasyon klinik olarak ölçülebilir hale gelir ve SFU'e göre sınıflama yapılır (4).

Obstrüksiyona Böbreğin Cevabı

Normal şartlarda üreterde peristaltizm toplayıcı sistemin proksimal parçasından kaynaklanan pacemaker aktivitesi ile oluşan elektriksel aktivite ile meydana gelir. Bu elektriksel aktivite üreter boyunca kas hücreleri arasındaki yakın bileşkeler sayesinde ilerler. Bu elektriksel aktivite idrarı böbrekten mesaneye ileten dalgalar oluşturur. Peristaltik dalgalar dakikada 2-6 sıklıkta oluşur ve idrarın dakikada 2-6 santim ilerlemesini sağlar. Normal üreter basıncı 5-10 cm H₂O dur ve peristaltik dalgalar ile 20-60 cm H₂O ek basınç oluşturabilir (21-22). Üreterdeki idrar taşınmasının mekanizmasının detayları Griffiths ve Notschaele

tarafından tarif edilmiştir (22). Normal akım oranlarında renal pelvis dolar ve oluşan basınç artışı ile idrar proksimal üretere iletilir. Kasılma dalgaları proksimal üreterde gelişir ve distale doğru ilerler. İdrar kasılmalarla bolus halinde mesaneye iletilir ve bu kasılmalar üreterovezikal bileşkede kaybolur. İdrarın bolus halinde mesaneye iletilebilmesi için boluslar anında basınç intravezikal basınçtan yüksek olmalıdır. Eğer ÜVBO'na bağlı veya mesane içindeki basıncın artışına bağlı direnç artışı olursa idrarın mesaneye iletilebilmesi için bolus basıncı da aynı oranda artmalıdır. Eğer üreteral basınç mesane içi basıncı geçemezse idrar akımı engellenir. İdrar akımı yeterince engellenirse hidroüreteronefroz meydana gelir. Üreter dilatasyonunu belirleyen, üretere giren ve üreterden çıkan idrar oranına ve üreterin kompliansına bağlıdır. Normal bir üriner sistem çok fazla idrar girişi olursa genişleyebilir (22).

Obstrüksiyonun üreter fonksiyonu üzerine etkisi; obstrüksiyonun derecesine, süresine, enfeksiyonun varlığına ve üretilen idrar miktarına bağlıdır. Biriken idrara bağlı olarak üreter uzunluğu ve çapındaki artış klinik olarak üreter dilatasyonu ve tortiozite olarak kendini gösterir (4). Üreterde idrar biriktikçe üreterin bazal basınçları artar ardından üreterin peristaltik dalgalarında başlangıçta geçici bir frekans ve basınç artışına neden olur, ardından dalgalar daha küçük hale gelir ve üreter peristaltizmi durur. İdrar taşınması biriken idrarın hidrostatik basıncına bağlı hale gelir. Kronik obstrüksiyon peristaltik aktiviteyi oluşturan ve renal pelvis ve kalikslerden kaynaklanan pacemaker aktivitenin koordinasyonunu bozar. Pelvik koordinasyonun bozulması sonucu pelvik boşalma bozulur (4,21,22).

Konjenital üriner obstrüksiyonu idrar drenajını bozar ve eğer kontrol edilmezse gelişmekte olan böbreğin fonksiyonel potansiyelini sınırlar. Fonksiyonel zedelenme aşamalı olur ve yavaş ilerler. Konjenital obstrüksiyonun doğal gelişiminde mekanik kompanzasyonun önemli rolü vardır. Toplayıcı sistemin dilatasyonu rezervuar işlevi görüp kompliansı artırır ve basınç artışına karşı tampon görevi görür (4).

Obstrüksiyona normal yanıt gestasyonel yaşa bağlıdır. Obstrüksiyona yanıt karşı böbreğin varlığından etkilenir. Hamileliğin erken döneminde tek taraflı obstrüksiyon displastik gelişime veya anormal yapılanmaya neden olur. Böbrek yarı boyutuna kadar küçüktür, atrofik değildir fakat büyümesi bozulmuştur. Hamileliğin erken döneminde bilateral obstrüksiyon genellikle geniş, büyümesi hızlanmış, hidronefrozu böbreğe neden olur. Parsiyel obstrüksiyon hidronefrozu birlikte böbreğin büyümesine neden olur ve displastik değişiklikler içermez (2-6).

Distal tübüler fonksiyon yaştan bağımsız olarak obstrüksiyondan etkilenir. Eğer obstrüksiyon düzeltilmesi bir yaştan önce yapılırsa fonksiyonel düzelme meydana gelir. 1-2

yaş arasında yapılırsa fonksiyonlar korunur, iki yaşına kadar yapılmazsa fonksiyonda kötüleşme görülür (2-4).

Obstrüksiyon açıldıktan sonra renal kan akımında geçici bir artma olur ardından obstrüksiyon öncesindeki seviyesine döner. Obstrüksiyon sonrasında kan akımındaki azalma başta intrapelvik basıncı düzeltmeye yöneliktir ancak uzamış gerileme hipoksik atrofiye neden olur (4).

İntrauterin Takip ve Tedavi

Prenatal ultrasonografi çok sensitiftir fakat spesifitesi çok düşüktür. Hidronefroz tanısı konur ancak nedeni hakkında bilgi veremez. Bulgular büyük oranda yapan kişiye bağlı olarak değişebilir (2-4).

Fetal gelişim tek taraflı veya çift taraflı hidronefroz olup olmadığına bağlıdır. Karşı böbrek normal olduğu zaman tek taraflı renal obstrüksiyonlu hastalarda yaşam şansı %100 dür. Vezikoureteral reflü ve nonobstrüktif megaüreterli bebekler masif bilateral hidronefroz fakat normal renal fonksiyon gösterebilirler (3-6). Obstrüksiyon sonucu oluşan bilateral hidronefroz renal fonksiyonlar üzerine etkilidir ve yaşamı tehdit edebilir. Gelişimi etkileyen faktörler; tanı zamanı, eşlik eden anomaliler ve oligohidroamniyoz ile yakından ilişkilidir. Oligohidroamniyoz akciğer gelişimini etkilediği için prognozu kötüleştiren önemli bir faktördür (2-6).

Antenatal ultrasonografide hidronefroz ile beraber oligohidroamniyoz tespit edildiğinde akciğer gelişimi yeterliyse erken doğum planlanmalıdır. Akciğer gelişimi yeterli değilse ve belirgin mesane çıkış obstrüksiyonu varsa ileri inceleme ve intrauterin müdahale planlanır (4,19,20). Normal amniyotik sıvı indeksi saptanan hastalar ayda iki kez yapılan ultrasonografi ile yakından izlenir. İkinci trimesterde bilateral hidronefroz ve oligohidroamniyoz saptanan hastalarda mortalite %90'dır. Bilateral hidronefrozu olan hastalarda obstrüksiyonun giderilmesi ve amniyotik sıvı hacminin tamamlanması ile yenidoğanın prognozu düzeltilebilir (2,3,19,20).

İntrauterin müdahalede ilk amaç üriner sistemin dekompresyonudur. Müdahaledeki esas temel fetüsün idrar akımını düzelterek oligohidroamniyoz ve akciğer hipoplazisi gelişmesinden korumaktır. İntrauterin müdahale için endikasyon oluşturan ultrasonografi bulguları; devam eden bilateral hidronefroz, renal kortekste incelmeye olması, kalın duvarlı

geniş bir mesane olması, mesane boşalımının yetersiz olması ve amniyon sıvısının azalmasıdır (4,19). Fetal idrar örneklemede; idrar sodyumu 100 mEq/L'nin üzerindeyse, idrar kloru 90 mEq/L'nin üzerindeyse, idrar osmolaritesi 210 mmol/L'den yüksekse ve idrarda β_2 mikroglobulin 6 mg/L'nin üzerindeyse veziko-amniyotik şant yapılıdır (19).

Alt üriner sistem obstrüksiyonunda mesaneye yerleştirilen şant sayesinde idrar amniyotik boşluğa geçer ve amniyon sıvısı yeterli miktarda sağlanırken üriner sistemdeki basınç azalarak progresif böbrek hasarlanması durdurulabilir. Bu müdahale için en uygun zaman 17-20. haftalardır (4,19,20).

Doğum Sonrası İzlem

Antenatal hidronefrozu olan bebeklere doğumdan sonra öncelikle ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Abdominal kitle palpe edilebilir (ÜPBO, MKDB,...), palpe edilebilen bir mesanenin varlığı (PUV), ve ek anomalilerin varlığı araştırılmalıdır. Karın duvarındaki kaslarda yetersizlik ve bilateral inmemiş testis varlığında Prune-Belly sendromundan şüphelenilir (1-6). Antenatal hidronefrozu tüm bebekler doğumdan sonra supresyon dozunda antibiyotik profilaksisine alınır. Ardından yapılacak ilk tetkik postnatal olarak ultrasonografinin tekrarlanması ile tanının doğrulanmasıdır. İlk 24-48 saatte bebeklerde göreceli oligüri olduğundan erken yapılan ultrasonografide yanlış negatif sonuç alınabilir. Göreceli oligüri nedeniyle dilate olan toplayıcı sistemler normal olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle ilk ultrasonografik inceleme 3-5. günler arasında yapılmalıdır (1,2,3,4,5,19,20,23).

Yenidoğan hidronefrozu ultrasonografi temel inceleme yöntemidir. Renal parankim, toplayıcı sistemler ve mesane hakkında önemli anatomik bilgiler verir. Ultrasonografi hidroüreteronefroz derecesi hakkında çok değerli bilgiler sağlar. Seri takiplerde güvenle kullanılacak bir yöntemdir (1-6). Ultrasonografi ile renal pelvisin ön-arka plandaki çapı ölçülür 10 mm'den fazla ise hidronefroz ile uyumludur. Aynı zamanda kaliks dilatasyonu, böbrek boyutu, parankim özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi verir. Dolu mesanenin transvers ve longitudinal ölçümleri, mesane duvar kalınlığının ölçülmesi, trigon, mesane boynu ve proksimal üretranın değerlendirilmesi, üreterlerin değerlendirilmesi yapılabilir. Üreter çapı 7 mm'nin üzerindeyse bu bulgu megaüreter ile uyumludur (1-6).

Eğer ilk ultrasonografide renal pelviste dilatasyon saptanmazsa dört hafta sonra ultrasonografi tekrarlanır. Hayatın ilk günlerinde olan geçici oligüri nedeniyle olabilecek

yanlış negatif sonuçlar ayırt edilmiş olur. Tek taraflı hidronefroz varsa, karşı böbrek normale ve yenidoğan asemptomatikse 6-8 hafta sonra ultrasonografi tekrarlanır. Şiddetli bilateral hidronefroz, tek taraflı renal agenezi ve çalışan tek böbrekteki hidronefroz, posterior üreteral valv bulguları varsa böbrek yetmezliğini ayırt etmek için böbrek fonksiyon tetkikleri yapılmalıdır (1-6).

Antenatal olarak tanı konulan ve postnatal olarak ultrasonografi ile doğrulanan hidronefrozlu hastalarda işeme sistoüretrografisi (İSUG) tetkiki yapılmalıdır (1-6). İSUG çekilmesi için mutlak endikasyonlar; şüpheli infravezikal obstruksiyon, bilateral hidronefroz, üreter dilatasyonu, çift toplayıcı sistem, küçük böbrek, anormal kortikal ekojenite varlığı, duvarı kalınlaşmış-dilate mesane varlığı ve piyeloplasti ameliyatı öncesinde VUR ekartasyonudur. İSUG üretradan yerleştirilen kateter veya suprapubik ponksiyon ile yapılabilir. İSUG vezikoüreteral reflünün derecelendirilmesi ve sınıflamasında altın standart olarak kabul edilir (2-4,6).

SFU sınıflamasına göre tek taraflı derece I ve II hidronefrozlu olan hastalarda İSUG sonucunda VUR olmadığı saptanırsa antibiyotik supresyonu durdurulur ve başka bir tetkike gerek yoktur. Hayatın ilk yılı boyunca üç ayda bir ultrasonografi ile kontrol edilir. İSUG sonucunda VUR antibiyotik supresyonuna devam edilir ve Tc^{99m} dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi yapılarak böbrek fonksiyonları değerlendirilir (2-4,6).

Antenatal dönemde hidronefrozlu olan ancak postnatal dönemde hidronefroz gerileyen hastalarda İSUG tetkiki yapılmalıdır. VUR antenatal hidronefrozun sık nedenlerinden birisidir ve postnatal dönemde ultrasonografide dilatasyon görülmeyebilir (2,4).

Antenatal yapılan ultrasonografide bilateral SFU derece III-IV hidronefroz saptanan hastalarda doğumdan sonra acil ultrasonografi yapılmalı ve tanı doğrulanırsa infravezikal obstruksiyonu ayırmak için ilk 24-48 saatte İSUG tetkiki yapılmalıdır. Özellikle erkek bebeklerde PUV varlığı araştırılmalıdır (1-4,19,20).

Diüretik renogram VUR yokluğunda persistan hidronefrozlu olan hastalarda üriner sistem obstrüksiyonunu ayırmakta kullanılır. VUR olsa bile renal pelvis anterio-posterior çapı ultrasonografide 10 mm üzerindeyse ek obstruktif patolojiyi ayırmakta kullanılır (1-6). Diüretik renogram üst sistem dilatasyonunda renal fonksiyon ve drenajı belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Standart metotta (F+20 protokolü) radyoaktif maddenin intravenöz enjeksiyonundan sonra 20. dakikada 3 mg/kg furosemid intravenöz olarak verilir. Radyoaktif madde verildikten sonraki ilk iki-üç dakikada renal parankimal tutulum incelenir. Diüretik renogram renal fonksiyon hakkında da bilgi verir. Diüretik enjekte edildikten sonra radyoaktif

maddenin yarısının böbrekten temizlenmesi için geçen süre T1/2 olarak adlandırılır. T1/2 10 dakikanın altında ise obstrüktif olmayan dilatasyon, 20 dakikanın üzerinde ise obstrüktif dilatasyon tanısı konur. T1/2 10-20 dakika arasında ise obstrüksiyon açısından şüpheli olarak değerlendirilir (1-10).

Yenidoğan döneminde diüretik renogram için en uygun ajan Tc^{99m} merkaptasetil triglisin'dir (MAG3). Proteine bağlanma oranı, renal eksreksiyon oranı çok yüksektir. Renal fonksiyon ve drenaj hakkında Tc^{99m} dietilenpenta asetik asit sintigrafisine (DTPA) göre daha kesin bilgiler verir. Yenidoğanlarda idrar drenajı eğrisi; hastanın hidrasyon durumuna, diüretik dozunun verilme zamanına, renal fonksiyona, renal pelvisin boyutuna, genişleyebilmesine ve mesane dolumuna bağlıdır. Diüretik renogramda zayıf boşalma obstrüksiyonu gösterebildiği gibi renal fonksiyon bozukluğunu, çok genişlemiş renal pelvisi, yetersiz hidrasyon ve diürezi, de gösterebilir (1-5).

Diğer tetkiklerde veya klinik olarak şüpheli durumlarda F-15 prtokolü uygulanabilir. F-15 protokolünde intra venöz yolla furasemid verildikten 15 dakika sonra radyoaktif madde enjekte edilir. Bu yöntemin yararı çok genişlemiş sistemlerde veya yetersiz böbrek fonksiyonunda yalancı pozitif sonuçları engellemesidir (3).

Karşılaştırmalı renal fonksiyon etkilenmiş böbrekteki tubüler fonksiyonları gösteren önemli bir parametredir. Hidronefrozu çocuklarda takip ve tedavinin yönlendirilmesinde kullanılır (1-10).

Azalmış renal fonksiyonu olan ciddi bilateral hidronefrozu hastalarda, çift toplayıcı sistem veya füzyon anomalilerinde sintigrafik yöntemler yeterli bilgi sağlayamayabilir. Bu hastalarda manyetik rezonans ürografi ayrıntılı anatomik ve fonksiyonel bilgi verir (2,3,4).

Primer Obstrüktif Megaüreter

Primer obstrüktif megaüreter yenidoğan ve küçük çocuklarda obstrüktif üropatinin sık bir nedenidir. Erkeklerde kızlardan 4 kat daha fazla görülür. Sol üreterde sağa göre 1,6-4,5 kez daha sıktır. %25 oranında bilateraldir. Bir yaşının altında semptom veren hastalarda bilateral olma oranı daha fazladır. Tek taraflı primer obstrüktif megaüreterde karşı taraf böbreğin olmaması veya displastik olma olasılığı %10-15'dir. Aynı böbrekte üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu görülme sıklığı %13'dür (6,10).

Tanıda en önemli soru ölçümlerde hangi çapta bir üreterin patolojik olduğu ve ileri inceleme gerektirdiğidir. Cussen, hamileliğin 30. haftasından 12 yaşına kadar olan çocuklarda yaptığı çalışmada normal üreter çapının nadiren 5 mm'yi geçtiğini saptamıştır. Pratik uygulamada üreter çapı 7 mm'yi geçiyorsa megaüreter olarak adlandırılır (5,10). Pfister ve Hendren tarafından megaüreter derecelendirilmesi tarif edilmiştir. Derece I; genişleme üreterde sınırlıdır, pelvis ve kaliksler normaldir. Derece II; orta derecede üreter ve kaliks genişlemesi vardır. Derece III; üreter ve kalikslerde belirgin genişleme ve parankimal atrofi vardır. Vezikoüreteral reflüde olduğu gibi megaüreterde de derecelendirme prognoz hakkında kesin bilgi vermez (2,10).

Patolofizyoloji

Primer obstrüktif megaüreterin tipik özellikleri; değişen derecelerde proksimal üreteral dilatasyon, 0,5-4 cm arasında değişen adinamik distal üreter segmenti ve vezikoüreteral reflünün yokluğudur (6). Endoskopik olarak üreter açıklığının pozisyonu ve görünümü normaldir. 1923 yılında Caulk bu hastalık için megalüreter terimini kullanmış ve megakolona benzetmiştir. 1952 yılında Swenson ve ark. Megaüreter ve agangliyonik megakolon arasında benzerlik olabileceğini ve üreteral genişlemenin distal üreterdeki parasempatik ganglionların azalmasına bağlı fonksiyonel obstrüksiyon sonucunda oluşabileceğini savunmuşlardır. Leibowitz ve Bodian bu teorisin geçersiz olduğunu savunarak asıl sorumlu olayın primer muskuler anormallik olduğunu ileri sürmüşlerdir (24,25).

Üreterovezikal bileşkedeki üreterin normal yapısında iç longitudinal ve dış sirküler kas tabakası vardır. İntravezikal üreter primer olarak longitudinal kas tabakasından oluşur. İki kas tabakası arasındaki bağ dokusu sadece çok az miktarda kollajen içerir. İdrar taşınması üreterin muskuler duvarındaki aktif peristaltizm ile olur (6).

Yapılan çalışmalarda kollajen birikiminin artmış olması ortak bir bulgudur. Artmış matriks dokusunun hücreler arası iletimi bozarak fonksiyonel bir obstrüksiyona neden olduğu ileri sürülmüştür. Primer obstrüktif megaüreterde adinamik kısımda kas hücrelerinde segmental değişiklikler vardır. Peristaltik dalgaların iletimini sağlayan iç longitudinal katmanda atrofi, obstrüksiyona neden olan dış sirküler katmanda hipertrofi vardır (12,24,25,27,28).

İCH ilk olarak gastrointestinal sistemde tanımlanmıştır. İnsanların peristaltik organlarında bulunan önemli pacemaker hücrelerdir. İCH'lerinin gastrointestinal sistemdeki lokalizasyonları, morfolojileri, yapısal özellikleri ve fizyolojik fonksiyonları çok iyi tariflenmiştir (13-17). Bu hücrelerin aplazisi, hipoplazisi veya displazisi peristaltik disfonksiyon ile yakından ilişkilidir. İCH'leri elektriksel yavaş dalgalar üretmektedir. Bu elektriksel yavaş dalgalar düz kas kontraktıl aktivitesini tayin eder, bu dalgaların yokluğunda peristaltik aktivitede yavaşlama veya inhibisyon görülür. İCH nin asıl amacı koordineli peristaltizm için ritmik potansiyeller üretmektir. Pacemaker olarak İCH'leri görevlerini düz kaslara düzenli kontraksiyon sağlamaları için sinyal göndererek ve aynı zamanda sinir uyarılarının düz kaslara iletiminde aracılık yaparak sağlar (13-17). Distal üreterdeki 0,5-4 cm'lik aperistaltik segmentin varlığı için değişik teoriler vardır (6). İnsan üriner sisteminde İCH'leri ilk olarak 2003 yılında Solari ve ark tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada konjenital üreteropelvik bileşke obstruksiyonlarında İCH lerinin sayısının azaldığını veya bulunmadığını göstermişlerdir. İCH'lerinin üreter peristaltizminde gastrointestinal sistemdekine benzer şekilde önemli bir rolleri olduğunu ve bu hücrelerin azalmış olmasının hastalığın etiolojisinde rol oynadığını savunmuşlardır (13). Benzer şekilde primer obstruktif megaüreterin etiolojisinde de İCH'lerdeki azalma rol oynayabilir.

Klinik :

Antenatal ultrasonografinin yaygınlaşması ile vakaların yaklaşık yarısına prenatal dönemde yapılan ultrasonografi ile tanı konmaktadır. Bu hastalara doğumdan hemen sonra gerekli tetkik ve tedavilerin yapılması nedeniyle semptomlar geliştikten sonra tanı konma oranı önceki yıllara göre azalmıştır. Daha büyük çocuklarda en sık semptom üriner sistem enfeksiyonudur. Ateş ve karın ağrısına da sık rastlanılır. Mikroskobik hematüri olabilir ve idrar yolu enfeksiyonu yokken de görülebilir. Tahminen üretrik distansiyona bağlı olarak mukozal damarlardaki yırtılma sonucunda meydana gelir. İdrar stazına bağlı taşlar oluşabilir. Böbrek yetmezliği gelişmesi nadir bir durumdur (2-10).

Sınıflama:

Megaüreter için birçok sınıflama yapılmıştır, ancak klinisyenler en basit ve en kullanışlı olanını tercih etmektedirler. Smith ve ark. tarafından yapılan uluslararası sınıflamada megaüreteri obstrüktif, reflüye bağlı ve nonobstrüktif/nonrefluxing olarak sınıflandırılmıştır. Alt grup olarak ikiye ayırmışlardır; primer ve sekonder. Primer obstrüktif megaüreter intrinsik üreteral obstrüksiyona bağlıdır, sekonder obstrüktif megaüreter infravezikal obstrüksiyona (örn; PUV) veya dışardan basıya veya nörojen mesaneye bağlı meydana gelir (24). Reflüye bağlı megaüreterde tek anomali VUR'dur. Nonobstrüktif/nonreflüx megaüreterde primer neden idiopatik üreter dilatasyonudur, sekonder neden poliüri veya idraryolu enfeksiyonu olabilir (1-10).

Tanı:

Geçmiş yıllarda megaüreterli hastaların büyük çoğunluğuna semptomlar ortaya çıktıktan sonra yapılan tetkiklerle tanı konuyordu. Son yıllarda gebelik süresince yapılan antenetal ultrasonografinin yaygınlaşmasından sonra üriner sistemin birçok asemptomatik anomalilerine tanı konmaya başlanmıştır. Primer obstrüktif megaüreterde tanı ultrasonografide genişlemiş üreter (7 mm'nin üzerinde) ve renal pelvis, değişik derecelerde parankimal atrofi ve İSUG'da reflünün olmaması ile konur (1-6).

Anatomik olarak patoloji belirlendikten sonra yapılacak işlem tedavinin planlanmasında yardımcı olacak, böbreğin fonksiyonunu belirleyen çalışmaların yapılmasıdır. Tc^{99m} DTPA suda çözülen maddeler gibi glomerüler filtrasyon ile temizlenir. Glomerüler filtrasyon oranını tahmin etmekte çok faydalıdır ancak yenidoğanlarda yanlış sonuçlar verebilir (1-6).

Obstrüktif dilatasyonu non-obstrüktif dilatasyondan ayırmak oldukça zordur. Bunun için kullanılan yöntemlerden birisi; ultrasonografi ile dilatasyon saptandıktan sonra intravenöz 0,3 mg/kg veya oral 20-40 mg furasemid uygulanır ve 60-90 dakika sonra ultrasonografi tekrarlanır. Dilatasyonda artış varsa obstrüksiyon lehinedir ve diüretik renografi ile doğrulanmalıdır (4).

Whitaker testi obstrüktif dilatasyonu non-obstrüktif dilatasyondan ayırmada kullanılan invaziv bir yöntemdir. 1973 yılında Whitaker tarafından tarif edilmiştir. Hidronefrotik böbreklerin birçoğunda sıvı verildiği zaman intrapelvik basınç ancak obstrüksiyon varsa artar. Normal bir üreter 10 ml/dakika hızında sıvı perfüzyonunu belirgin bir intrapelvik basınç artışı olmadan tolere edebilir. Bunun aksine obstrükte böbreklerde sıvı infüzyonu sırasında fizyolojik olmayan basınçlara ulaşır. Bu test için mesane ve renal pelvis kateterize edilmelidir (4). Renal pelvise 10 ml/dakika hızında sıvı verilirken mesane ve renal pelvis arasındaki basınç farkı 15 cm H₂O'yu geçmez. Eğer obstrüksiyon varsa basınç farkı 22 cm H₂O'dan fazladır. Basınç farkı 16-21 cm H₂O olan hastalarda şüpheli obstrüksiyondan söz edilir. Whitaker testi sıvının içerisine opak madde verilerek floroskopi eşliğinde yapılabilir ve çok değerli anatomik bilgiler sağlar. İnvaziv olduğu için kullanımı sınırlıdır (1,4,5,6).

Tedavi

Primer obstrüktif megaüreterli yenidoğanların tedavisi tartışmalıdır (6). Antenatal ultrasonografinin yaygınlaşması ile belkide hiç tanı konamayacak olan doğumsal anomalilere tanı konmaya başlanmıştır. Bazı yayınlarda erken cerrahi tedavi önerilmektedir. Erken cerrahinin asıl amacı böbreğin zedelenmesini engellemektir. Ancak yenidoğan döneminde dilate üreterin özellikle küçük mesane içerisine reimplantasyonunun komplikasyon oranları çok yüksektir. Bu nedenle son yıllarda non operatif izlem yaygınlaşmaktadır (6).

Tek taraflı hidronefrozu olan yenidoğanlarda non-operatif izlem için gerekli şartlar; çocuk asemptomatik olmalıdır ve hiç ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirmemiş olmalıdır, tekrarlayan ultrasonografide hidronefroz stabil kalmalıdır veya gerilemelidir, kontrol diüretik renogramlarda renal fonksiyon stabil kalmalıdır veya artmalıdır. Konservatif tedavi Ransley ve Koff tarafından uygulanmıştır ve hayatın ilk yılı boyunca tekrarlayan ultrasonografi ve diüretik renogram ile takip gerektirir (2-10).

Ameliyat ile tedavi endikasyonları; diüretik renogramda düşük fonksiyon olması (%40'ın altında), tekrarlayan ultrasonlarda hidronefroza artış olması, diüretik renogramda böbrek fonksiyonlarında ilerleyici kötüleşme olması (%5'ten fazla), ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi veya semptomların ortaya çıkması, tek taraflı çok büyük hidronefroz olması (50 mm üzerine), sağlam böbrekte belirgin hidronefroz olması, bilateral belirgin

hidronefroz olmasıdır (30 mm üzerinde). Ameliyat için kontraendikasyonlar ağırlı flank kitle olması ve akut enfeksiyon varlığıdır (4,5,6,8,10).

Primer obstruktif megaiüreterde geleneksel ameliyat yaklaşımı distal üreterin eksizyonu, üreterin daraltılması ve mesaneye reimplantasyonudur. Yenidoğanlarda ameliyatın komplikasyon oranları çok yüksektir. Ameliyattan sonra en sık görülen komplikasyon üreter alt ucunda darlık gelişmesidir (6,23).

GEREC ve YÖNTEM

Primer obstrüktif megaüreter nedeni ile ameliyat edilen 8 erkek ve 3 kız hastadan oluşan 11 hastanın üreterovezikal bileşkeleri çalışma grubu preparatlarını oluşturdu. Hastaların yaşları ortalama 46,2 ay (2 ay-140 ay) olarak bulundu. Kontrol grubu olarak üriner sistem hastalığı dışında başka nedenlerden dolayı ölmüş çocukların üreterovezikal bileşkeleri Adli Tıp Kurumundan izin alınarak otopsi sırasında örneklendi. Kontrol gurubunda yaşları ortalama 42,7 ay (1 ay-168 ay) olan 5 erkek 2 kız olan toplam 7 çocuk çalışmaya dahil edildi. Fetal örnek olarak Patoloji Anabilim Dalı'na abortus nedeni ile gelmiş 4 fetusun üreterovezikal bileşkesi örneklendi. Fetüsler ortalama 28,2 haftalıktı (20 hafta-38 hafta).

Kontrol gurubundaki çocukların makroskopik olarak renal patolojileri yoktu. Üreter çapları 7 mm'den dardı. Mesaneleri açılarak üreterleri 6 F kateter ile kateterize edildi, kateterin rahat olarak geçtiği ve üreterovezikal bileşkenin dar olmadığı izlendi.

Fetüslerde makroskopik olarak gross renal patoloji izlenmedi.

Hastaların tanıları ultrasonografi, İSUG, MAG3 kullanılarak konuldu. Tanı konulduktan sonra tüm hastalara antibiyotik profilaksisi başlandı. Takibinde idrar yolu enfeksiyonu geçiren, diüretik renogramda böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olan hastalar ameliyat edildi. Ameliyat tekniği olarak distal üreterin eksizyonu, genişlemiş üreterin daraltılması ve Cohen yöntemi ile üretereneosistostomi uygulandı.

İmmunohistokimyasal Boyama

Makroskopik olarak çalışma gurubundaki üreterlerin dar olan distal uçları, kontrol gurubunda ve fetüslerde intramural üreter parçasını içerecek şekilde üreterovezikal bileşkeleri alındı.

Formolde tespit edilmiş parafine gömülmüş dokulardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. C-kit (CD 117) proteinini eksprese eden hücreleri göstermek için immunoperoksidaz boyama yapıldı. Bu amaçla kesitler deparafinize edildikten sonra, primer antikor (dilüsyon 1:40, Novacastra, Newcastle, UK) ile muamele öncesi, antijeni açığa çıkarmak için mikrodalga içersinde sitrat tampon ile kaynatıldı. Daha sonra peroksidaz işaretili sekonder antikor (Neomarkers, Fremont, CA, USA) ve kromajen madde uygulanarak, pozitif

boyama için kahverengi renk elde edildi. Kesitler dehidrate edildikten sonra hematoksilin ile kontur boyama yapıldı. Ardından kesitler mikroskopik inceleme için hazır hale getirildi.

Mikroskopik Deęerlendirme

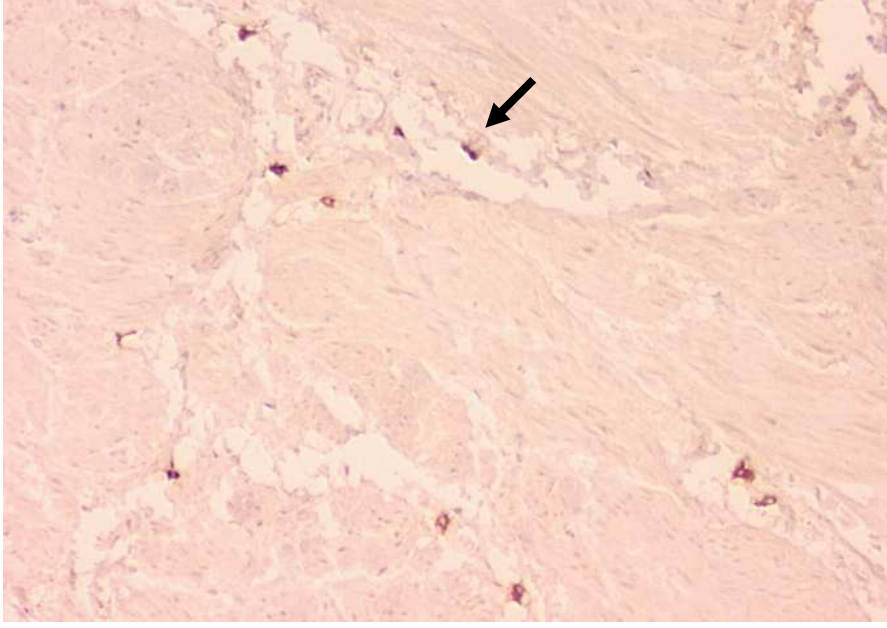
Mikroskopik kesitler X100 objektif (Nikon Echipse, Tokyo, Japonya) kullanılarak rastgele on alan seçildi. İCH ve mast hücreleri ayrı ayrı değerlendirildi. Her alandaki İCH sayıldı ve bu sayıların ortalamaları alındı. İCH fuziform hücre yapısı, ince bir sitoplazma, geniş oval bir nucleus ve iki dentritik uzantı ile muskuler tabakada yer alıyordu. Mast hücreleri yuvarlak santral nükleuslu, submukoza, muskularis mukoza ve mukoza yerleşimliydi.

Gurupların istatistiksel karşılaştırılmasında ANOVA kullanıldı. İkincil karşılaştırmalarda Tukey'in testi kullanıldı. $P < 0.001$ istatistiksel olarak anlamlı fark olarak kabul edildi.

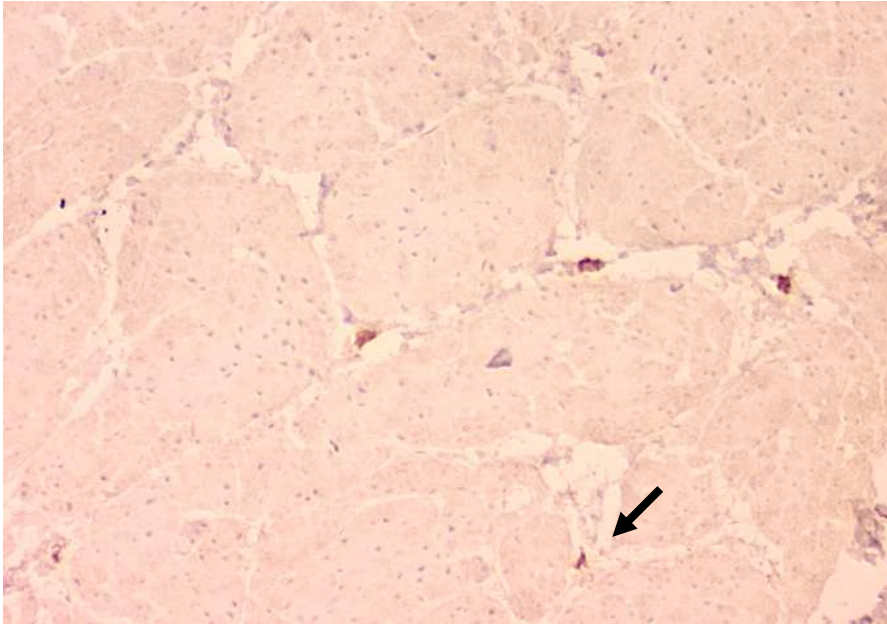
BULGULAR

İmmunohistokimyasal yöntemle yapılan boyamada tüm guruplarda c-kit pozitif boyanan iki hücre gurubu tespit edildi. İCH'leri kas tabakasının arasında yerleşmiş fuziform hücre yapısı, ince sitoplazma, geniş oval bir nükleus ve iki dentritik uzantıya sahipti (Şekil 1-3). Mast hücreleri mukoza ve submukozada yerleşmiş santral yuvarlak nükleusa sahip hücrelerdi (Şekil 4)

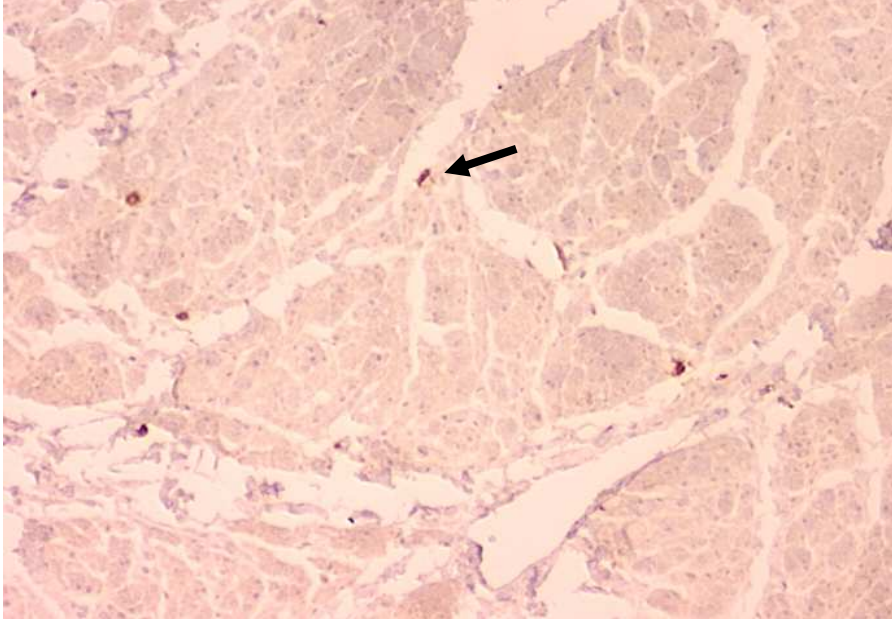
Kontrol gurubunda İCH'leri ortalama $5,76 \pm 2,99$, primer obstruktif megaüreter gurubunda $1,75 \pm 1,14$, fetüs gurubunda $1,08 \pm 0,79$ olarak sayıldı. Primer obstruktif megaüreter gurubu ve fetüs gurubu İCH'lerikontrol gurubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış olarak saptandı ($p < 0.001$).



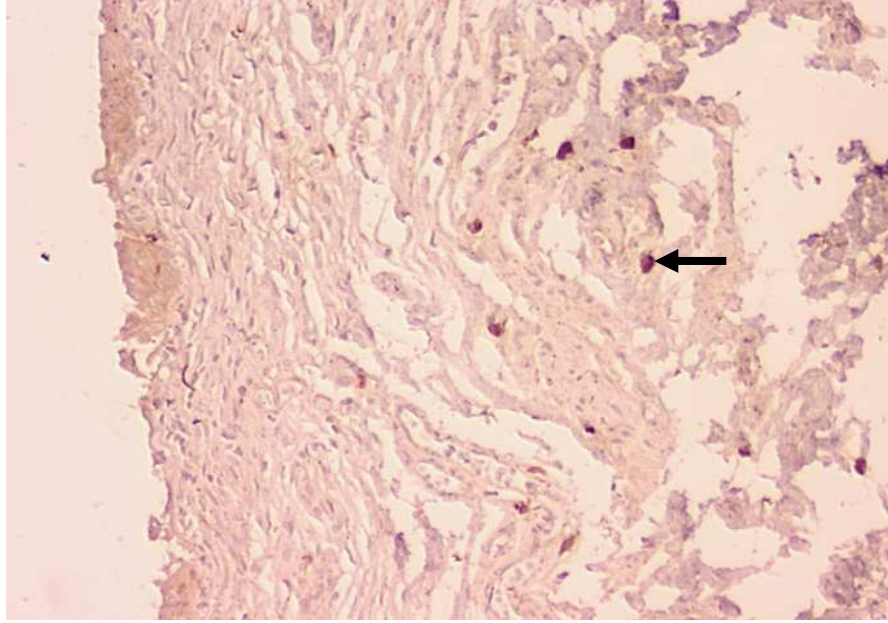
ŞEKİL 1: Kontrol gurubunda c-kit pozitif Cajal hücrelerinin görünümü (c-kit, orijinal büyütme x 100). İCH kontrol gurubunda kas tabakasında kas lifleri arasında çok sayıda bulunuyor. İCH hücre yapısı fuziform, ince sitoplazma, geniş oval bir nükleus ve iki dentritik uzantıdan oluşmaktadır (ok).



ŞEKİL 2: Hasta gurubunda c-kit pozitif Cajal hücrelerinin görünümü (c-kit, orijinal büyütme x 100). Hsta gurubunda kas tabakasında İCH sayısı azalmış (ok).



ŞEKİL 3: Fetüslerde c-kit pozitif Cajal hücrelerinin görünümü (c-kit, orijinal büyütme x 100). İCH fetüs gurubunda kas tabakası arasında az sayıda izlenmekte (ok).



ŞEKİL 4: C-kit pozitif mast hücrelerinin görünümü (c-kit, orijinal büyütme x 100). Mast hücreleri tüm guruplarda mukoza ve submukozada yerleşmiş santral yuvarlak nükleusa sahip olarak izlenmekte (ok).

TARTIŞMA

Megaüreterin histolojik yapısını elektron mikroskobu ile ilk olarak Noteley çalışmıştır. Düz kas liflerinin geniş kollajen lifleri ile ayrıldığını tarif etmiştir. Aynı zamanda submukozada da kollajen birikimi saptamıştır. Bu kollajen birikiminin renal pelvisin intravezikal üretere kadar tüm üreter boyunca izlendiğini belirtmiştir (23). Hana ve ark. elektron mikroskobisi kullanarak kas hücrelerinin etrafında ve arasında ve lamina propriada kollajen birikimi saptamışlardır (24). Artmış olan bağ dokusunun diürez sırasında etkilenmiş kısmın genişlemesini engelleyerek obstrüksiyona neden olduğunu savunmuşlardır (23,24,25). Gosling ve Dixon 6 primer obstrüktif megaüreterin dar segmentini ve genişlemiş segmentini ışık ve elektron mikroskobisi kullanarak çalışmışlardır. Genişlemiş segmentte lamina propriada ve kas tabakasında artmış kollajen saptarken dar segmentte kollajen miktarının normal olduğunu bildirmişlerdir. ÜPBO ve primer obstrüktif megaüreterli hastalarda yaptıkları bu çalışmada yapısal ve histokimyasal değişikliklerin birbirine benzer olduğunu ve sonuç olarak bu iki hastalığın altta yatan nedeninin aynı olduğu ancak üreterin farklı yerlerini etkilediği kanısına varmışlardır (12). Artmış kollajen birikiminin dilate üreterde ve böbrek pelvisinde bulunduğunu ancak dar segmentte aniden kesildiğini belirtmişlerdir. Dilate olmayan üreterin yapısal özelliklerini normal üreter ile karşılaştırdıklarında birbirinden ayırt edilemez özellikler içerdiklerini tespit etmişlerdir. Primer obstrüktif megaüreterde düz kas hücreleri arasındaki yakın bağlantılarda hiçbir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bu hastalığı açıklayacak iki hipotez üretilebileceğini savunmuşlardır. İlk olarak böbrek pelvisi ve düz kas hücrelerinde primer anomali sonucunda bağ dokusu üretilmesi diğeri ise üreter duvarındaki ve böbrek pelvisindeki bu değişikliklerin dilatasyona sekonder olduğunu ve obstrüksiyonun nedeninin henüz belli olmadığıdır (12).

Primer obstrüktif megaüreterde ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında etiyojijiyi aydınlatmak üzere yapılmış olan çalışmalarda üreter duvarındaki kas tabakası arasındaki bağ dokusu artışı konusunda görüş ayrılığı vardır. Bunun nedeninin örneklerin uzunluğunun ve alındığı yerlerin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (11). Lee ve ark. primer obstrüktif megaüreterli hastalarda mesanenin hemen dışındaki dilate segment üzerine yaptıkları çalışmada düz kas-kollajen oranını normal üreterler ile aynı bulmuşlardır (11). Son yıllarda elektron mikroskobisi ile yapılan çalışmaların sonucuna göre primer obstrüktif megaüreterde dar segmentte ve dar segmentin altındaki üreterde kollajen ve elastin miktarı ve dağılımı normal üreterle aynı özellikleri içerdiği gösterilmiştir. Genişlemiş

üreterdeki kollajen ve elastin kas lifleri arasında ve lamina propriada belirgin artış gösterir. Sonuç olarak bu artış kollajen ve elastinin obstrüksiyona sekonder olarak üreter duvarındaki düz kaslardan salgılandığı düşünülmektedir (11,12,14). Primer obstrüktif megaüreterde etiyoloji halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

İnsanların üst üriner parçalarındaki normal mekanik aktiviteler invitro yapılan çalışmalar ile incelenmiştir. Sonuç olarak insanların böbrek parankiminde yerleşen minör kalikslerdeki pacemaker hücrelerden peristaltik dalgalar üretilmektedir. Toplayıcı sistemin bu kısmında spontan fazik kontraksiyonlar dakikada 7-8 ile en yüksektir. Böbrek pelvisine ait kas striplerinde düşük fazik kontraksiyonlar gösterilmiştir. Üst üretere ait kas striplerinde spontan kontraksiyonlar yok veya en fazla dakikada bir olarak gösterilmiştir. Bu spontan kontraksiyonlar arasındaki gradient farkı minör kalikslerdeki pacemaker hücrelerden üretilen peristaltik dalgaların iletilmesi için olduğu düşünülmüştür (21,26). Üreterdeki kas hücreleri arasında diğer organlardakine benzer şekilde yakın ilişkiler olduğu ve bir hücreden diğerine elektrik aktivitesinin iletildiği gösterilmiştir. Peristaltizm böbrek pelvisi idrarla dolduğu zaman başlar üreteropelvik segmentte başlar ve buradan köken alan elektriksel aktivite yakın ilişkiler sayesinde hücreden hücreye geçerek üreterik peristaltizmin koordineli dalgalarını oluşturur (21,25,26). Notley elektron mikroskopisi ile yaptığı çalışmada artmış kollajen birikimine rağmen üreterin dar kısmında kas hücreleri ve damarlarında normal anatomik innervasyon olduğunu ve kas hücreleri arasındaki yakın ilişkilerin bozulmadığını göstermiştir (25).

İCH ilk olarak gastrointestinal sistemde tanımlanmıştır. İnsanların peristaltik organlarında önemli pacemaker hücrelerdir. İCH'lerinin yüzeyinde tirozin kinaz c-kit reseptörleri spesifik olarak üretilmektedir. Bu reseptörler İCH'nin proto-onkogen c-kit antikorlarla boyanarak tanınmasını sağlar. Bu hücrelerin aplazisi, hipoplazisi veya displazisi peristaltik disfonksiyon ile yakından ilişkilidir. İCH'leri elektriksel yavaş dalgalar üretmektedir. Bu elektriksel yavaş dalgalar düz kas kontraktıl aktivitesini tayin eder, bu dalgaların yokluğunda peristaltik aktivitede yavaşlama veya inhibisyon görülür. Gastrointestinal sistemde hipertrofik pilor stenozu, Hirshsprung hastalığı, intestinal pseudoobstrüksiyon ve yavaş geçişli konstipasyon gibi peristaltizm sorunları ile birlikte giden değişik gastrointestinal sistem hastalıklarında İCH'lerinin yokluğu yada azaldığı gösterilmiştir (13-16).

Nitrik oksit sinyal yolu gastrointestinal sistemde nöromuskuler iletide nonadrenerjik-nonkolinerjik inhibitör bir yoldur. Gastrointestinal sistemde düz kasların gevşemesinde rol alan primer nörotransmitterdir (29). Nitrejik sinyallerin gastrointestinal sistemde düz kaslara

iletim mekanizması henüz tam olarak açık değildir. Morfolojik çalışmalar nitrik oksit bağımlı inhibitör sinyallerin iletiminde İCH'lerinin rol aldığını düşündürmektedir. Nöronlardan kaynaklanan nitrik oksit İCH'lerinde cGMP ve Ca artışına neden olarak düz kasların gevşemesini sağlar (29-32).

İCH'leri gastrointestinal sistemde düz kas hücreleri ve enterik sinir uçları ile yakın anatomik ilişki içindedirler. İCH'leri ve düz kas hücreleri arasında Gap-junctionlar vardır. Gap-junctionlar iyonları ve 900 daltondan küçük molekülleri geçirirler. Bunlar sayesinde İCH'leri nörotransmitterleri ve pacemaker iletileri geçirebilirler. Gap-junctionlarda en az 16 protein yapılmaktadır. En sık salgılanan protein Conneksin 43'dür. Conneksin izoformlarının değişen salınımı İCH'lerinin gelişimi ve fonksiyonunda önemli olabilir (14,33).

Eski literatürlerde İCH'lerinin kökeninin tartışmalı olduğu belirtilmiştir. Cajal İCH'lerinin metilen mavisi ve gümüş kromat ile boyanan bir çeşit primitif nöron tipi olduğunu savunmuştur ancak Taxi ışık ve elektron mikroskopisi kullanarak İCH'lerini nöronlardan, makrofajlardan ve shwann hücrelerinden ayırmıştır. Faussonne-Pellegrini ve ark. İCH'lerinin morfolojik özelliklerini; bazal lamina içermeleri, düz olmayan endoplazmik retikulum az miktarda içermeleri buna karşın çok sayıda düz endoplazmik retikulum içermeleri, düz kas hücrelerinde bulunan miyoflamanlardan içermeleri olarak tariflemişlerdir. İCH'leri ve düz kas hücreleri arasında hücreler arası bağlantılar olması ve sinir uçları ile yakın bağlantıları olması nedeniyle bu hücrelerin sinir veya bağ dokusundan köken alamayacaklarını düz kaslardan özelleştiklerini savunmuşlardır. Son çalışmalar İCH'lerinin nöral krestten gelişmediğini sonuç olarak özelleşmiş sinir veya glial hücre olmadıklarını göstermiştir. İCH'lerinin düz kaslarla ortak öncüllerden meydana geldiği savunulmaktadır. C-kit salgılayan mezenkimal prekürsörlerden Kit yolu stimülasyonuna maruz kalan hücrelerin İCH'lerine, maruz kalmayanların düz kas hücrelerine geliştiği savunulmaktadır (33).

Literatürde hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistemde doğumdan bir hafta önce İCH'lerinin olduğu gösterilmiştir. Fizyolojik çalışmalar sonucunda mide ve proksimal ince barsaktaki İCH'lerinin doğumdan önce fonksiyonel olduğu, distal ince barsak ve kolondakilerin doğumdan birkaç gün sonra fonksiyonel hale geldiği gösterilmiştir (33-35).

McKloskey ve Gurney 2002 yılında ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada üriner sistemde ilk kez İCH'lerini göstermişlerdir (17). İnsan üriner sisteminde İCH'leri ilk olarak 2003 yılında Solari ve ark tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada üriner sistemdeki İCH'lerinin gastrointestinal sistemdekilere benzer olarak fuziform hücre yapısı, ince bir sitoplazma, geniş oval bir nucleus ve iki dentritik uzantı içerdiği gözlenmiştir Bu

çalışmada konjenital üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında İCH'lerinin sayısının azaldığını veya bulunmadığını göstermişlerdir. (13).

Biz çalışmamızda primer obstrüktif megaüreterli hastalarda, sağlıklı çocuklarda ve fetüslerde İCH'lerinin üreterovezikal bileşkede bulunduğunu immunohistokimyasal yöntemle gösterdik. Bu hücreler intestinal sistemde ve üreterlerde tarif edilenler ile karşılaştırıldığında aynı morfolojik özellikleri taşımaktaydı. Primer obstrüktif megaüreteri olan hastalarda üreterin dar kısmından alınan örneklerde İCH sayısı normal üreterlerle karşılaştırıldığında azdı veya yoktu. İCH'lerinin az olması veya olmaması üreterin bu kısmında peristaltik aktivitenin yavaşlaması veya inhibisyonuna neden olabilir. Aynı zamanda nitrejik yolla İCH aracılığıyla düz kaslara iletilen inhibitör uyarıların iletilmesi aksayarak üreterin distal ucunda relaksasyon kusuruna neden olabilir. Sonuç olarak üreterin bu kısmında peristaltik dalga geçişi olmaz ve düz kasların gevşemesi gerçekleşmediğinden fonksiyonel bir obstrüksiyona neden olabilir.

Primer obstrüktif megaüreterin etiolojisinde İCH'lerin yokluğu yada azlığının etken olabileceği düşünüldüğünde daha önceki çalışmalarda genişlemiş segmentte gösterilen elastin ve kollajen artışının obstrüksiyona sekonder olduğu düşünülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda primer obstrüktif megaüreterde dar segmentte elastin ve kollajen dağılımının normal üreterlerden farklı olmadığını gösterilmesi bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

Normal üreterler ile karşılaştırıldığında gestasyonel yaşı ortalama 28,2 hafta olan fetüslerin üreterovezikal bileşkelerindeki İCH sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İnsan fetüslerinde üreterovezikal bileşkedeki İCH'leri inceleyen bir çalışma yoktur. Bu nedenle İCH'lerin gestasyonel yaşa göre üreterovezikal bileşkedeki dağılımı bilinmemektedir. Fetüslerdeki verilerimiz sınırlı olmakla beraber bulgularımız fetüslerde oluşan geçici üreter dilatasyonunun İCH'lerinin fetüslerdeki maturasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak değişik yaşlarda daha çok fetüslerde çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

SONUC

Son yıllarda antenatal ultrasonografinin yaygınlaşması ile renal anomalilere intrauterin tanı konulma insidansı artmıştır (1,2). Hidronefroza neden olan durumlar sıklık sırasına göre; geçici hidronefroz, ÜPBO, VUR, primer obstrüktif megaüreter, üreterosel, üst sistem hidronefrozu ile beraber çift toplayıcı sistem, posterior üreteral valv, MKDB ve Prune-Belly sendromu'dur (1-6). Normal fetüs böbreği gestasyonun 17-19. haftalarında ultrasonografi ile görünür hale gelir. 24. gestasyonel haftadan sonra renal pelvisteki dilatasyon klinik olarak ölçülebilir hale gelir (4).

Primer obstrüktif megaüreterde özellikle dilate parçada kollajen ve elastini içeren konnektif doku elemanları artmıştır (11). Son yıllarda elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmaların sonucuna göre primer obstrüktif megaüreterde dar segmentte ve dar segmentin altındaki üreterde kollajen ve elastin miktarı ve dağılımı normal üreterle aynı özellikleri içerdiği gösterilmiştir. Genişlemiş üreterdeki kollajen ve elastin kas lifleri arasında ve lamina propriada belirgin artış gösterir. Sonuç olarak bu artış kollajen ve elastinin obstrüksiyona sekonder olarak üreter duvarındaki düz kaslardan üretildiği düşünülmektedir (11,12,14). Ancak primer obstrüktif megaüreterde etioloji halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

İntersisyel Cajal hücreleri (İCH) ilk olarak gastrointestinal sistemde tanımlanmıştır. İnsanların peristaltik organlarında önemli pacemaker hücrelerdir. İCH'lerinin yüzeyinde tirozin kinaz c-kit reseptörleri spesifik olarak üretilmektedir. Bu reseptörler İCH'nin proto-onkogen c-kit antikorlarla boyanarak tanınmasını sağlar (13-16). İnsan üriner sisteminde İCH'leri ilk olarak 2003 yılında Solari ve ark tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada konjenital üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında İCH'lerinin sayısının azaldığını veya bulunmadığını göstermişlerdir. (13).

Çalışmamızda primer obstrüktif megaüreteri olan hastalarda üreterin dar kısmından alınan örneklerde İCH sayısı normal üreterlerle karşılaştırıldığında azdı veya yoktu. İCH'lerinin az olması veya olmaması üreterin bu kısmında peristaltik aktivitenin yavaşlaması veya inhibisyonuna neden olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda nitrejik yolla İCH aracılığıyla düz kaslara iletilen inhibitör uyarıların iletilmesi aksayabilir. Sonuç olarak üreterin bu kısmında peristaltik dalga geçişi olmayıp ve düz kasların gevşemesi gerçekleşmediğinden fonksiyonel bir obstrüksiyona neden olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

- 1- Ebel KD: Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. *Pediatr Radiol.* 1998;28:630-635
- 2- Woodward M, Frank D: Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU International.* 2002;89:149-156
- 3- Riccabona M. Assessment and management of newborn hydronephrosis. *World J Urol.* 2004;22:73-78
- 4- Hemat RAS: Prenatal hydronephrosis. *Principles of Modern Urology.* 2003;510-516
- 5- Wilcox D, Mouriquand P: Management of megaureter in children. *Eur Urol.* 1998;34:73-78
- 6- Shokeir AA, Nijman RJM: Primary megaureter: current trends in diagnosis and treatment. *BJU International* 2000; 86: 861-868
- 7- Csaicsich D, Greenbaum LA, Aufricht C: Upper urinary tract: when is obstruction obstruction? *Curr Opin Urol.* 2004;14:213-217
- 8- Belloli G, Campobasso P, Capellari F, Mercurella A: Management of primary non-refluxing upper urinary tract dilation: an analysis of pediatric patients. *Pediatr Surg Int.* 1993;8:229-235
- 9- Dixon JS, Jen PYP, Yeung CK, Gosling JA: The vesico-ureteric junction in three cases of primary obstructive megaureter associated with ectopic ureteric insertion. *Br J Urol.* 1998; 81: 580-584
- 10- Kass EJ: Megaureter, in Kelalis PP, King LR, Belman AB (eds); *Clinical Pediatric Urology.* Philadelphia, Pennsylvania, USA, W.B. Saunders Company, 1992;pp 781-821
- 11- Lee BR, Partin EW, Ebstein JI, Quinlan DM, et al: A quantitative histological analysis of the dilated ureter of childhood. *J Urol.* 1992; 148: 1482-1486
- 12- 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
- 13- Solari V, Piotrowska AP, Puri P: Altered expression of interstitial cells of cajal in congenital ureteropelvic junction obstructin. *J Urol.* 2003; 170: 2420-2422
- 14- Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Fritsch H, et al: Loss of interstitial cells of cajal and gap junction protein connexin 43 at the vezikoureteral junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2005; 174: 1981-1986

- 15- Salmhofer H, Neuhuber WL, Ruth P, Huber A, et al: Pivotal role of the interstitial cells of cajal in the nitric oxide signaling pathway of rat small intestine. *Cell Tissue Res.* 2001; 305: 331-340
- 16- Metzger R, Schuster T, Till H, Stehr M, et al: Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J Urol.* 2004;172:769-772
- 17- McCloskey K, Gurney AM: Kit positive cells in the guinea pig bladder. *J Urol.* 2002;168:832-836
- 18- Gonzales ET: Anomalies of the Renal Pelvis and Ureter, in Kelalis PP, King LR, Belman AB (eds); *Clinical Pediatric Urology.* Philadelphia, Pennsylvania, USA, W.B. Saunders Company, 1992;pp 781-821
- 19- Carr MC: Prenatal management of urogenital disorders. *Urol Clin N Am.* 2004;31:389-397
- 20- Nakai H, Asanuma H, Shishido S, Kitahara S, et al: Changing concepts in urological management of the congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT. *Pediatr Int.* 2003;45:634-641
- 21- Santicioli P, Magi CA: Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. *Pharmacological Reviews* 1998; 50: 683-721
- 22- Weiss RM: Obstructive Uropathy, in Kelalis PP, King LR, Belman AB (eds); *Clinical Pediatric Urology.* Philadelphia, Pennsylvania, USA, W.B. Saunders Company, 1992;pp 781-821
- 23- Baskin LS, Zderic SA, Snyder HM, Duckett JW: Primary dilated megaureter: long-term followup. *J Urol.* 1994; 152: 618-621
- 24- Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M: Ureteral structure and ultrastructure part III the congenitally dilated ureter (megaureter). *J Urol.* 1977; 117: 24-27
- 25- Notley RG: Electron microscopy of the primary obstructive megaureter. *Br J Urol.* 1972; 44: 229-234
- 26- Hertle L, Nawrath H: In vitro studies on human primary obstructed megaureters. *J Urol.* 1985; 133: 884-887
- 27- Escala JM, Keating MA, Boyd G, Pierce A, et al: Development of elastic fibers in the upper urinary tract. *J Urol.* 1989; 141: 969-973.
- 28- Nicotina PA, Romeo C, Arena F, Romeo G: Segmental up-regulation of transforming growth factor-beta in the pathogenesis of primary megaureter. An immunocytochemical study. *Br J Urol.* 1997; 80: 946-949

- 29- Vannucchi MG, Corsani L, Bani D, Pellegrini MSF: Myenteric neurons and interstitial cells of cajal of mause colon express several nitric oxide synthase isoforms. *Neurosci Lett.* 2002; 326: 191-195
- 30- Vales PG, Pascual L, Manucha W, Carrizo L: Role of endogenous nitric oxide in unilateral ureteropelvic junction obstruction in children. *Kidney Int.* 2003;63:1104-1115
- 31- Knerr I, Dittrich K, Miller J, Kummer W, et al: Alteration of neuronal and endothelial nitric oxide synthase and neuropeptide Y in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Urol. Res.* 2001; 29; 134-140
- 32- Zhou Y, Takahashi G, Yonamine K: Down-regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rat with congenital hydronephrosis. *Int J Urol.* 2003; 10: 536-543
- 33- Sanders KM, Ördög T, Torihashi S, Ward SM: Development and plasticity of interstitial cells of cajal. *Neurogastroenterol. Mot.* 1999;11:311-338
- 34- Chevalier RL: Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 612-619
- 35- Wen JG, Frokiaer J, Jorgesen TM: Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res.* 1999;27:29-39