

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi
Doç. Dr. İrfan Karaca

**KONJENİTAL ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE
DARLIKLARINDA DÜZ KAS
DİFERANSİASYONUNUN POSTOPERATİF RENAL
FONKSİYON, OBSTRÜKSİYONUN DERECEİ VE
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Şenay Kurtuluş

İZMİR-2005

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi
Doç. Dr. İrfan Karaca

KONJENİTAL ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE
DARLIKLARINDA DÜZ KAS
DİFERANSİASYONUNUN POSTOPERATİF RENAL
FONKSİYON, OBSTRÜKSİYONUN DERECEİ VE
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Şenay Kurtuluş

Tez Danışmanı: Op. Dr. Münevver Hoşgör
İZMİR-2005

İÇİNDEKİLER.....	I-II
ÖNSÖZ.....	III

BÖLÜM I

GENEL BİLGİLER.....	1
I- TARİHÇE.....	1
II- EMBRİYOLOJİ.....	2
III- GÖRÜLME SIKLIĞI	5
IV- ETYOLOJİ.....	5
V- HİSTOPATOLOJİ	7
VI- FİZYOPATOLOJİ.....	10
VII- KLİNİK PREZENTASYON.....	11
VIII-TANI.....	11
A.ANTENATAL DEĞERLENDİRME.....	12
B. KLİNİK TANI YÖNTEMLERİ.....	14
IX- TEDAVİ.....	22
A.CERRAHİ ENDİKASYONLARI.....	22
B.CERRAHİ TEKNİKLER.....	23
I.Açık Cerrahi Prosedürler.....	23
II.Endoskopik Prosedürler.....	27
III. Laparoskopik Pyeloplasti.....	29
C. SONUÇLAR VE KOMPLİKASYONLAR.....	29

BÖLÜM II

TEZ ÇALIŞMASI.....	30
I- GİRİŞ VE AMAÇ.....	30
II- GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
Hasta grupları ve doku örnekleri.....	32
İmmünohistokimyasal inceleme.....	33
İmmünohistokimyasal değerlendirme.....	34
İstatistik ve varyasyon analizi.....	36
III- SONUÇLAR.....	35
IV- TARTIŞMA.....	45

BÖLÜM III

I-ÖZET.....	50
II.KAYNAKLAR.....	52

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın şefimiz, sevgili hocam Doç. Dr. İrfan Karaca'ya şükranlarımı sunarım. Her zaman desteğini gördüğüm ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen sayın şef yardımcımız Op. Dr. Münevver Hoşgör'e sonsuz teşekkür ederim. Kendisiyle çalışmaktan büyük zevk aldığım sevgili Op. Dr. Başak Uçan'a herşey için çok teşekkür ederim. Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Erdener Özer ve Dr. Çağnur Ulukuş'a teşekkür ederim. Çocuk Cerrahisi asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara ve hastane personeline teşekkür ederim.

Dr. Şenay Kurtuluş

BÖLÜM I

GENEL BİLGİLER

I.TARİHÇE

Hidronefroz terimi, 1841'de Rayer tarafından kullanılmıştır ve daha sonra yaygınlaşmıştır. Rayer'den sonra böbrek toplayıcı sisteminin dilatasyonuna; *expansio renum*, *hernia renalis*, *hidrops renis*, *hidrops renalis*, *hidrorenal distansiyon*, *cystone phrosis*, *sacknierre* ve *hidropyelosis* gibi birçok isim verilmiştir (1). 1869'da, ilk kez Gustave Simon tarafından nefrektomi gerçekleştirilmiştir (1). 1800'lü yılların sonlarına doğru, cerrahlar nefroktomiden ziyade renal dokuyu korumaya yönelmişlerdir. Hidronefrozun cerrahi onarımı için ilk girişim, 1886'da, Trendelenburg tarafından yapılmıştır. Hidronefrozu düzelten ilk cerrahi prosedür, Kuster tarafından Haziran-1891'de gerçekleştirilmiştir. Kuster; 13 yaşında, nefrostomi yapılmış tek böbreği olan erkek hastada, üreterin üst kısmının tamamen oblitere olduğunu saptayıp, üreterin bu kısmını çıkartıp üreteri renal pelvise anastamoz etmiştir. Christian Fenger, Kuster'in çalışmasından habersiz ve bağımsız olarak aynı zamanlarda üreteropelvik bileşke darlığı (UPD) Heineke-Mikulicz yöntemiyle cerrahi olarak düzeltmiştir. Swick tarafından 1929'da geliştirilen intravenöz pyelografi ile darlık alanı gerçekten gösterilebilmiş ve bu gelişme dönüm noktası olmuştur. 1900'lü yıllarda konservatif renal cerrahinin önemi üzerinde durulmuştur. 1923'de, Schwyzer'in tanımladığı YV-plasti tekniği 1937'de Foley tarafından modifiye edilmiştir (2). 1949'da, Anderson ve Hynes tarafından tanımlanan *dismembered pyeloplasti*, günümüzde standart olarak başarılı bir şekilde uygulanan cerrahi tekniktir (3). Endoürolojik ekipman ve minimal invaziv tekniklerin ortaya çıkmasıyla bunlar üreteropelvik bileşke darlıklarının tedavisinde uygulanabilir hale gelmiştir. İlk Laparoskopik pyeloplasti standard flank pyeloplastiye alternatif olarak 1993'de gerçekleştirilmiştir.

II. EMBRİYOLOJİ

Ürogenital sistem birbirinden farklı işlevlere sahip ancak embriyonik ve anatomik olarak iç içe iki kısımdan meydana gelir. Hem üriner hem de genital sistem karın arka duvarında yer alan intermediate mezodermden gelişir ve başlangıçta her iki sistemin de boşaltım kanalları ortak bir boşluğa, kloakaya açılır. Başlangıçta üriner kanal gibi fonksiyon gören primitif boşaltım kanalı daha sonra ana genital kanal haline dönüşür.

Embriyonik hayatta 4. haftanın başında servikal bölgedeki intermediate mezoderm somitle olan ilişkisini kaybeder ve nefrotom olarak bilinen segmental hücre topluluklarını oluşturur. Bu ilkel boşaltım birimleri sadece rudimenter boşaltım tübüllerini meydana getirirler ve fonksiyon görmezler. Intermediate mezoderm torasik, lumbal ve sakral bölgelerde çöлом boşluğuyla olan ilişkisini ve segmentasyonunu kaybeder, orijinal segment başına iki, üç hatta daha fazla boşaltım tübülü oluşur. Sonuçta segmente olmayan mezodermden gelişen nefrojenik doku kordonları böbrek tübüllerini ve ürogenital kabarıklıkları meydana getirir.

Böbrek Sistemlerinin Gelişimi:

Embriyonik hayatta, kranialden kaudale doğru, pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere birbirinden farklı, peşpeşe üç böbrek sistemi oluşur. Pronefroz rudimenter ve işlevsizdir, mezonefroz erken intrauterin dönemde kısa bir süre fonksiyon gösterebilir, metanefrozdan kalıcı böbrekler gelişir.

Pronefroz; servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu tarafından temsil edilir, daha kaudaldekiler oluşmadan önce ilk oluşan nefrotomlar regrese olduğundan 4. haftanın sonunda pronefrik sisteme ait tüm yapılar kaybolur.

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar torasik ve lumbal bölgedeki intermediate mezodermden gelişir. Pronefrik sistemin regresyonu sırasında mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri belirmeye başlar. Bu tübüller boyca hızla uzayıp medial ucunda beliren glomerulus etrafında Bowman kapsülünü oluştururlar. Tübülüsler lateralde mezonefrik ya da wolfian kanalı olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanala girerler. Wolfian kanalı, üriner sistemin gelişimi sırasında önemli olan tek yapıdır ve anormal gelişimi çeşitli genitoüriner sistem anomalilerine neden olur. İkinci ayın ortasında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Bu sırada gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer alır ve bu iki organın oluşturduğu kabartıya ürogenital kabarıklık adı verilir. Kaudaldeki tübüller farklılaşmaya devam ederken kranial tübüller ve glomerüllerin çoğunluğu

2. ayın sonunda dejenere olup kaybolurlar. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer almak üzere sebat etse de kızlarda tümüyle kaybolur.

Metanefroz veya kalıcı böbrek 5. haftada belirir ve metanefrik mezodermden gelişir. Metanefrozun metanefrik blasteme farklılaşması üreter tomurcuğunun normal gelişmesine bağlıdır. Metanefroz, mezonefrik kanaldan doğan üreter tomurcuğunu sarar ve renal korteksi oluşturur. Gestasyonun 9-12. haftasında metanefrozun yükselişi, rotasyonu ve revaskülarizasyonu ile böbrek farklılaşır. Böbrek, hem yukarıya doğru migrasyonu hem de fetusun kaudale doğru büyümesiyle 4. lumbal vertebradan 1. lumbal ya da 12. torakal vertebra seviyesine kadar yükselir. Böbreğin bu yükselişi sırasında renal pelvis anterior pozisyonundan mediale doğru 90 derece döner. Böbrek yükselişi sırasında etraf dokulardan kanlandığından, başlangıçta sakral arter, sonra inferior mezenterik arter ve en son da aortadan kanlanır. Bu evrelerden herhangi birinde duraklama olması böbreğin gelişimsel ve rotasyonel anomalileriyle sonuçlanır.

Ürogenital kabartının yokluğu, mezonefrik kanalın gelişmemesi, mezonefrik kanaldan üreter tomurcuğunun doğmaması, üreter tomurcuğunun metanefrozla karşılaşmaması renal ageneziye neden olan üreter tomurcuğunun gelişim anomalileridir. Primer metanefrik defekt ya da metanefrik blastemin kanlanması bozulması da renal ageneziye sonuçlanır (4, 5). Ürogenital kabartı tamamen gelişmemişse aynı tarafta böbrek, üreter, genital kanallar ve testis yoktur. Mezonefrozun yokluğu vas deferens ve epididimin gelişmemesiyle sonuçlanır. Eğer üreter tomurcuğu yoksa mesanede hemitrigon gelişir. Müllerian ve Wolffian kanalların birbirine yakınlığı nedeniyle vajinal ve uterin anomaliler renal agenezi ile birlikte oluşur (5). Bilateral renal agenezili olguda vas deferensin normal olması bilateral renal agenezinin genellikle üreter tomurcuğu ya da metanefroz anomalilerinden kaynaklandığını ifade etmektedir (6).

Metanefrozun separasyonu ya da tek metanefrozun bifid üreter tomurcuğu tarafından indüklenmesiyle birden fazla aynı taraftaki böbrekten ayrı, kapsüllü böbrekler oluşur (7). Üreter tomurcuğu, metanefroz ve fetusun kaudal gelişimi gibi birçok faktör böbreğin ektopi ve füzyon anomalilerine neden olur. Renal ektopi, böbreğin yükselişinin duraklaması, aşırı yükselmesi, metanefroz ektopisi ya da gezici üreter tomurcuğu nedeniyle kontrateral metanefrozun indüksiyonuyla oluşabilir (4). Basit renal ektopi, böbreğin anormal yükselişi ile ilgilidir; böbreğin üreter ile ilişkisi normal olsa da kanlanması anormaldir ve böbrek, yakınındaki büyük damarlardan çıkan birçok arterden beslenir ve bu anormal damarsal bağlantıların gerilememesi böbreğin migrasyonuna engel olmaktadır. Çapraz (crossed) renal

ektopi, fetusun kaudal ucunun anormal rotasyonu ve asimetrisi wolffian kanalının anormal olarak mediale doğru yönelmesiyle üreter tomurcuğunun kontrlatel metanefroz indüklemesiyle oluşur (5). Atnalı böbrek, en sık görülen füzyon anomalisidir; böbreğin rotasyonu ve yükselişi başlamadan önce iliac arterlerin pozisyonundaki değişiklik sonucu böbreklerin alt pollerinin mediale deviye olarak birleşmesiyle oluşur (4).

Multistikistik displastik böbrek, renal displazinin en şiddetli son formudur, üreter tomurcuğunun defektif formasyonu ve metanefrik blastemin anormal indüksiyonu ile ilişkilidir; gestasyonun 8. haftasında üreterin tam obstrüksiyonuyla birlikte böbreğin migrasyon ve diferansiasyonu sırasında üreter ve böbreğin vaskülarizasyonunun bozulmasıyla oluştuğu sanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda üriner sistem komplet tıkanıklığının erken gestasyonda oluştuğunda displaziye neden olurken geç gestasyonda sadece hidronefroza neden olduğu gösterilmiştir (8, 9, 10). Böbreğin basit kistleri normalde absorpsiyona uğrayan rudimenter glomerüllerin sebat etmesi sonucu ya da iskemi ve inflamasyona sekonder oluşan tübüler tıkanıklık nedeniyle oluşmaktadır (11).

Toplayıcı sistemin gelişimi:

Üreterin gelişimi gestasyonun 4. haftasında üreter tomurcuğunun mezonefrik kanaldan doğmasıyla başlar. Kraniale doğru uzayıp, büyüyen üreter tomurcuğundan; üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve 1-3 milyon toplayıcı tübül gelişir (6). Üreteropelvik bileşke embriyogenezisin 5. haftasında şekillenir. Primitif renal pelvis, daha sonra gelecekteki majör kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır. Üreter 6. haftada solid bir kord halindedir ve orta üreterik segmentten başlayarak heriki yöne doğru kanalize olmaya başlar en son olarak da üreteropelvik bileşke ve üreterovezikal bileşke kanalize olur. Mezonefrik kanalın üreter tomurcuğundan veziköüretal kanal arasındaki distal parçasına ortak boşaltım kanalı adı verilir ve bu kanal mesane ve üretraya doğru genişleyerek trigonun yarısını oluşturur. Bu sırada üreter tomurcuğunun orifizleri ve mezonefrik kanal birbirinden bağımsız hale gelir, üreter orifisleri trigonun latereline açılır. Daha sonra vas deferens oluşturarak mezonefrik kanal ise inferomediale doğru ilerleyerek posterior üretrada verumontanuma açılır, böylece vas deferens üreterin önünden geçer. Gestasyonun 12. haftasında da üreter orifisleri ve mezonefrik kanal en son halini almış olur.

Bunlar olurken pronefroz yerini önce mezonefroza sonra da embriyonun sakralinde yerleşen metanefroza bırakır. Renal blastem üreter tomurcuğunun etrafında şekillenir ve kraniale doğru hareket eder. Erkeklerde mezonefrik kanal (Wolffian kanalı)'dan vas deferens, epididim ve vesicula seminalisler gelişirken müllerian kanalı atrofiye olur.

Üreter tomurcuğunun sayısı, pozisyonu ve gelişimindeki değişiklikler anomalilere neden olur. Üreter tomurcuğunun Wolffian kanalını distalinden daha cranial ya da daha caudal pozisyonda doğması hem mesaneye açılımının anormal olmasına hem de metanefrik blastemin anormal olmasına neden olur ve sonuçta displastik böbrekler gelişir. Mackie ve Stephen tarafından üreter tomurcuğu ile metanefrozun anormal etkileşiminin renal displaziye neden olduğu ileri sürülmüştür (8, 12, 13, 14). Tek üreter tomurcuğunun mezonefrik kanaldan normal olarak doğduktan hemen sonra metanefrik blasteme penetre olmadan dallanmasıyla bifid pelvis ya da mesaneye tek açılımlı bifid üreter gelişir. Eğer iki üreter tomurcuğu normal pozisyonda doğarsa üreter tamamen duplike olur. Ancak üreter tomurcuklarından biri daha cranial ya da daha caudal pozisyonda ise daha kaudalden doğan üreter tomurcuğunun orifisi mesaneye normalden daha yukarda ve lateralde açılır. Bu duruma genellikle vesikoüreteral reflü eşlik eder ve böbrek dokusu da sıklıkla displastiktir. Üreteral ektopi ve darlık üreter tomurcuğunun normalden daha kranialden doğmasından kaynaklanır (6). Ters Y şeklindeki üreteral duplikasyonların ayrı üreteral tomurcuklarının metanefroza penetre olmadan önce birleşmesiyle oluştuğu düşünülür (6). Komplet üreteral duplikasyonlarda böbreğin üst polünü drene eden üreter, alt polün üreterinden daha distalde açılıp alt pol üreterinin daha lateral ve kranialde açılmasına Weigert-Meyer kuralı denilir (15). Embriyogenezisin 10. haftasında nefronların olgunlaşması ile idrar oluşur ve 18. haftadan sonra amniotik sıvının tamamına yakını idrar tarafından oluşturulur (16).

III. GÖRÜLME SIKLIĞI

Geçmişte, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (UPD), 5000 canlı doğumda bir görülürken, antenatal ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmasıyla görülme sıklığı artmıştır. 1250 doğumda bir görülen neonatal hidronefrozların %40'ının nedeni üreteropelvik bileşke obstrüksiyonudur (17, 18). Erkeklerde daha yaygındır, kızlardan iki kat daha fazladır. Olguların 2/3'ü sol taraftadır, %10'u bilateraldir (19). Genellikle sporadik olmakla birlikte ailesel olgular da bildirilmiştir (20).

IV. ETİYOLOJİ

UPD'nin etiolojisinde ekstresek ve intrinsek ya da herikisi de birlikte rol alabilirler. Ekstresek nedenler; bantlar, kinkler, yüksek insersiyon ve aberan damar basısı olabilir. Aberan damarlar ekstresek nedenlerin başında gelir, hastaların %10-20'nde üreter, aberan alt pol

damarlarının basısı altındadır (21, 22). UPD kazanılmış da olabilir; vesikoureteral reflü takiplerinde, kütanöz ureterestomi sonrası ve dilate üriner sistemin dekompresyonundan sonra ureteropelvik bileşke de darlık geliştiği görülmüştür (23, 24). Bu olgularda extrinsek skar ve yapışıklıklar ureteropelvik bileşkedeki deformasyon ve distorsiyona neden olarak darlık oluşturmaktadırlar. Üreterin renal pelvis ile yüksek düzeyde birleşmesi (yüksek insersiyon), ureterde açılanmaya neden olur ve az miktardaki idrar üretere geçer ancak idrar volümü arttıkça renal pelvis dilate olmaya başlar dilate pelvis ureterde kink oluşturarak pelvik basıncı daha da artırır (25).

İntrinsek nedenler darlık ve ureteropelvik bileşke duvarındaki kas dokusunun yapısı ve fonksiyonuyla ilişkili anormallikler olabilir (26). Proksimal ureterin lümeni, embriyolojik gelişimi sırasında başlangıçta kapalıdır, daha sonra rekanalize olur (20). Ruano-Gil ve arkadaşları tarafından ureterin rekanalizasyonunun tamamlanamaması sonucu ureteropelvik bileşke düzeyinde darlık olduğu ileri sürülmüştür (20) ve intraparietal obstrüksiyonların çoğunun sebebi olarak kabul edilir. Diğer intraparietal sebepler; valvler, polipler ve leiomyomlardır (21).

Üreteropelvik bileşke darlığına bağlı konjenital hidronefroza ureteropelvik bileşkede ureter duvarındaki düz kaslarda çeşitli anomaliler saptanmıştır. UPD'lerde yapılan histolojik çalışmalarda düz kas hücrelerinde azalma ve atrofi, kas hücrelerinin çevresinde ve aralarında kollajen birikimine bağlı olarak birbirinden ayrıldığı ve düz kaslarda sonlanan sinir uçlarının azaldığı gösterilmiştir. Sonuçta düz kas hücrelerinin koordine çalışması engellenmekte ve idrar akımında fonksiyonel ve mekanik obstrüksiyon meydana gelmektedir (23, 27, 28, 29, 30, 31).

Konjenital hidronefroza renal pelvis ve ureterdeki düz kas hücrelerinin fonksiyonlarındaki bozukluk sonucu düz kas hücreleri tarafından aşırı miktarda bağ dokusu elemanları sentezlenmektedir. Düz kas hücresi ve kollajen komponentleri ureteropelvik bileşke ve ureterin elastisitesi ve esnekliğini etkilemektedir. İntrinsek ureteropelvik bileşke darlığında, normal yapısını kaybederek daha sıkı ve sert yapıya dönüşmüş olan interstisiyel kollajen lifler, ureteropelvik bileşkenin motilitesini ve esnekliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca daha kalınlaşmış olan kollajen kılıf, ureteropelvik bileşkenin mobilitesi ve esnekliğini kısıtlayarak, düz kas hücrelerinin kasılma fonksiyonunu bozmaktadır. Normalin 6-7 katı kadar daha kalınlaşmış olan kollajen kılıf kas hücreleri arasındaki ve kas hücreleriyle sinir uçları arasındaki mesafenin de artmasına neden olmaktadır. Düz kas hücrelerinin çevrelerindeki kollajen liflerinin üretiminden sorumlu olduğu gözönüne alındığında, kollajen liflerinin hücreler arasında anormal birikiminin düz kas hücrelerinin kollajen üretimindeki bozukluk sonucu oluştuğunu göstermektedir (30, 32).

Ayrıca, Starr ve Maizels tarafından UPD'de kas tabakasının normallerden daha kalın olduğu saptanmış ve kas tabakasındaki düz kas yoğunluğunun anlamlı oranda artmış olduğu ancak kas tabakasındaki kollajen yoğunluğunda fark olmadığı belirtilmiştir (182). Mezenşimal diferansiasyonu etkilemesi nedeniyle üriner sistemin gelişmesinde büyük bir öneme sahip olan transforming growth faktör- β (TGF- β) , myogenezis için mezenşimal hücre büyümesini uyarabilir, özellikle üriner sistem obstrüksiyonlarında böbrekte artar. Seremetis ve Maizels yaptıkları deneysel bir çalışmada transforming growth faktör- β (TGF- β) ekspresyonundaki artışın kas hipertrofisiyle korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (57).

Peristaltik dalgaların üreteropelvik bileşkeyi geçememeleri sonucu idrar renal pelvisten üretere boşaltılamaz, sonuçta multipl inefektif peristaltik dalgalar tam boşaltılamamış pelvik içerikle hidronefroza neden olur (31). Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında üreteropelvik bileşkenin defektif innervasyonu peristaltik dalgaların üretere geçmesine engel olmaktadır (31) ve nöronal deplezyon UPD'nin etyopatogenezinde önemli rol almaktadır (33). İntrinsek üreteropelvik bileşke darlıklarında nöral deplezyon saptanırken, ekstrensek darlıklarda sinir dağılımı normal bulunmuştur; intrinsek darlıklarda kas tabakasındaki innervasyon defektinin düz kas hücrelerinin immobilitesine, atrofisine ve disfonksiyonuna, sonuçta fonksiyonel bir darlığa neden olduğu da belirtilmiştir (31, 33).

V. HİSTOPATOLOJİ:

Renal pelvis; mukoza, kas tabakası ve adventisya olmak üzere 3 katmandan oluşur. En içteki katman olan mukoza, transizyonel epitelle çevrilidir ve lamina propria tarafından desteklenir. Epitel; renal pelviste 2-3 sıra, üreterde 4-5 sıra hücreden oluşur ve ince bir bazal lamina üzerine oturmuştur. Bazal laminanın altında, sıkı fibrokonnektif dokudan ve elastik fibrillerden oluşmuş lamina propria yer almaktadır. Transvers kesitlerde üreter lümeninin yıldız şeklinde görünümü vardır. Kas tabakası, bağ dokusundan ayrılan düz kas fibrillerinin uzantılarından oluşturulmuştur. Bu kas fibrilleri; içte sirküler, dışta longitudinal olarak yerleşmiştir. Bu oryantasyon renal papilladan üreterovesikal bileşkeye kadar değişkenlik gösterir. Adventisya; kas tabakasının dışındadır, fibroelastik dokudan oluşmuştur ve böbrek kapsülüyle devam eder. Üreter; kas tabakası ve lamina propria içindeki vasküler ve lenfatik pleksuslar sayesinde, damarlanması zengin bir organdır. Ganglion hücreleri kas tabakasının motor fonksiyonunu sağlar; sensitif lifler epitel hücreleri arasına penetre olmuştur.

UPD'lerde dar segmentin histolojik incelemesinde; düz kas hücrelerinin azaldığı ya da atrofiye uğradığı, düz kas hücreleri arasında aşırı miktarda kollajen biriktiği ve düz kas

dokusunda dağılan sinir uçlarının azaldığı ve düz kas dokusunun innervasyonunun bozulduğu saptanmıştır (23, 27, 28, 29, 30, 34). Notley üreteropelvik bileşkede düz kas demetleri arasındaki kollajenin aşırı artmasının üreteropelvik bileşkenin esnekliğini azalttığını belirtmiştir (27). Pediatrik üreteropelvik bileşke darlıklarında kollajenin tipini ve miktarını belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, tip-1 kollajen interfasicüler alanda birikirken tip-3 kollajen intrafasicüler alanda biriktiği saptanmıştır ve esas olarak fibrotik süreçte rol alan kollajen tip-3'ün UPD'lerde düz kas demetleri arasında aşırı birikmesinin üreterin normal kontraktilitesine engel olduğu belirtilmiştir (35). Normalde, iki pro-kollajen alfa-1 ve bir pro-kollajen alfa-2 zincirinin helikal bir yapı içinde bir araya gelmesiyle pro-kollajen, ondan da kollajen meydana gelir. Hücre içinde sentezlenen prokollajen, N-C-endopeptidaz enzimi tarafından intersellüler alana kollajen olarak salınır. Normal üreterde prokollajenin kollajene dönüşümü ve kollajenin yıkılımı dengededir. Kollajen sentezi ve yıkılımındaki bu doğal süreçteki gecikme üreteropelvik ve üreterovesikal bileşke darlıklarının nedeni olabileceği düşünülmüştür (36).

Kas demetleri kollajen bir membran tarafından sarılmıştır ve bu kollajen membran kas hücrelerini mekanik etkilerden koruduğu gibi aynı zamanda kas demeti içindeki kas hücrelerinin kasılma güçlerini tek bir yönde etkili bir şekilde birleştirebilmelerini sağlar. Ayrıca düz kas hücrelerinin bu kollajen kılıfı kas hücrelerinin birbirleriyle koordine hareket etmesini sağlayan bir yapıdır. Yığınlar halindeki interstisiyel kollajen, kas demetlerinin kollajen yapıdaki membranıyla devamlılık gösterir ve bu durum kas demetlerinin birbirleriyle bağlantısını sağlayarak üreteropelvik bileşkenin ekspansiyonu ve kontraksiyonu sırasında kas demetlerinin birbirleriyle olan uzaysal ilişkilerini korumaktadır. İntrinsek üreteropelvik bileşke darlığında buradaki kollajenin şekli değişmiştir (33), interstisiyel kollajen liflerinin normal yapısını kaybederek daha sıkı ve sert bir yapıya dönüşmüştür; ayrıca kollajen kılıf daha kalınlaşmıştır. Bu değişiklikler üreteropelvik bileşkenin mobilitesi esnekliğini kısıtlayarak düz kas hücrelerinin kasılma kabiliyetini bozmaktadır.

Üreteral kas tabakası çeşitli nörotransmitterlere duyarlı birçok sinir hücresi içermektedir (37). Normal üreteropelvik bileşkede hem submukozal hem de kas tabakasında bol miktarda sinir lifleri bulunur, kas tabakasında hem kas demetleri içinde hem de kas demetleri arasında sinir liflerinin yoğunluğu artmıştır (33, 34). İntrinsek üreteropelvik bileşke darlığında submukozal sinir liflerinin dağılımı normal olmakla birlikte kas tabakasında sadece kas demetleri arasında sinir lifleri görülürken kas demetleri içinde çok seyrek bulunmuştur (33). Kas tabakasındaki sinir liflerinin ve sinaptik veziküllerin yoğunluğunun belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Periferik ve santral sinir sistemindeki nöronların normal gelişiminde nöron

growth faktör ve reseptörü önemli role sahiptir; üreteropelvik bileşke darlıklarında nöron growth faktör mRNA yoğunluğu belirgin düşük bulunmuştur (34, 38).

Uzun süreli üreteral obstrüksiyondan sonra interstisyel fibrozis gelişir (39). Fibrozis, extrasellüler matriks proteini sentez ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişmektedir (40). Transforming growth faktör- β (TGF- β), peptid yapıda bir büyüme faktörüdür ve birçok hücre tarafından sentezlenir, extrasellüler matriks proteininin sentezi ve akümülyasyonundan sorumludur (40, 41, 42). TGF- β , matriks proteinin yıkılmasının engellenmesi, proteinaz inhibitörlerinin sentezinin artırılması ve kollajenaz gibi yıkıcı proteinlerin ekspresyonunun azaltılmasıyla sonuçta extrasellüler matriksi artırır (40). Çeşitli böbrek hastalıklarında yapılan deneysel çalışmalarda böbrekte aşırı miktarda TGF- β ekspresyonunun böbrekte hem glomerüllerde hem de interstisyel alanda extrasellüler matriks proteinlerinin patolojik olarak birikmesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir (36, 43). Walton ve ark. deneysel hidronefroza böbrek büyüme faktörlerinin ekspresyonunu değerlendirmişler ve üreteral obstrüksiyondan sonra böbrekte TGF- β ekspresyonunun arttığını saptamışlardır (44). Kaneto ve ark. da obstrüktif nefropatide renal kortekste TGF- β 'nın arttığını göstermiştir (45). Bu araştırmacılar obstrüksiyondan sonra tübüler hücre kaynaklı TGF- β mRNA düzeylerinin arttığını ortaya koyan ilk bulguları ortaya çıkarmışlardır. Daimond ve ark. tarafından tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda, transforming growth faktör- β 1 mRNA düzeylerinin arttığı görülmüştür ve bu artışın böbrek korteksinde interstisyel makrofaj infiltrasyonunun artışıyla paralellik gösterdiği bu büyüme faktörünün immünolokülyasyonu peritübüler interstisyel fibroblastların hemen yakınında olduğu saptanmıştır (46).

Yara iyileşmesi sırasında myofibroblastlar granülyasyon dokusunun kontraksiyonunda rol alırlar ancak, inflamasyonda fibroblastların myofibroblastlara modülyasyonunu mekanizması tam olarka anlaşılamamıştır. Granülyasyon dokusunun kontraksiyonu sırasında myofibroblastlardan α -smooth muscle actin (α -SMA) eksprese edilmesi nedeniyle fibroblastların düz kas hücrelerindeki benzer fenotipik özellikler kazandığı (47) ve makrofajlardan salınan TGF- β 1'in renal kortekste interstisyel fibroblastların myofibroblastlara modülyasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (48). Deneysel olarak obstrükte edilen böbrekten salınan prostoglandin E-2 ve tromboksan A-2 mononükleer hücrelerin ve fibroblast benzeri hücrelerin proliferasyonunu hızlandırır (49, 50, 51).

Obstrükte edilen böbreğin korteks ve medulla bileşimindeki interstisiumda tip-1, 2, 3 kollajende belirgin artma saptanmıştır, tübüler bazal membranında ise tip-4 kollajen bulunmuştur, kontralateral böbreklerde de immünglobülin-G depolanması ve glomerüler korpüskülün boyutunda artma saptanmıştır (52). Tek taraflı obstrüksiyonlarda karşı böbrekte

kompansetris hipertrofi olması obstrüksiyondan heriki böbreğin de etkilendiğini göstermektedir (53). Kontlateral böbreğin ağırlığı deoksiribonükleik asit içeriğinin artmasına bağlı olarak artarken total glomerül sayısının değişmediği görülmüştür (54). Hücresel düzeyde, uzamış renal obstrüksiyon histolojik olarak apoptozis olarak karakterize olan nonnekrotik hücre ölümü ile sonuçlanır. Renal atrofi, uzamış renal obstrüksiyona verilen son yanıttır ve programlanmış hücre ölümü ya da apoptozis denilen, primer olarak distal tübül epitelinde gerçekleşen hücre ölümünün başlamasıyla ilişkilidir (55). İdrar akımının engellenmesiyle ilişkili olarak böbreğin büyüme faktör çevresinin değişmesi renal apoptozisin başlamasına neden olabilir (56).

VI. FİZYOLOGİ:

Toplayıcı sistemin proksimal parçasına yerleşmiş olan pacemaker, üreterin peristaltik aktivitesinin başlatıldığı alandır. Kaliksler ve renal pelviste proksimal üreterden daha sık olarak kas kontraksiyonları oluşur. Bu yüzden doldukça renal pelvis içinde basınç oluşur, sonra idrar bolus tarzında üretere geçer ve üreterdeki kontraksiyonlar idrarı mesaneye kadar iletir. UPJ, bu sırada idrarın mesaneye kaçışını engellemek için kapalı kalır. Üreterde dakikada 2-6 tane, 2-6 cm/sn hızında peristaltik kasılmalar oluşur. Renal pelvis ve üreterin koaptasyonu ile idrar mesaneye iletilir. Renal pelvis ve üreterin en düşük basınç değerleri 0-5 cmH₂O'dur; kontraksiyon sırasında 20-60 cmH₂O'ya kadar yükselir. İdrar volümü arttıkça kalisyel ve üreteral kontraksiyonlar arasında 1:1 korelasyon oluşur.

UPD'de renal pelvisten idrar akımının engellenmesi hidronefroz ve renal pelviste dilatasyona neden olur (57), düz kas hipertrofisi, bağdokusu proliferasyonu, kollajen depolanmasında artış olur (58, 59) . Dar olan üreteropelvik bileşkedeki idrar akımı Koff tarafından basınç ya da volüm bağımlı olarak tanımlanmıştır. İntrinsek obstrüksiyonlarda basınca bağlı akım paterni görülür; idrar akım hızı düşük olduğunda obstrüksiyon ortaya çıkmaz ancak akım hızı arttıkça idrar iletimi bozulur ve intrapelvik basınç artar ve sonuçta renal pelvis dilate olur. Volüme bağlı akım paterni ise ekstrinsik tıkanıklıklarda görülür. Bu akım paterninde idrar akımı ancak renal pelviste belirli miktarda idrar toplandığında engellenir (25). UPD'de intrapelvik basıncın sıklıkla normal sınırlarda saptanması nedeniyle renal pelvisin ekspansiyonunun basıncı azaltarak parenkimi koruyucu etki yaptığı ileri sürülmüştür (60). Extrarenal pelvis dilate olarak intrapelvik basıncı fizyolojik sınırlarda tutabilmekte böylece renal parenkimin korunmasına yardımcı olmaktadır (60).

Üreteral obstrüksiyon oluşturularak yapılan deneysel çalışmalarda tübüler basınç, tübüler fonksiyon , renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızında kompleks fizyolojik

değişiklikler meydana gelmektedir (61). Obstrüksiyonun başlangıcında nitrik oksit gibi çeşitli vazoaktif maddelerin etkisiyle renal kan akımının arttığı saptanmıştır (62). Akut dönemden sonra obstrüksiyon devam ederse, juxtaglomerüler hücrelerde lokalize olan renin-anjiyotensin sisteminin devreye girmesiyle renal kan akımı ve GFR azalır, araziidonik asit metabolizmasında değişiklikler meydana gelir (63, 64). Obstrüksiyonda böbreğin anjiyotensin-II tarafından uyarılmasıyla tromboksan A₂ sentezinin belirgin olarak arttığı ve vazokonstriktör etkisiyle renal kan akımının azaldığı gösterilmiştir (65). Endotelin ve endotelden salınan maddeler obstrüksiyona sekonder oluşan renovasküler tonusu kontrol etmeye çalışırlar (67). Uzun süreli obstrüksiyon, parankim kalınlığının azalması ve pelvik dilatasyonun artmasıyla ilişkili olarak GFR'nin kalıcı kaybına yol açar ve renal fonksiyon progresif olarak kaybedilir (67, 68).

Akut üreter obstrüksiyonundan sonra pelvik idrar basıncındaki geçici artışın bazı vasküler yanıtları tetiklemesiyle kortikal kan akımı ve intratübüler kan akımı azalmaktadır ve bu proksimal tübüler atrofiye neden olmaktadır (40, 69, 70). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan akut hidronefroza renal medullanın perfüzyonunun azaldığı, papiller iskemi geliştiği ve böbreğin asidifikasyon fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (71). Üriner obstrüksiyonda osmotik konsantrasyon kapasitesi bozulur, etkilenen böbrekten sodyum kaybı yüksektir, kreatinin klirensi düşüktür (73, 74).

VII. KLİNİK PREZENTASYON

Günümüzde hidronefrotik böbreklerin çoğu prenatal olarak saptanmaktadır. Daha az sıklıkla UPD abdominal kitle, üriner enfeksiyon ve diğer anomalilerle (VACTERL:vertebral, anal, kardiyak, trakeal, özefageal, renal ve ekstremité anomalileri) ilişkili olarak saptanabilir. Daha büyük çocuklarda müphem, iyi lokalize edilemeyen, kusmanın da eşlik ettiği sıklık ya da akut karın ağrısı sıktır (74). Bu hastaların birçoğu başlangıçta gastroenterolog tarafından değerlendirilir. Fizik muayenede abdominal kitle palpe edilen hastaların yarısında kitle üriner sistemden kaynaklanır ve bunların %40'ı UPD'ye sekonder gelişen hidronefrozdur (75). Hastalar minör travma ya da kuvvetli bir egzersiz sonrası dilate toplayıcı sistemdeki mukozal damarların rüptürü sonucu gelişen hematüri ile de başvurabilirler. Bir seride UPD'de en sık prezentasyonun üriner trakt enfeksiyonu olduğu saptanmıştır (76). Genç erişkinlerde, diürezis sonrası epizodik flank ağrısı en yaygın bulgu ise de, çocuklarda nadirdir.

VIII.TANI

Günümüzde UPJ obstrüksiyonu tanısı koymada kullanılan tüm yöntemler antenatal tanı ve klinik tanı yöntemleri olarak sınıflandırılabilir. Antenatal tanıda; ultrasonografik ve biyokimyasal bulgular, klinik tanıda ise semptomlar, USG, VSUG, retrograd ürografi, diüretik renografi ile elde edilen bulgular yol göstericidir.

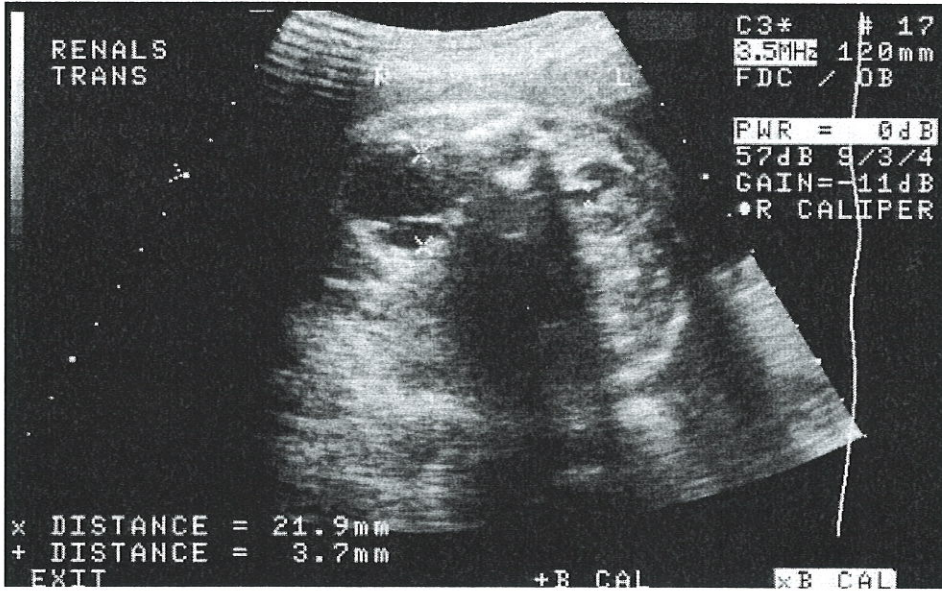
A. ANTENATAL DEĞERLENDİRME:

Fetal hidronefroz, en yaygın olarak saptanan prenatal malformasyondur ve 200-300 fetuste bir sıklıkta görülür, postnatal dönemde ise 500 olgudan birinde klinik olarak anlamlı hidronefroz saptanır (77). Antenatal ultrasonografide dilate renal pelvis varlığında UPD'den şüphe edilmelidir (şekil: 1, 2, 3). Ancak antenatal pelvik dilatasyon, üriner sistemin yavaş matürasyonu veya gecikmiş rekalizasyonu, idrar akımının geçici olarak engellenmesine bağlı oluşan geçici pelvik dilatasyon veya vezikoüretal reflü, üreterovezikal bileşke darlığı nedeniyle oluşan pelvik dilatasyonun göstergesi olabilir (78, 79). İntrauterin 18. haftadan sonra parenkim değişiklikleriyle birlikte görülen pelvik dilatasyon veya amniotik sıvı azalması ile birlikte görülen bilateral dilatasyon varlığında ciddi patolojiden şüphe edilmelidir (80). Akciğer gelişimi amnion sıvısının yeterliliği ile yakından ilgili olduğu için, amnion sıvısının azaldığı bilateral olgularda çok nadir de olsa pelvi-amniotik şant uygulanmaktadır (81).

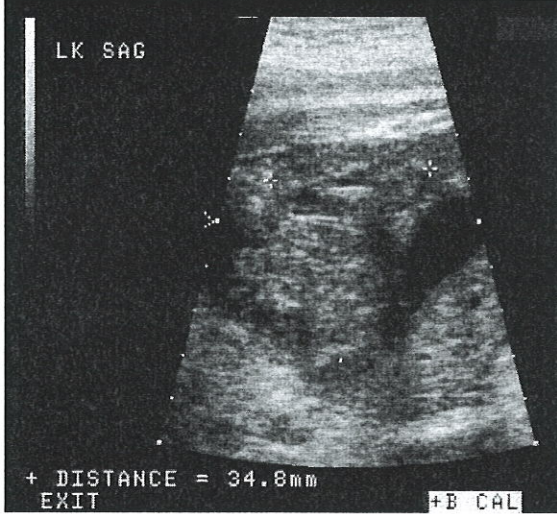
Grignon ve ark. prenatal hidronefrozu ultrasonografik olarak sınıflandırmışlardır (82). Bu sınıflandırmada 20. gestasyonel haftadan sonra renal pelvis AP çapı ölçülerek dilatasyon 1'den 5'e kadar derecelendirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1 :Prenatal Hidronefrozun derecelendirilmesi

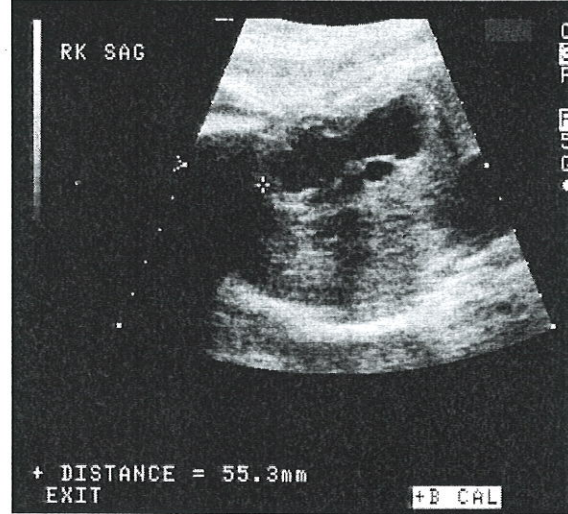
Grade	Renal pelvis A-P çapı	Kalikslerde dilatasyon
1	< 10 mm	Yok
2	10-15 mm	Hafif
3	> 15 mm	Orta derecede
4	> 15 mm	İleri derecede
5	> 15 mm	Kortikal atrofi



Şekil 1. Prenatal USG’de böbreklerin transvers kesitlerinde sağ hidronefroz mevcuttur. Sağ renal pelvisin A-P çapı 21.9 mm’ dir, normal olan sol renal pelvisin A-P çapı 3.7 mm’ dir.



Şekil 2: Prenatal sağ hidronefroz



Şekil 3: Prenatal normal sol böbrek

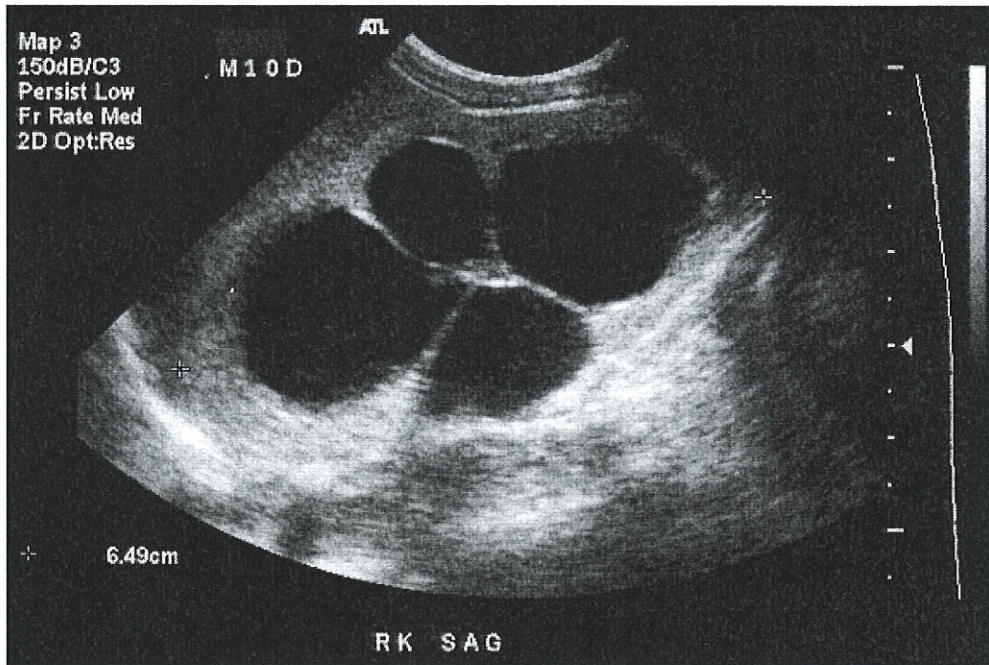
Prenatal hidronefroz tespit edilen tüm hastalarda postnatal ultrasonografi yapılmalıdır. Yaşamın ilk birkaç günü, fizyolojik oligüri dönemidir ve orta derecedeki obstrüksiyon gösterilemeyebilir. Bu yüzden postnatal USG 3 ve 7. günlerde tekrarlanmalıdır (83, 84).

Fetal idrarın kimyasal incelenmesinde; yüksek sodyum (>100 mEq/ml) ve potasyum (>90 mEq/ml) konsantrasyonu, yüksek osmolarite (>210 mOsm), yüksek β_2 mikroglobulin, azalmış idrar akımı (<2 ml/saat) ve amniotik sıvının azalmış olması gelecekteki böbrek fonksiyonları açısından kötü prognozun göstergesidir (85, 86).

B. KLİNİK TANI YÖNTEMLERİ:

I. ULTRASONOGRAFİ:

Real time ultrasonografi (USG), noninvaziv ve kolay erişilebilir bir yöntemdir. Fonksiyondan bağımsız olarak toplayıcı sistemin anatomik detayları hakkında bilgi verir. Koronal kesitlerde böbrek boyutları en doğru şekilde ölçülüp böbreğin gelişimi de tayin edilebilir (87, 88) (şekil 4). USG ile ayrıca kontrateral böbrek, üreterler ve mesane de değerlendirilebilir. USG ile pelvis ve kaliks dilatasyonu doğrulanır, ayrıca renal parankim kalınlığı da değerlendirilir. Yenidoğanlarda, büyük çocuklardan farklı olarak, USG ile korteks medulla ayırımı yapılabilmektedir. USG'de kortikomedüller bileşkenin saptanması renal fonksiyonların korunduğunun göstergesidir (89, 90).



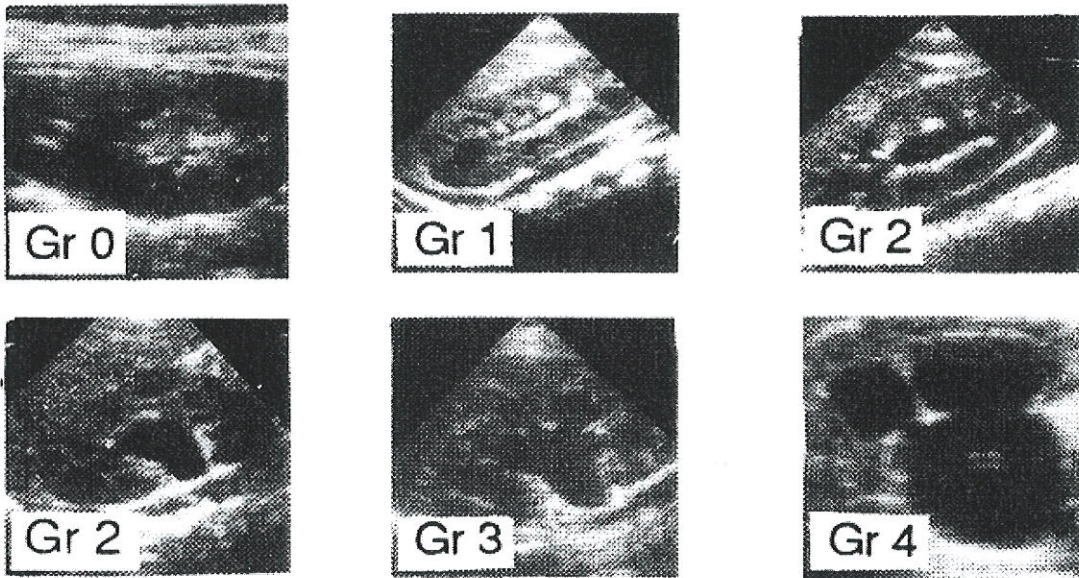
Şekil 4: 10 günlük yenidoğanda sağ hidronefroz, renal korteks incelmıştır.

1998 yılında ‘Society for Fetal Urology (SFU)’ tarafından prenatal saptanan hidronefrozu postnatal değerlendirmek üzere klasifikasyon sistemi oluşturulmuştur (83, 91, 92, 93) (Tablo 2) (Şekil 5).

Ultrasonografik olarak renal pelvis ön-arka çapının 10 mm’den az olduğu olgularda hafif, 10-20 mm arasında orta derecede, 20 mm’den fazla olan olgularda ciddi hidronefroza söz edilir (91, 94, 95) (şekil 5).

Tablo 2 : SFU tarafından hidronefrozun ultrasonografik derecelendirme skalası

Grade	Santral renal kompleks	Renal parenkim kalınlığı
0	Normal	Normal
1	Hafif ayrılma vardır	Normal
2	Renal sınırın içinde belirgin ayrılma	Normal
3	Renal sınırın dışında belirgin ayrılma	Normal
4	Renal pelvis ve kalikslerde ileri dilatasyon	İnce



Şekil 5: SFU tarafından derecelendirilen hidronefrotik böbreğin ultrason görüntüleri

Prenatal hidronefroz tanısı alan olgular postnatal dönemde yapılan seri ultrasonografilerle takip edilir, hidronefrozun progresif artması obstrüksiyonu gösterir (92, 94, 95). Ayrıca seri ultrasonografilerde obstrüksiyonda önemli bir parametre olan kontrateral

böbreğin büyüme oranı da gösterilir. Yani kontrlateral böbrekte kompensatuar hipertrofi olması, ipsilateral böbrekte obstrüksiyon olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde normal olan kontrlateral böbreğin büyümesi normalden yavaşsa yani kompensatuar hipotrofi varsa bu, hidronefrotik böbreğin fonksiyonlarının hızla düzeldiğini veya önemli obstrüktif patern olmadığını gösterir (94, 96, 97).

Renkli doppler USG ile böbrek hilusundaki arteriyel kan akımındaki rezistansın ölçülmesiyle de obstrüksiyon saptanabilir. Çünkü teorik olarak, obstrüksiyonda, kapiller yataktaki rezistansın artmasına sekonder olarak renal kan akımı azalacaktır. Renal kan akımı resistive indeksin (RI) hesaplanmasıyla değerlendirilir (98, 99, 100).

$$RI = \text{peak sistolik hız} - \text{minimum diastolik hız} / \text{peak sistolik hız}$$

Renal RI'in 0.7'den düşük olması, intrarenal basıncın 14 cm H₂O'dan düşük olduğunu gösterir. Furosemid eklenerek çalışmanın yararlılığı artırılabilir. Furosemid eklenmeden önceki RI'in furosemid eklendikten sonra %15 oranında artması obstrüksiyon olduğunu gösterir (100). Salin infüzyonu ve furosemid uygulandıktan sonra RI'in düşmesi obstrüktif dilatasyonu nonobstrüktif dilatasyondan ayırmada kullanılır (102, 103, 104, 105).

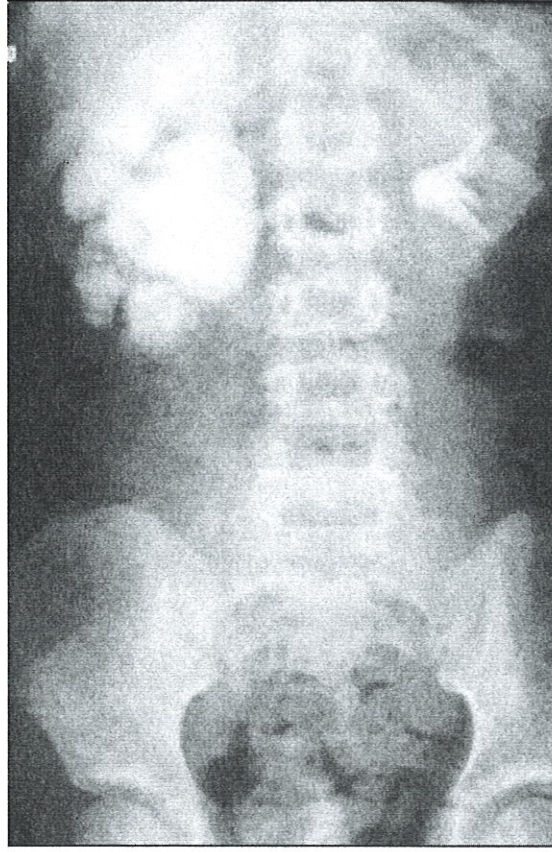
II. VOIDİNG SİSTOÜRETROGRAFI (VSUG)

Pelvikalisiyel dilatasyonlar, vesiköüretoral reflü (VUR) nedeniyle de oluşabildiğinden, üst üriner sistem dilatasyonlarında VUR varlığının değerlendirilmesi amacıyla VSUG yapılır. VUR, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlu hastaların %14'nde bulunur ve yüksek dereceli reflü üreteropelvik bileşkede kink oluşturarak obstrüksiyona neden olabilir. Bu yüzden UPD açısından değerlendirilen tüm hastalara VSUG çekilerek VUR ekarte edilmelidir (106). Nadiren de olsa VUR ile birlikte sekonder tıkanıklık da mevcut olabilir. Böyle bir durumdan şüphe edilen olgularda mesane boşaltılır ve tekrar grafi çekilir. Hidronefroz sebat ediyorsa UPD düşünülmelidir (107).

III. İNTRAVENÖZ PYELOGRAFI (İVP):

Ekskretuar ürografi ya da İVP, böbreğin hem morfolojisi hem de fonksiyonu hakkında bilgi veren, pelvikalisiyel sistemdeki dilatasyonun üreteropelvik bileşkedeki obstrüksiyona sekonder olup olmadığını göstermek amacıyla kullanılan geleneksel bir yöntemdir (108). Hastanın radyasyona maruz kalması ve intravenöz yolla verilen opak maddenin oluşturabileceği allerjik reaksiyonlar nedeniyle daha invaziv bir yöntemdir.

Yenidoğanlarda böbreğin konsantrasyon yeteneğinin gelişmemesi nedeniyle İVP ile yeterli görüntüleme sağlanamaz. Ayrıca, diferansiyel renal fonksiyon ve obstrüksiyonun derecesi hakkında subjektif veriler elde edilir. İVP; operasyon öncesinde pelvik anatomi hakkında daha fazla bilgi edinilmek istendiğinde ya da obstrüksiyonun düzeyi diğer yöntemlerle kesinleştirilemediğinde obstrüksiyonun düzeyini daha iyi tarif etmek amacıyla başvurulabilecek bir yöntemdir (42). İVP’de renal pelvis dilate ve distal üreter görüntülenemiyorsa üreteropelvik bileşkede darlıktan söz edilir, çekilen geç grafiyle tanı kesinleştirilir (Şekil 6). Hastanın hidrasyonu İVP’de değişkenliklere neden olduğundan hasta işlem öncesi yeteri kadar hidrate edilmelidir.



Şekil 6. Sağ UPD

Ciddi hidronefroz olgularında, kontrast maddenin kaliksler etrafında yarım ay şeklinde birikmesine ‘crescent sign’ adı verilir. Kaliksler dolmaya başladıkça kaybolan bu görüntü böbreğin konsantrasyon yeteneğini gösterdiğinden renal fonksiyonun varlığını belirlemede önemli bir göstergedir (42, 108, 109). Aralıklı flank ağrısı olan çocuklarda İVP çekimi sırasında oluşan ani obstrüksiyona bağlı olarak ağrı olması tanı koydurucu olabilir (110).

IV. RADYONÜKLİD SİNTİGRAFI:

Renal patofizyoloji, statik ve dinamik sintigrafik yöntemler kullanılarak tayin edilebilir. Dinamik sintigrafi, Technetium 99m-diethylenetetraminepenta-acetic acid (^{99m}Tc-DTPA) ya da technetium 99m-mercaptoacetyltriglycine (MAG3) kullanılarak yapılır.

Statik sintigrafi, technetium 99m-dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc-DMSA), fonksiyonel renal parankim hakkında bilgi verir. ^{99m}Tc-DMSA, proksimal kıvrımlı tübüllere bağlanır ve sadece %10'u idrarla atılır. İntravenöz enjeksiyondan sonra gecikmiş statik imajlar fonksiyone kortikal kitleyi yansıtır (111).

DIÜRETİK RENOGRAFI:

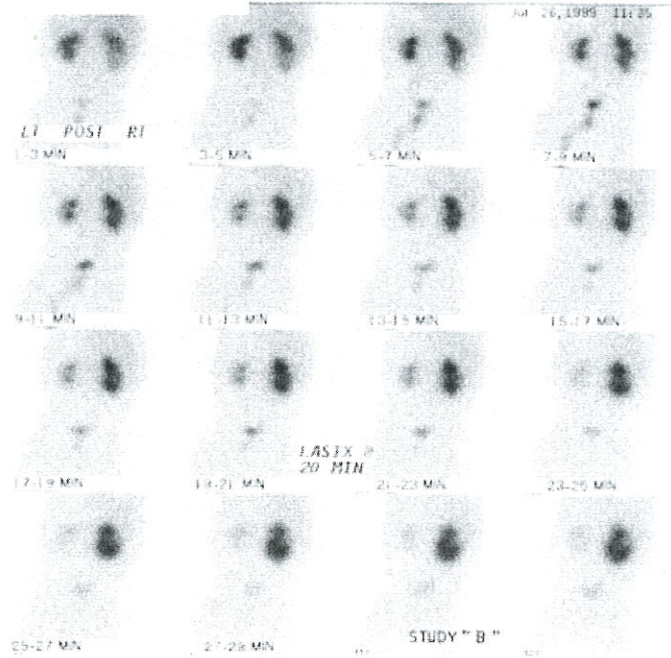
Diüretik renografi, obstrüksiyondan şüphe edilen hastalarda tercih edilen prosedür haline gelmiştir. Nisbeten noninvazivdir, hidronefrozun, diferansiyel renal fonksiyonların ve böbreklerin drenajının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan, en yararlı tekniktir (112, 113). Furosemid eklenmesiyle noninvaziv olarak idrar akımı artırılır ve tetkikin etkinliği genişletilmiş olur. Renal pelvisten radyopak maddenin temizlenmesi için geçen zaman obstrüksiyonu ölçmede kullanılır. İzotop verildikten 20 dakika sonra furosemid eklendiğinde, izotopun yarısının 10 dakikadan önce pelvisten temizlenmesi beklenir. Radyoaktif maddenin yarısının pelvisten temizlenmesi için 20 dakikadan fazla süre gerekiyorsa, bu obstrüksiyonun kanıtıdır. Güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için tekniğin iyi uygulanması gereklidir. Renal fonksiyonun azalmış olması, hidrasyon durumu, hidronefrozun belirgin olması, furosemidin izotop ekskrete edilmeden verilmesi yanlış değerlendirmelere neden olur.

Technetium 99m-diethylenetetraminepenta-acetic acid (^{99m}Tc-DTPA) ve technetium 99m-mercaptoacetyltriglycine (MAG3) en yaygın kullanılan iki ajandır. MAG3 en yeni bileşiktir, anatomiyle ilgili daha detaylı bilgiler verir ancak daha pahalıdır. DTPA'nın renal klirensi glomerüler filtrasyon ile sağlanır, renal tübüller tarafından sekrete edilmez ya da absorbe olmaz. MAG3 dominant olarak proksimal tübüller sekresyonla temizlenir. MAG3, ^{99m}Tc 'dan daha etkili bir şekilde ekskrete edilir ve özellikle renal fonksiyonları bozuk hastalarda daha iyi imajlar elde edilir (114) (şekil 7, 8). İmmatür renal fonksiyon olarak yorumlanma ihtimalini azaltmak amacıyla 2 haftalıktan daha büyük infantlara yapılmalıdır. Diüretik renogram tekniği standardize edilmiştir (115, 116). Hastalar radyonüklid enjeksiyonundan 15 dakika önce 15 ml/kg sıvı ile hidrate edilmelidir. Mesaneye yerleştirilen bir kateter ile mesane boşaltılır ve idrar çıkışı monitorize edilir. Hidronefrotik böbrekte aktivite görülünceye kadar ve renal pelviste pik yapıncaya kadar diüretik yapılmaz. Daha sonra aktivite 30 dk daha monitorize edilir ve kantitatif analizler tamamlanır. Diüretik verildikten 20 dakika

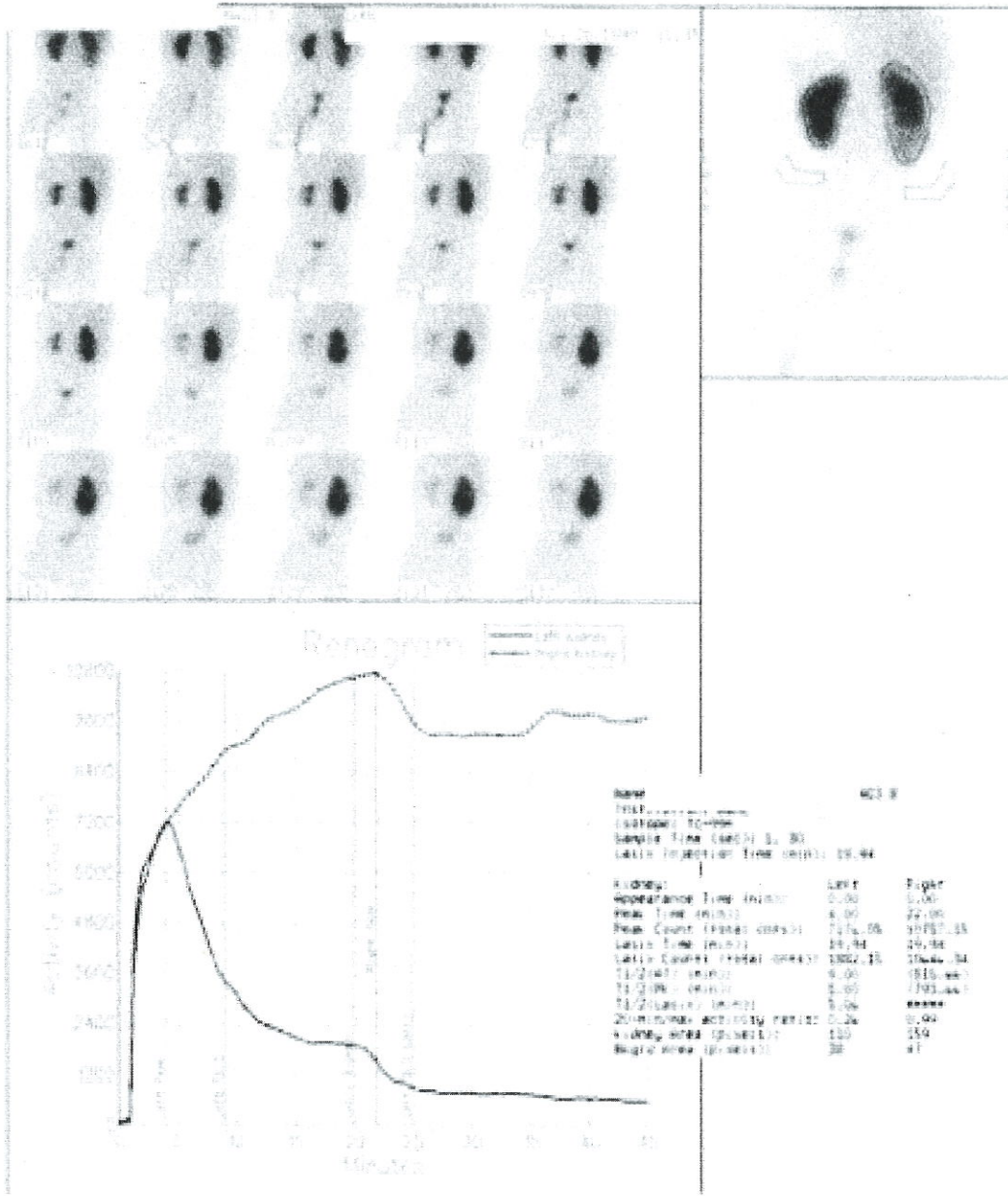
sonra radyoizotop maddenin %50'den fazlasının renal pelviste kalması obstrüksiyon tanısı koydurur (şekil 9). Diüretiğe yanıt veremeyen immatür neonatal böbreklerde, dehidrate hastalarda, mesane doluysa ya da renal pelvis çok dilate ise yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir.



Şekil 7: Sağ UPD'li hastanın MAG3 çalışmasında heriki böbreğin de perfüzyonu normaldir.



Şekil 8: Sağ UPD'li hastada radyoaktif maddenin sol böbrek tarafından normal uptake ve ekskresyonu gerçekleşmiş ancak radyoaktif madde sağ renal toplayıcı sistemde birikmiştir.



Şekil 9. Radyoaktif maddenin sağ böbrekte üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu nedeniyle ekskrete edilmeden biriktiği görülmektedir. Renogram eğrisinde de normal olan sol böbrek kontrast maddeyi hemen alıp ekskrete etmektedir, sağ böbrekte ise ekskresyon olmaksızın kontrast madde akümülayonu devam etmektedir.

V. BASINÇ- AKIM ÇALIŞMASI (WHITAKER TESTİ):

Diüretik renografinin şüpheli olduğu bazı durumlarda invaziv basınç-akım çalışmaları yapılabilir (117). Whitaker testi, tıkalı sistemde basıncın daha yüksek olacağı esasına dayanarak geliştirilen üst üriner sistemin ürodinamik bir çalışmasıdır. Bu testte, obstrüksiyonda idrarın renal pelvisten boşalmasının sürekli engellendiği ve intrapelvik basıncın idrarın transportunu sağlamak için artması gerektiği farzedilir ancak tüm obstrüksiyonlar sürekli değildir. Çocuklarda genel anestezi altında yapılan bu yöntemin uygulanabilirliği çok sınırlıdır. Hastaya, yaşına uygun üretral kateter yerleştirildikten sonra perkütan nefrostomi kateteri takılır. Sabit hızda (10 ml/dakika) intravenöz salin solüsyonu verilerek renal pelvis ve mesane arasındaki basınç farkı (gradient) ölçülür. Gradient 10 cm H₂O'dan küçük ise obstrüksiyon olmadığı söylenir, 25 cm H₂O'dan büyük ise obstrüksiyondan bahsedilir; 10-20 cm H₂O arasında kalan değerlerde obstrüksiyon hakkında fikir yürütülemez. İntrensek obstrüksiyonlarda basınç ve akım arasında lineer bir ilişki ortaya çıkar. Bazı durumlarda bu test sonuçları sadece renal pelvisin distansiyona yanıtını yansıtabilir ve obstrüksiyon olmasa da pozitif sonuç verebilir (118). Üst üriner sistemin ürodinamik bir çalışmasında, başlangıç fazında basınç artmasından dolayı idrar akımı anlamlı oranda bozulduğundan bu, invaziv ve güvensiz bir yöntemdir (119).

VI. RETROGRAD ÜRETROGRAFI (RÜG).

Nonfonksiyone böbreği olan, distal üreter anatomisi ile ilgili yeterli ultrasonografik bilgi elde edilemediğinde kullanılmaktadır. Ancak, iyi yapılmış ultrasonografi ve radyonüklid çalışma ile distal üreterdeki obstrüksiyon ekarte edilebildiğinden retrograd üretrografi nadiren gereklidir (108, 109, 120). Erkek çocuklarda üretranın ve üreteral orifislerin kateterizasyonu risk taşıdığından retrograd çalışmaların rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

IX. TEDAVİ

Üreteropelvik bileşke darlığında tedavinin amacı; idrar akımını düzelterek renal parenkimin daha fazla hasarlanmasına engel olmak ve semptomları hafifletmektir.

A-CERRAHİ ENDİKASYONLARI

Prenatal olarak saptanmış hidronefroz olgularının % 0.2-0.4'ünde postnatal olarak UPD tanısı konmaktadır (121, 122, 123). Prenatal tanı olguların %15-30'u renal fonksiyonların bozulması ya da kötüleşmesi, üriner enfeksiyon, börek taşı ve açıklanamayan kolik ağrıları nedeniyle cerrahi gerektirmektedir (122, 123, 124, 125). UPD tanısı konan hastalarda cerrahi tedavinin endikasyonu ve optimal zamanı hakkında tartışmalar devam etmektedir (125, 126). Çeşitli gruplar yaşamın ilk aylarında operasyon yapılması gerektiğini savunmaktadırlar (123, 127, 128, 129, 130). Üreteropelvik bileşkedeki obstrüksiyonun pyeloplasti ile erkenden rahatlatılmasının renal fonksiyonu önemli oranda geri döndürdüğüne ve renal parenkimi koruduğuna dair deneysel ve klinik çalışmalar vardır (123, 128). Koff tarafından yapılan laboratuvar çalışmalarında, üreteral obstrüksiyonda GFR'nin önemli oranda azaldığı ve operasyonun geciktirilmesinin irreversible böbrek hasarına yol açtığı gösterilmiştir (127). King ve arkadaşları tarafından, postnatal erken dönemde opere edilen vakalarda renal fonksiyondaki bozulmanın şiddetinin azaltılabileceği belirtilmiştir (123). İnfantlarda erken pyeloplasti yapılmasının nefron koruyucu etki yaparak sonuçlarının iyi olduğu da belirtilmektedir (131). Ancak, UPJ obstrüksiyonu tanısı konduktan hemen sonra hastaların opere edilmesiyle idrar akımının düzeldiği, hidronefrozun azaldığı görülse de renal fonksiyon anlamlı olarak geri dönmemektedir (132). Erken operasyonun geciktirilmesi (127) ya da hastaların uzun süreli olarak izlenmesini savunanlar hastaların bazılarında unilateral üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunun spontan olarak rezolüsyona uğradığını saptamışlardır (83). Bu olgularda pelvik dilatasyon, fizyolojik fetal poliüri, üreterdeki doğal kink ve katlantılarla açıklanmaya çalışılmıştır (133). Bu yüzden, konservatif tedavi standart hale gelmiştir ve cerrahi, semptomatik ya da klinik izlemde renal fonksiyonlarda kötüleşme olan hastalarda uygulanmaktadır (91, 127, 134, 135). Ulman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada prenatal hidronefroz tanısı alan postnatal dönemde ilk birkaç haftada yapılan renal sintigrafi sonrasında üreteropelvik bileşke darlığına bağlı şiddetli tek taraflı hidronefrozu olan hastalar 2 yıl boyunca 3 ay aralıklarla tekrarlanan sintigrafilerle izlenmişlerdir. Ve Society for Fetal

Urology 'e göre grade 3 ve 4 unilateral hidronefrozu olan hastaların sadece %22'sine pyeloplasti yapılmıştır. Operasyon endikasyonu, renal fonksiyonun azalması ve hidronefrozun kötüleşmesiyle konmuştur (78).

Diüretik renografi ile herbir böbreğin diferansiyel renal fonksiyonları belirlenir (136). Diüretik renogramda obstrüktif patern gösteren ve diferansiyel renal fonksiyon %40 ve daha altında olanlara pyeloplasti yapılmaktadır, diferansiyel renal fonksiyonu %40'ın üzerinde olan hastalar obstrüktif drenaj zamanına bakılmaksızın izlenmektedir (137). Diferansiyel renal fonksiyonu %40'ın üzerinde olan hastaların %15-20'si renal fonksiyonun azalması, antibiyotik profilaksisine rağmen üriner enfeksiyonun tekrarlaması ya da karın ağrısı nedeniyle cerrahi gerektirmektedir (125, 138, 139). Otörlerin çoğu diferansiyel renal fonksiyonun %10'nun altında ise nefrektomi yapılması gerektiğini savunmaktadırlar (140). Aziz ve ark. tarafından renal fonksiyonları %10'nun altında olan 12 hastaya nefrostomiden sonra pyeloplasti yapılmış ve renal fonksiyonlarda 1 yıl sonra %40'a, 2 yıl sonra %45'e kadar varan düzelme gözlenmiştir (141).

B.CERRAHİ TEKNİKLER:

Üreteropelvik bileşke darlıklarında cerrahinin esasları ilk kez Foley tarafından tarif edilmiştir. Bunlar; drenajın sağlanması, huni şeklinde üreteropelvik bileşke oluşturmak, sızdırmayan ve gergin olmayan bir anastomoz yapmaktır. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunu düzeltmek için kullanılan çeşitli cerrahi yaklaşımlar 3 başlık altında toplanabilmektedir:

- I. Açık cerrahi prosedürler-pyeloplasti
- II. Endoskopik (antegrad ya da retrograd) prosedürler
- III. Laparoskopik prosedürler

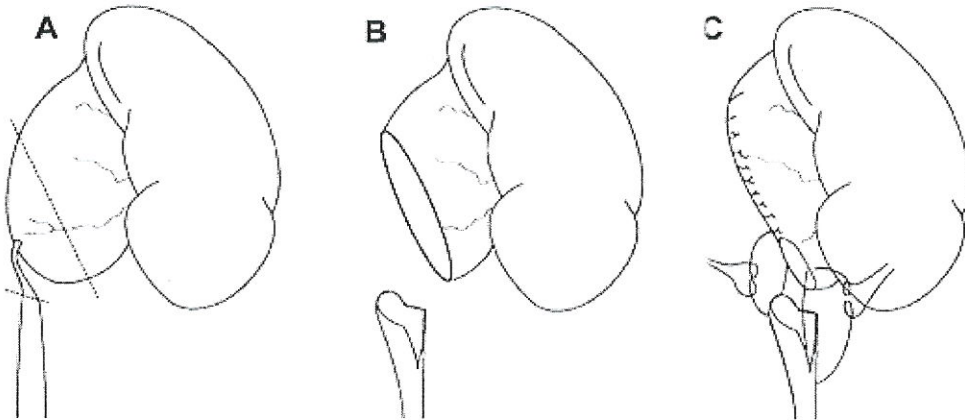
I. Açık cerrahi prosedürler-pyeloplasti

Çocuklarda Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti tercih edilen prosedürdür. Pyeloplasti flank, dorsal lumbotomi ya da anterior extraperitoneal teknikle yapılabilmesine rağmen, en popüler anatomik yaklaşım extraperitoneal flank yaklaşımdır (142). Operasyon sırasında rutin olarak üreteral stent bırakılması ve nefrostomi tüpü konulması halen

tartışmalıdır ve pyeloplasti nefrostomi tüpü ya da stent konulmaksızın güvenle yapılabilir (143, 144). Üreteral stent kullanılması extravazasyonu azaltarak sekonder fibrozis riskini azaltmaktadır. Operasyon sahasının external drenajı ürinom, sekonder fibrozis ve skar oluşumunu engellemesi bakımından önemlidir.

1.Dismembered Pyeloplasti Tekniği :

Bu metod, Anderson-Hynes tarafından popülerize ve modifiye edilmiştir; üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarının çoğuna kolaylıkla uygulanabilmektedir (4). Flap prosedürlerinden farklı olarak sadece dismembered pyeloplasti ile anormal anatomik yapı ve fonksiyon gösteren üreteropelvik bileşke tamamen eksize eksize edilir. Ayrıca bu teknik üreterin insersiyonunun normal ya da yüksek oluşuna bağlı kalmaksızın uygulanabilmektedir. Proksimal üreteral striktürü oldukça uzun olan, proksimal üreterin uzunluğu boyunca birden fazla striktür bulunan ve küçük, rölatif olarak ulaşılması güç olan intrarenal pelvisli vakalarda iyi sonuçlar elde edilemediğinden uygulanması uygun olmayabilir. Operasyonda proksimal üreter ve renal pelvisin görüntülenmesinden sonra; proksimal üreter, periüreteral dokulardan kanlanması bozulmadan disseke edilir ve renal pelvis peripelvik dokulardan ayrılır (145). Üreteropelvik bileşkenin hemen proksimalinde renal pelvisin lateral ve medialine , obstrüksiyonun inferiorunda ise üreterin lateraline askı sütürleri konulur. Bu şekilde oryantasyon sağlandıktan sonra üreteropelvik bileşke eksize edilir ve üreter lateralinden spatüle edilir. Daha sonra spatüle edilen üreterin apeksi renal pelvisin en inferiordaki köşesine anastomoze edilir ve üreterin medial kısmı da yeniden şekillendirilen üreteropelvik bileşkenin süperioruna sütüre edilir (Şekil 10).

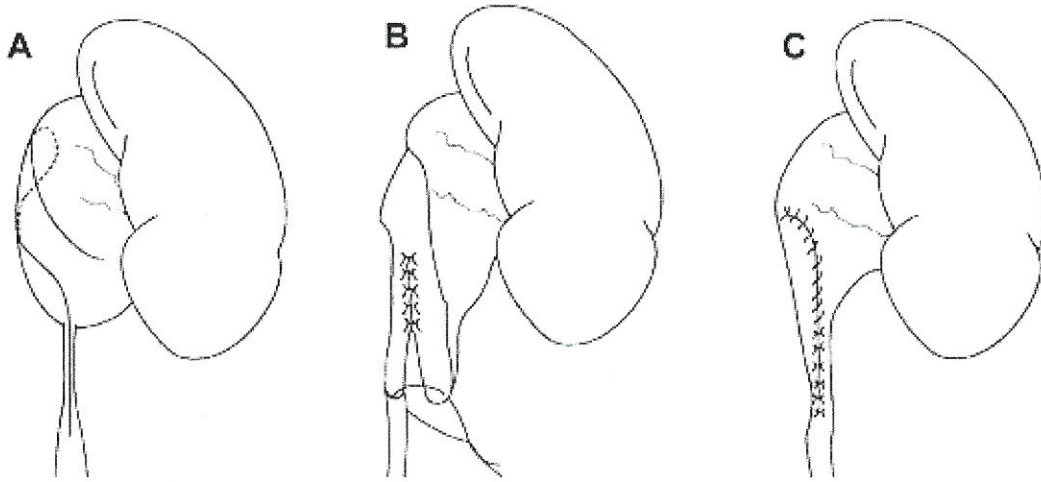


Şekil 10: Anderson-Hynes Dismembered Pyeloplasti Tekniği

Anastomoz, absorbe olan sütür materyali kullanılarak üreter ve renal pelvis duvarından tam kat geçirilen aralıklı ve ya da devamlı sütürlerle yapılır. Anastamozdan önce üreter, ikinci bir darlığı ekarte etmek amacıyla mutlaka kateterize edilmelidir. Anastamozun tamamlanmasına yakın üreteral stent koyulabilir. Cerrahların çoğu arka anastomozu tamamladıktan sonra double-J stent yerleştirmeyi tercih eder (146, 147, 148).

2.Culp-DeWeerd Spiral Flap Tekniği:

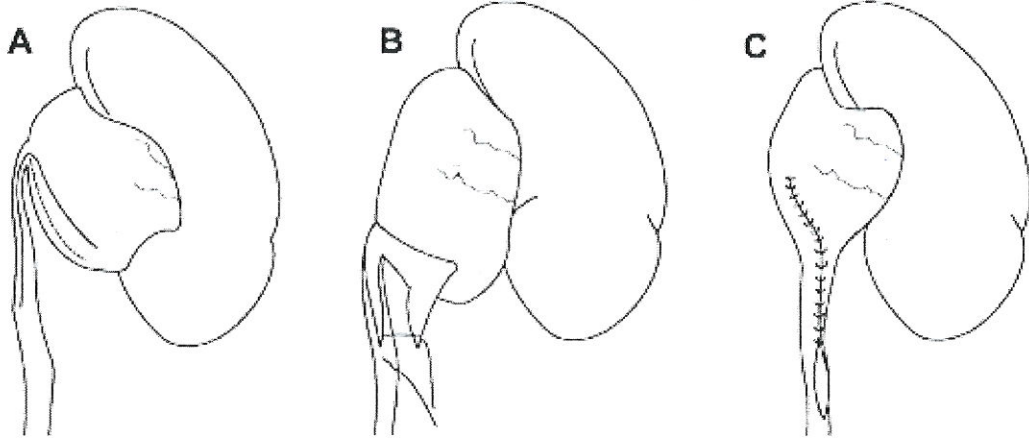
Dismembered pyeloplastinin kolay ve başarılı bir yöntem olması nedeniyle spiral flap tekniği nadiren kullanılır (149).  reteropelvik bileşke obstrüksiyonuyla birlikte proksimal üreterdeki striktür segmentinin uzun olduğu olgularda bu teknik primer rol almaktadır. Spiral flap tekniği, büyük extrarenal pelvisi olan olgularda efektif olarak uygulanabilmektedir. Yüksek insersiyonlu üreterin neden olduğu üreteropelvik bileşke darlıklarının bu teknikle düzeltilmesi güç olabilir (şekil:11)



şekil 11: Culp-DeWeerd Spiral Flap Tekniği

3. Foley Y-V Plasti Tekniği :

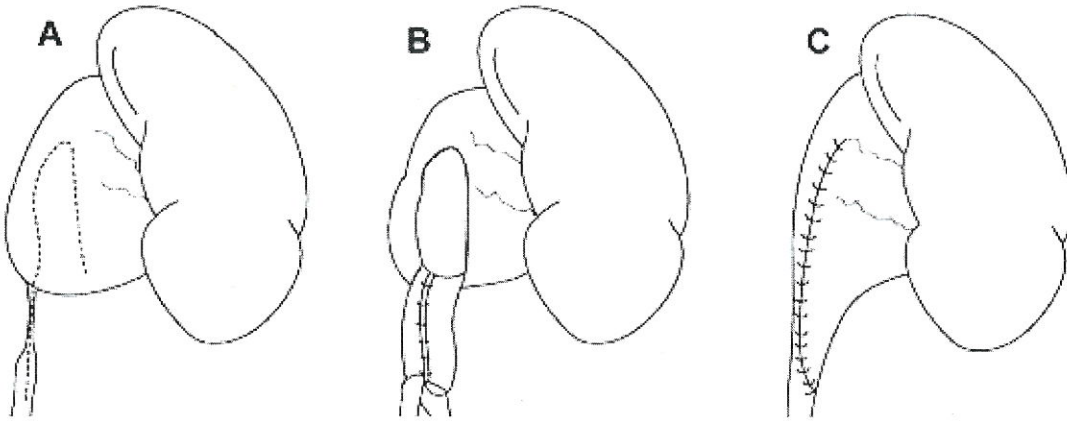
Üreter ve renal pelvisin devamlılığını sağlamak amacıyla geliştirilmiş olan bu teknik böbreğin füzyon ve rotasyon anomalilerinde ya da uzun stenotik segmentlerin düzeltilmesinde kullanılır (150) (şekil 12).



Şekil 12: Foley Y-V Plasti Tekniği

4. Scardino-Prince Vertical Flap Tekniği:

Scardino ve Prince tarafından tanımlanan bu flap tekniği daha çok tarihi değere sahiptir (151). Kullanım alanı extrarenal pelvisin medial kenarında bulunan üreteropelvik bileşke darlıklarıyla sınırlıdır (Şekil 13). Vertikal flap, üreteropelvik bileşke altında çok uzun dar üreter olan olgularda kullanılabilmekteyse de uygun spiral flap oluşturalamayabilir.

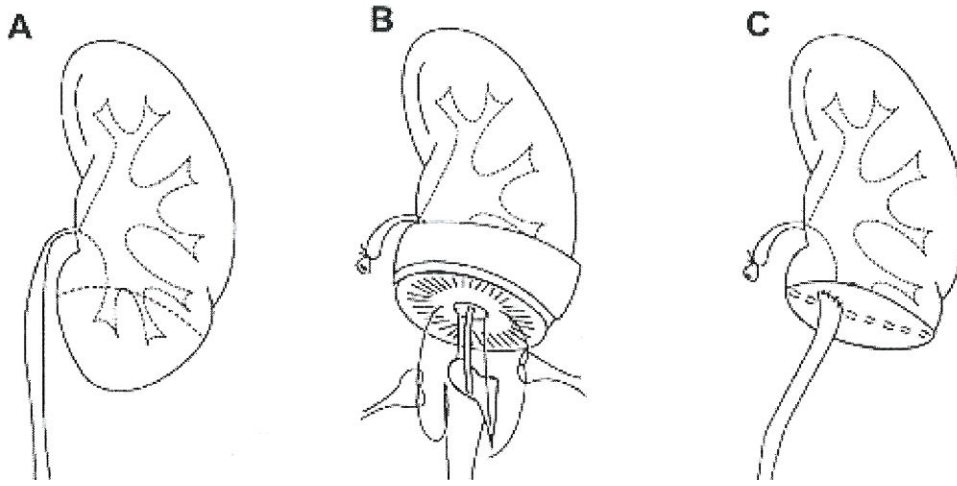


Şekil 13 : Scardino-Prince Vertical Flap Tekniği

5. Üreterokalikostomi:

Üreterokalikostomi, intrarenal pelviste ve yeniden opere edilmesi gereken, sekonder fibrozis gelişmiş olgularda kurtarma (salvage) prosedürü olarak kullanılmaktadır (152). Üreterokalikostomi, atnalı böbrek gibi rotasyon ya da füzyon anomalileriyle ilişkili olan

üreteropelvik bileşke darlıklarında primer rekonstrüktif prosedür olarak da kullanılmaktadır. Gerçekten de atnalı böbrekte üreterokalikostomi, istmusun sakrifiye edilmesine gerek kalmaksızın drenaj sağlayabilmektedir. Ayrıca küçük intrarenal pelvis varlığında da kullanılabilir. Üreterokalikostomi, böbreğin alt pole kolayca girilmesine izin verecek şekilde mobilize edilmesiyle gerçekleştirilir. Daha sonra gelişebilecek renal kortikal fibrozisi önlemek amacıyla alt pol parankimi yeterince rezeke edilmelidir. İnferior kaliks mobilize edilir ve daha sonra lateralinden spatüle edilen üretere anastomoz edilir (şekil 14).



Şekil 14: Üreterokalikostomi

II. Endoskopik Prosedürler:

Günümüzde erişkinlerde UPD'nin tedavisinde endoskopik yaklaşımlar rutin olarak kullanılmaktadır (153, 154). Erişkinlerde bu tedavinin başarısı biraz düşük olmakla birlikte açık pyeloplastinin başarı oranına yaklaşmıştır ve morbiditesi daha azdır. Çocuklarda da perkütan yolla ya da retrograde olarak uygulanabilmektedir (155, 156). Pediatrik endopyelotomide en iyi sonuçlar bile açık pyeloplastinin %100'e yakın başarı oranına yaklaşamamıştır ve yenidoğanlarda kullanımı sınırlıdır. Sekonder üreteropelvik bileşke darlıklarının tedavisinde başarıyla uygulanabilmektedir (155,156, 157, 158, 159).

Antegrade Endopyelotomi:

Antegrade endopyelotomi, deneyimin artması ve kullanılan tekniğin gelişmesiyle üreteropelvik bileşke darlıklarının tedavisinde ilk tercih edilen prosedür haline gelmiştir (153, 160). İşlem sırasında öncelikle perkütanöz yolla lateral ya da üst pol kalikslere girilir ve klavuz tel üreteropelvik bileşkeden mesaneye kadar başarılı bir şekilde yerleştirilir. Nefroskop ile toplayıcı sistem dikkatlice değerlendirildikten sonra klavuz tel üzerinden kesici enstrüman yerleştirilir, üreteropelvik bileşkeye insizyon yapılır. İnsizyon üreteropelvik bileşke darlığının en azından 1 cm altına kadar uzanmalıdır ve renal pelvisin lateraline doğru da 1-2 cm çıkmalıdır. Herhangi bir aberan damarın zedelenmemesine özen gösterilmelidir. İnsizyondan sonra genellikle 8 Fr double-J stent kullanılır ; ayrıca renal pelvise nefrostomi kateteri de bırakılabilmektedir. Hastaların çoğunluğu postoperatif 2-3. günde taburcu edilmekte ve çocuklar 1 hafta içinde normal aktivitelerine dönmektedirler. Double-J stent 6. haftada sistoskopi ile çıkarılır ve birkaç hafta sonra da intravenöz pyelogram çekilir. Daha sonra periyodik olarak izlenen hastanın şikayetleri kaybolduysa ve intravenöz pyelogram fonksiyon ve drenajın düzeldiğini gösteriyorsa perkütan endopyelotomi başarılı olmuştur. Antegrade endopyelotomi, çocuklarda primer üreteropelvik bileşke darlıklarının tedavisinde güvenli ve başarılı bir şekilde uygulanmıştır ve minimal morbidite ile açık pyeloplasti kadar yüksek başarı oranı elde edilmiştir (158). Antegrade endopyelotomi, çocuklarda sekonder üreteropelvik bileşke darlıklarının tedavisinde de güvenli ve etkili ayrıca açık pyeloplastiye alternatif minimal invaziv bir yöntemdir (159).

Retrograde Endopyelotomi:

Üreteropelvik bileşke darlığının retrograd değerlendirilmesi basit balon dilatasyonundan Acucise™ cutting balon kullanımına ve üreteroskopik endopyelotomiye kadar çok çeşitlidir. Erişkin üreteropelvik bileşke darlığının tedavisinde en çok seçilen tedavi yöntemi Acucise™ endopyelotomidir (161). Bu teknikte, Acucise™ cutting balloon klavuz tel üzerinden üreteropelvik bileşkeye yerleştirilir. Striktür alanı balon kontrasla şişirildiğinde karakteristik olarak “waist (bel görüntüsü)” görülmesiyle belirlenir. Daha sonra kesici tele lateral pozisyon verilir, balon yeniden şişirilirken striktür eş zamanlı olarak insize edilir. Kontrasın extravazasyonu görülmelidir ve ardından 8 Fr double-J stent yerleştirilmelidir. Hastanın izlemi antegrade endopyelotomide olduğu gibidir. Üreteroskopik endopyelotomi üreteropelvik bileşke darlığının tedavisinde popülarite kazanmıştır (162). Klavuz tel üreteropelvik bileşke darlığından geçirildikten sonra üreteropelvik bileşkeyi görmek için rijid ya da fleksible

üreteroskop kullanılır ve daralmış alanın lokalizasyonu ve uzunluğu belirlenir. Elektrokoter ya da holmium:YAG laser ile endoskopik insizyon yapılır. İnsizyon, renal pelvisin hemen içinden normal üretere kadar yapılır ve daha sonra balonla dilate edilir. Üreteral stent yerleştirilmeli ve 6-8 hafta tutulmalıdır. Çocuklarda üreteropelvik bileşke darlıklarının retrograde endopyelotomi ile tedavi edilmesinin en önemli avantajı morbiditesinin az olmasıdır (163, 164).

III. Laparoskopik Pyeloplasti

Hastaya uygulanacak olan optimal cerrahi prosedürü seçerken; anatomik yapı, hastanın beklentileri ve cerrahın deneyimi bu kararı etkileyen faktörlerdir. %90-95 başarı oranıyla altın standart halen açık dismembered pyeloplastidir. Ancak morbidite ve hastanede kalış süresini azaltmaya eğilim olması endoskopik ve laparoskopik girişimleri ön sıralara getirmektedir. Laparoskopik pyeloplastinin temel prensipleri açık pyeloplastiye benzerdir ve teknik zorlukları olsa da iyi sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle damar basısı, yüksek girişli üreter, daha önce başarısız olmuş ve şiddetli hidronefrozu olan olgularda tercih edilir ve Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti, Foley V-Y plasti teknikleri laparoskopik olarak yapılabilir (158, 160, 164, 165, 166).

C. SONUÇLAR VE KOMPLİKASYONLAR

UPD, cerrahi olarak başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir (125, 144, 145, 167, 168). Sekonder operasyon oranı %1'den azdır, nefrektomi %2'den az sıklıkta yapılmaktadır. En sık görülen erken komplikasyon idrar ekstrevasiyonunun uzun sürmesi ve gecikmiş anastamoz kaçağıdır. Drenajın 14 günden daha fazla sürmesi halinde renal pelvis ve üreterin devamlılığı İVP ya da retrograde pyelografi ile kontrol edilir. Anlamli derecede kaçak mevcutsa stent ya da perkütan nefrostomi kateteri yerleştirilir. Üriner diversiyon sağlandıktan sonra drenaj genellikle 48 saatte kesilir. Bu olgularda yaygın olarak anastamoz hattında skar dokusu gelişir. Primer prosedürün başarısızlığının ya da sekonder darlık oluşmasının nedenleri; fibrozis, anastamoz tekniği, renal malrotasyona sekonder üreterin katlanması ya da anastamoz diastalinde üreterdeki darlık olabilir. Revizyon, açık cerrahi prosedür ya da endoskopik yaklaşımla yapılabilir (108, 119). Operasyondan sonraki 3. ayda, 1., 2., 5. yılda yapılan diüretik renogram ile diferansiyel renal fonksiyonlardaki düzelme takip edilir (169, 170).

BÖLÜM II

TEZ ÇALIŞMASI

I-GİRİŞ VE AMAÇ

Üreteropelvik bileşke darlığı (UPD), çocuklarda en sık görülen üriner sistem obstrüksiyonudur, 1/1000-2000 canlı doğum sıklığında görülür (34). UPD'nin patofizyolojisi halen bilinmemektedir; tedavi yaklaşımlarının geliştirilerek morbiditenin azaltılması ve sonuçların iyileştirilmesi için patogeneze ve fizyopatolojinin kesin ortaya konması gereklidir (171). Önceki çalışmalarda, UPD olgularının histolojik incelemesinde düz kas hücrelerinde azalma ve atrofi, düz kas hücreleri arasında ve çevresinde kollajen liflerinin miktarında artma, sinir hücrelerinde azalma bildirilmiştir. Bu değişikliklerin yol açtığı, düz kaslardaki koordine peristaltizmdeki bozulmanın idrar akımındaki fonksiyonel ve mekanik obstrüksiyon etkeni olduğu öne sürülmüştür. Notley 1970'de, Hanna ve ark. 1976'da, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olan segmentlerde normal düz kas hücreleri arasında aşırı biriken kollajenin idrar akımının bozulmasından sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (27, 28, 172). Wang ve ark. 1995'de UPD'nin patogenezinde innervasyon defektinin önemli rolü olduğunu, ve azalmış nerve growth faktör mRNA ekspresyonunun etyolojide önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir (34). Murakumo ve ark. 1997'de kombine nörojenik ve myojenik teoriyi ortaya atmışlardır; UPD'de üreter duvarında sinir liflerindeki azalmanın düz kas hücrelerinin atrofisi ve disfonksiyonuna, intersellüler ve interstisiyel alanda anormal kollajen birikimine neden olduğunu ortaya koymuşlardır (33).

UPD'nin neden olduğu konjenital hidronefroza birçok düz kas hücre anormallikleri bildirilmiştir. Gosling ve Dixon, ultrastrüktürel düzeyde myoflamanları azalmış, organelleri artmış düz kas hücreleri gözlemişler, düz kas anomalilerinin düz kaslar tarafından aşırı kollajen sentezi ile birlikte olduğunu ileri sürmüşlerdir (30). Kaneto ve ark. tarafından, gelişim sürecinde üreteropelvik bileşkede düz kas dağılımının büyük oranda değişikliğe uğrayarak sirkülerden oblik paterne değiştiği, UPD'de ise sirküler tabakanın dominant kaldığı bildirilmiştir (26). English ve ark. çalışmalarında morfolojik sonuçları analiz etmişler, genç hastalarda düz kasların daha az diferansiye, aktif kollajen sentezlenme potansiyelinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (173).

Düz kas hücresinin kontraktıl protein kompozisyonu, fenotipik modülasyonuna göre belirgin olarak değişmektedir (174). Düz kas kontraksiyonu, myozin ve aktin myoflamentlerinin karşılıklı etkileşimi sonucu meydana gelir. Düz kas myozini 3 tip ağır zincir içeren heksamerik bir moleküldür. Myozin ağır zincir (MHC: myosin heavy chain) molekülleri sadece kasın kasılma özelliğini belirlemez aynı zamanda kas gelişimi ve hastalıklarının da moleküler belirleyicisidir. SM1, SM2 ve SMemb olmak üzere 3 tip MHC izoformu vardır. Düz kas myosin ağır zincir (SM MHC) izoformları SM1 ve SM2 düz kas diferansiasyonu için spesifik markerlerdir ve bunlar düz kas hücrelerindeki fenotipik değişikliklerin tam identifikasyonuna izin verirler (175). SM MHC izoformları SM1 ve SM2 tek genin ürünleridir fakat fetal gelişim sırasında farklı olarak düzenlenmektedirler (176,177). SM1, düz kas hücrelerinde erken gelişim safhasından başlayarak matür safhaya kadar eksprese edilirken SM2 matür düz kas hücrelerinde bulunur (178). Lin ve ark tarafından yapılan bir çalışmada tavşan mesanesinde düz kas MHC izoform ekspresyonunun gelişimsel olarak düzenlendiği ve düz kas MHC izoform ekspresyonundaki değişikliklerin kontraktılite kapasitesinin artmasıyla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (176). SM MHC izoformlarının üçüncü tipi olan SMemb, kas dışı myosin ağır zincir izoformu olarak kabul edilmektedir ve farklı bir genin ürünüdür (179). SMemb, beyin dokusunda fazla miktarda bulunur, ayrıca düz kas hücrelerinde büyüme ve/veya hücre bölünmesi esnasında eksprese edilir. Örneğin, fetal aortadaki embriyonik düz kas hücrelerinde ve aterosklerotik neointimadaki çoğalan düz kas hücrelerinde SMemb eksprese edilmektedir (180). SMemb'in gerçek fonksiyonu halen araştırılmaktadır ancak insan beyinde, gastrointestinal sistemde interstisyel Cajal hücrelerinde ve embriyonik düz kas hücrelerinde bol miktarda ekspresse edilmektedir (125, 180).

Bu çalışmada, SM MHC izoformlarının immünohistokimyasal ekspresyonu değerlendirilerek UPD'nin neden olduğu konjenital hidronefroza düz kas hücrelerinin diferansiasyon ve fenotipik modülasyonunun rolü araştırılmıştır. Düz kas ekspresyonları preoperatif renal fonksiyon , hidronefroz derecesi, postoperatif renal fonksiyonlarda düzelme ve üreteropelvik bileşke çapı ile karşılaştırılmış ve düz kas ekspresyonunun pyeloplasti sonrası fonksiyonel ve morfolojik düzelmeye etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

II. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grupları ve doku örnekleri

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde 1996 ile 2002 yılları arasında radyolojik bulgularıyla UPD olarak değerlendirilen 40 hastanın 20'sinin doku örnekleri ve pre-postoperatif radyolojik tetkikleri retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi. Eş zamanlı vesikoüreteral reflüsü olan, bilateral UPD ya da postoperatif komplikasyonlara bağlı olarak yeniden opere edilmiş olan 20 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Hastaların 12'si erkek (%61.9), 8'i kızdı (%38.1), operasyon sırasındaki yaşları 1 ay ile 13 yaş arasında değişmekteydi ve ortalama operasyon yaşları 60.60 ± 49.61 aydı.

Bilimsel araştırma komisyonu tarafından Adli Tıp Konseyinden izin alındıktan sonra 7 erkek 7 kız olmak üzere 14 pütrifiye olmamış, taze otopside elde edilen üreteropelvik bileşke doku örneklerinden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubundaki 14 hastanın 7'si erkek, 7'si kızdı ,hastaların yaşları 1 ay ile 12 yaş arasındaydı, ortalama 63.71 ± 47.94 aydı. Her iki grubun yaşları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0.793$).

Retroperitoneal Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti ile elde edilen cerrahi doku örneklerinin sadece üreteropelvik bileşkenin dar kısımları histolojik olarak analiz edildi. Hastaların pre ve postoperatif ultrasonografi ve diüretik renografi bulguları değerlendirildi. Renal obstrüksiyonun derecesini saptamak için morfolojik ve fonksiyonel derecelendirme sistemi kullanıldı. Hidronefrozun morfolojik olarak derecelendirilmesi Society of Fetal Urology System ile yapıldı (91, 92) (tablo-2). DTPA enjeksiyonundan sonra 2. ve 3. dakikalardaki renal uptake ölçülerek zaman-aktivite eğrisinden yararlanılarak diferansiyel renal fonksiyon derecelendirildi (tablo-3).

Tablo-3: Diferansiyel renal fonksiyon derecelendirmesi.

Grade	% Fonksiyon
I	40-50
II	30-40
III	20-30
IV	10-20
V	0-10

Çalışma grupları; hidronefroz derecesindeki düzelme, preoperatif renal fonksiyonları, postoperatif renal fonksiyonlardaki düzelme ve üreteropelvik çaplarına göre 4'e ayrıldı:

A) hidronefroz derecesindeki düzelmeye göre;

Hn-1: hidronefroz derecesi azalan ve

Hn-2: hidronefroz derecesi azalmayan ;

B) preoperatif renal fonksiyonlarına göre;

preopF1: diferansiyel renal fonksiyon %40'ın üzerinde ve

preopF2: diferansiyel renal fonksiyon %40'ın altında ,

C) postoperatif renal fonksiyonlardaki düzelmeye göre;

postop F1: postoperative diferansiyel renal fonksiyon %5'in üzerinde düzelmiş ve

postop F2: postoperative diferansiyel renal fonksiyonda düzelme olmamış

D) üreteropelvik bileşke çaplarına göre;

UD1: üreteropelvik bileşke çapı < 1 mm ve

UD2: üreteropelvik bileşke çapı > 1 mm

İmmünohistokimyasal İnceleme

SM1, SM2 ve SMemb'e karşı 1:100 dilüe edilmiş primer monoklonal antikorlar kullanılarak avidin-biotin-peroksidaz metodu uygulandı. SM1, SM2 ve SMemb'e karşı primer monoklonal antikorlar Dr. Masanori Aikawa tarafından hazırlanmış ve hediye edilmiştir (177). Dokular immün boyama için formalinde fikse edildi ve parafinde gömüldü. Özetle, parafin kesitleri ksilende depafinize edilip distile suya daldırılarak rehidrate edildi. Endojen peroksidaz aktivitesi, fosfat tamponlu salinde, 0.01 mmol/L, pH7.5, %0.3'lük hidrojen peroksidaz solüsyonu kullanılarak bloke edildi. Oda ısısında, 1N HCl içinde 10 dakika tutulduktan sonra, bu üç antikor oda ısısında 30 dakika uygulandı ve fosfat tamponlu salinde yıkandı. Biotinlenmiş sekonder antikorlar ve streptavidin peroksidaz kompleksi (DAKO Corp, Denmark) oda ısısında 10 dakikalık aralarla sırayla eklendi ve fosfat tamponlu salinde yıkandı. Peroksidaz aktivitesi, 5 dakika 0.03 % 3-3' diaminobenzidine tetrahydrochloride (Sigma Chemical, St.Louis, USA) uygulanarak gözlendi. Deionize suda çalkalandıktan ve hematoksilen ile karşıt boyandıktan sonra slaydlar dehidrate edildi ve lam üzerine yerleştirildi. Uygun doku örnekleri herbir primer antikor için pozitif ve negatif kontroller olarak sınıflandırıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirme

Boyanmış kesitler ışık mikroskobu altında değerlendirildi, birbirlerinden ve hasta bilgilerinden haberdar olmayan iki patolog tarafından bağımsız olarak derecelendirildi. Ölçümler, rastgele seçilen, birbiriyle çakışmayan 10 alanda, x100 büyütmede yapıldı. Her olgu için 10 kesit değerlendirildi. Üreter duvarındaki üç antikorun immünohistokimyasal boyanması semikantitatif olarak değerlendirildi ve üreteropelvik bileşkenin kas tabakasındaki boyanmanın yüzdesine göre; %10'dan az ise 1, %10-25 ise 2, %25-50 ise 3 , %50'den fazla ise 4 olarak derecelendirildi (178).

İstatistik varyasyon analizi

İmmünohistokimyasal değerlendirmelerden elde edilen veriler ve hasta grupları Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U nonparametrik test (SPSS 5.0, Chicago, IL, USA) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi, 0.05 ve altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Gözlemcilerin kendi içlerindeki değişkenliğini belirlemek için her bir metod aynı gözlemci tarafından başlangıçtaki değerler bilinmeksizin tekrarlandı. Paired samples t-test ile yapılan istatistiksel analizler iki veri arasında fark olmadığını gösterdi ($p>0.05$). Ayrıca, seçilen alanların önemini test etmek için, rastgele seçilen 3 alandaki sonuçlar rastgele seçilen 10 alandan elde edilen sonuçların ortalaması ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve paired t-test ile anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

III. SONUÇLAR

I. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışılan doku örneklerinin histolojik skorlamasının istatistiksel analizleri tablo-4’de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri tablo-5’de gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal değerlendirme ile SMemb ekspresyonunun düz kas tabakasında diffüz olarak dağıldığı gösterilmiştir. UPD’de SMemb’in ekspresyon paterninde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0.777$) (şekil-15, 16) .

SM1 ekspresyonu, UPD olgularında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, belirgin olarak artmıştır ($p= 0.000$). SM1 ürotelyumda belirgin olarak ekspresse edilmiştir ancak düz kas tabakasında ekspresyonu zayıftır. Kontrol grubunda ise kas tabakasında boyanma görülmezken ürotelyumda zayıf boyanma görülmüştür. (Şekil 17, 18).

UPD grubunda; SM2, düz kas tabakasında güçlü olarak ekspresse edilmiştir, ürotelyumda boyanma görülmemiştir.. Kontrol grubunda SM2 ekspresyonu görülmemiştir ($p= 0.000$) (Şekil 19, 20).

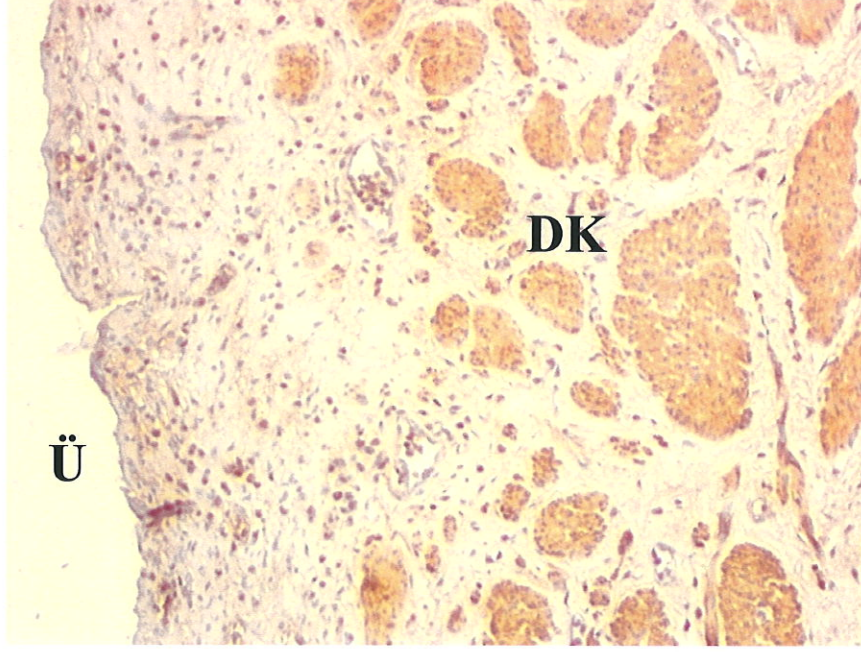
Tablo-4: Çalışılan doku örneklerinin histolojik skorlarının istatistiksel analizleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	
	ortalama±SD	ortalama±SD	P değeri
SM1 skoru	2.80±1.105	1.36±0.497	.000
SM2 skoru	3.50±0.607	1.29±0.469	.000
SMemb skoru	2.25±0.786	2.14±0.770	.777

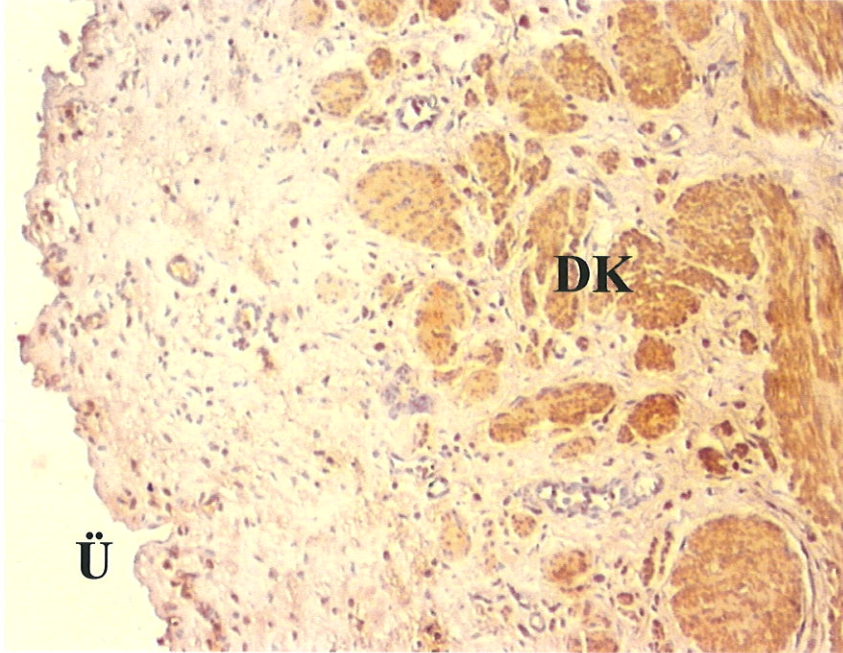
SD: standart deviation

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunda myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri

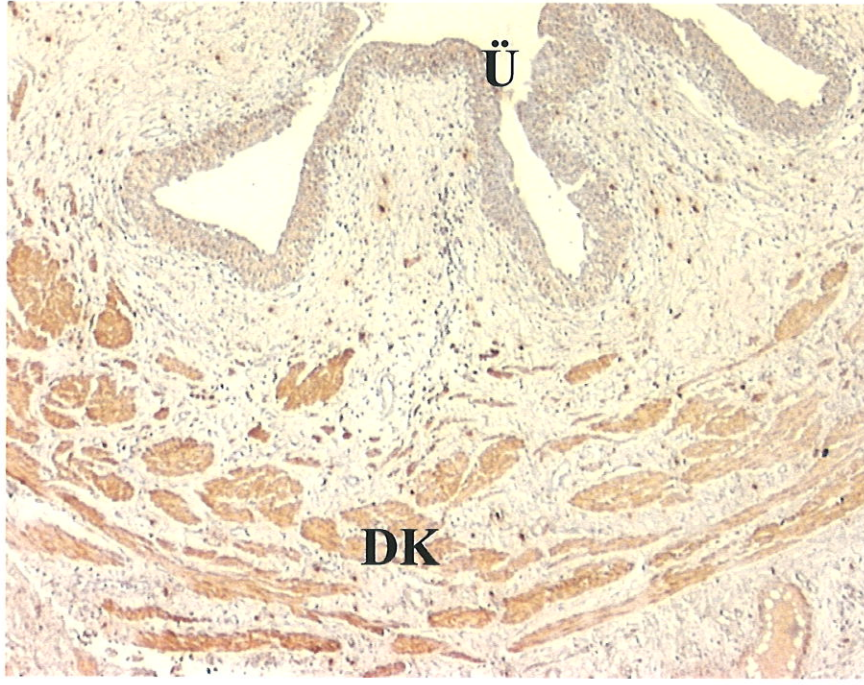
		SM1 (%)	SM2 (%)	SMemb (%)
HASTA GRUBU	1	25-50	10-25	10-25
	2	>50	>50	10-25
	3	25-50	>50	10-25
	4	<10	>50	25-50
	5	25-50	25-50	<10
	6	>50	>50	10-25
	7	<10	>50	25-50
	8	10-25	25-50	25-50
	9	10-25	>50	25-50
	10	>50	>50	10-25
	11	25-50	25-50	<10
	12	25-50	25-50	<10
	13	>50	>50	10-25
	14	25-50	>50	>50
	15	25-50	>50	10-25
	16	25-50	25-50	25-50
	17	>50	>50	25-50
	18	>50	25-50	10-25
	19	<10	25-50	10-25
	20	<10	25-50	10-25
KONTROL GRUBU	1	10-25	<10	10-25
	2	10-25	<10	10-25
	3	<10	<10	25-50
	4	<10	<10	25-50
	5	10-25	10-25	<10
	6	<10	10-25	10-25
	7	<10	10-25	25-50
	8	<10	<10	10-25
	9	<10	<10	25-50
	10	10-25	<10	<10
	11	<10	<10	10-25
	12	10-25	<10	25-50
	13	<10	10-25	<10
	14	<10	<10	10-25



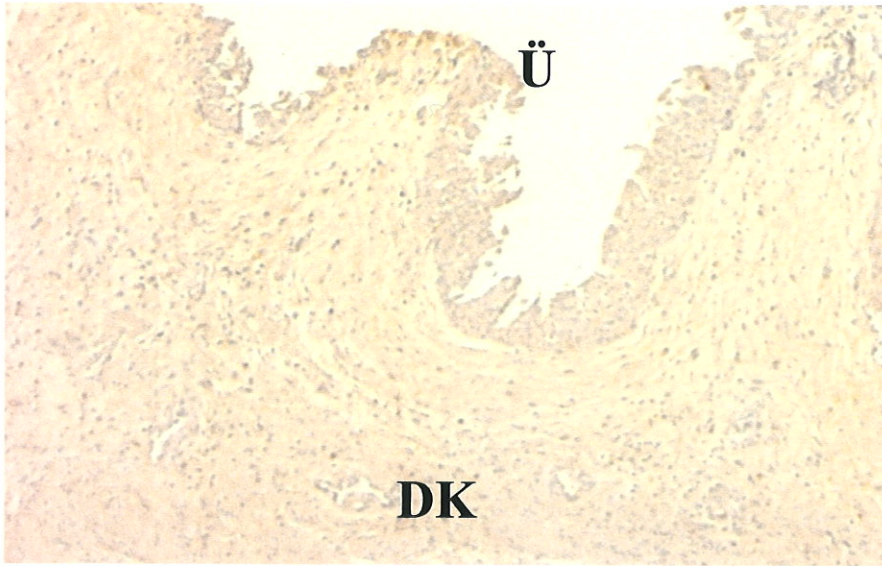
Şekil-15: Ureteropelvik bileşke darlığı, düz kas demetlerinin Smemb antikoru ile güçlü bir şekilde boyanması (İmmünoperoksidaz boyama, x10) (Ü: Ürotelyum , DK: Düz Kas)



Şekil-16: Kontrol grubu, düz kas demetlerinin Smemb antikoru ile güçlü bir şekilde boyanması (İmmünoperoksidaz boyama, x10) (Ü: Ürotelyum , DK: Düz Kas)



Şekil-19: Ureteropelvik bileşke darlığı, SM2 antikoru ile düz kas tabakasında güçlü boyanma. (İmmünoperoksidaz boyama, x10) (Ü: Ürotelyum , DK: Düz Kas)



Şekil-20: Kontrol grubu; SM2 antikoru ile boyanma yok. (İmmünoperoksidaz boyama, x10) (Ü: Ürotelyum , DK: Düz Kas)

II. HİSTOLOJİK VE FONKSİYONEL VERİLERİN BİRLİKTE

DEĞERLENDİRİLMESİ:

A) Preoperatif renal fonksiyonlarına göre gruplandırılan hastaların sonuçları:

Preoperatif diferansiyel renal fonksiyonları derecelendirilen 16 hastanın 8'inde grade-1, 4'nde grade-2, 2'nde grade-3 ve 2'nde grade-4 olarak değerlendirildi. Preoperatif diferansiyel renal fonksiyonları %40'ın üzerinde olan (preopF1, n=8) ve diferansiyel renal fonksiyonu %40'ın altında olan (preopF2, n=8) hasta gruplarının myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri tablo-6'da verilmiştir. Preop F1 ve Preop F2 grubunun arasında SM1, SM2 ve SMemb ekspresyonları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.913, p=0.263, p=0.563). Preop F1 ve Preop F2 gruplarının gruplarının düz kas myozin ağır zincir izoform ekspresyonlarının istatistiksel analiz sonuçları tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-6: Hasta grubunda preoperatif renal fonksiyonları farklı olan iki grubun (*) myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri

		Preoperatif diferansiyel renal fonksiyon (% , grade)	SM1 (%)	SM2 (%)	SMemb (%)
preopF1 n=8	7	49, I	<10	>50	25-50
	8	48, I	10-25	25-50	25-50
	9	52, I	10-25	>50	25-50
	10	55, I	>50	>50	10-25
	13	46, I	>50	>50	10-25
	15	46, I	25-50	>50	10-25
	18	55, I	>50	25-50	10-25
	19	42, I	<10	25-50	10-25
preopF2 n=8	1	27, III	25-50	10-25	10-25
	3	10, IV	25-50	>50	10-25
	4	32, II	<10	>50	25-50
	5	39, II	25-50	25-50	<10
	11	38, II	25-50	25-50	<10
	16	26, III	25-50	25-50	25-50
	17	39, II	>50	>50	25-50
	20	11, IV	<10	25-50	10-25

(*) preopF1: Preoperatif diferansiyel renal fonksiyonları %40'ın üzerinde olan hasta grubu (n=8), preopF2: Preoperatif diferansiyel renal fonksiyonları %40'ın altında olan hasta grubu (n=8).

Tablo-7: Preop F1 ve Preop F2 gruplarının gruplarının düz kas myozin ağır zincir izoform ekspresyonlarının istatistiksel analiz sonuçları

	Preop F1	Preop F2	kontrol	
	ortalama±SD	ortalama±SD	ortalama±SD	P değeri
SM1	2.63±1.302	2.63±1.061	1.36±0.497	.913
SM2	3.62±0.518	3.25±0.707	1.29±0.469	.263
SMemb	2.38±0.518	2.13±0.835	2.14±0.770	.563

B) Hidronefroz derecesindeki düzelmeye göre gruplandırılan hastaların sonuçları:

Operasyon öncesindeki ve sonrasındaki renal ultrasonografi bulgularına ulaşılabilen 17 hastanın pre ve popstoperatif ultrasonografilerinde, hidronefroz, morfolojik olarak Society of Fetal Urology System'e göre derecelendirildi. Postoperatif 1 yıllık izlemde 8 hastanın hidronefroz derecesi azalırken 9 hastada hidronefroz derecesi düzelmemişti. Hidronefroz derecesinde düzelme saptanan (Hn-1, n=8) ve düzelme saptanmayan (Hn2, n=9) hastaların myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri tablo-8'de gösterilmiştir.

Hidronefroz derecesinde düzelme saptanan (Hn-1, n=8) ve düzelme saptanmayan (Hn2, n=9) hastaların SM1, SM2 ve SMemb ekspresyonları birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0.685, p=0.184, p=0.489). Hn1 ve Hn2 gruplarının SM1, SM2 ve SMemb ekspresyonları bakımından yapılan istatistiksel analiz sonuçları tablo-9'de gösterilmektedir.

Tablo-8: Hasta grubunda operasyon sonrasında hidronefroz derecesi düzelen ve düzelmeyen iki grubun (*) myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri

		Preop. hidronefroz derecesi (grade)	Postop. hidronefroz derecesi (grade)	SM1 (%)	SM2 (%)	SMemb (%)
Hn1 (n=8)	4	III	I	<10	>50	25-50
	6	IV	III	>50	>50	10-25
	7	IV	II	<10	>50	25-50
	10	IV	II	>50	>50	10-25
	11	IV	III	25-50	25-50	<10
	13	IV	III	>50	>50	10-25
	14	III	II	25-50	>50	>50
	16	III	II	25-50	25-50	25-50
Hn2 (n=9)	1	IV	IV	25-50	10-25	10-25
	3	II	II	25-50	>50	10-25
	5	IV	IV	25-50	25-50	<10
	8	III	III	10-25	25-50	25-50
	9	IV	IV	10-25	>50	25-50
	15	III	III	25-50	>50	10-25
	17	IV	IV	>50	>50	25-50
	18	IV	IV	>50	25-50	10-25
	19	IV	IV	<10	25-50	10-25

(*) Hn1:Hidronefroz derecesinde düzelme saptanan, Hn2: Hidronefroz derecesinde düzelme saptanmayan

Tablo-9: Hn1 ve Hn2 gruplarının gruplarının düz kas myozin ağır zincir izoform ekspresyonlarının istatistiksel analiz sonuçları

	Hn1	Hn2	Kontrol	P değeri
	ortalama±SD	ortalama±SD	ortalama±SD	
SM1	2.88±1.246	2.78±0.972	1.36±0.497	.685
SM2	3.75±0.463	3.33±0.707	1.29±0.469	.184
SMemb	2.50±0.926	2.22±0.667	2.14±0.770	.498

C) Postoperatif renal fonksiyonlardaki düzelme göre gruplandırılan hastaların sonuçları:

Kontrolleri standardize edilebilen hastaların postoperatif 1 yıllık izleminde postoperative diferansiyel renal fonksiyonu %5'in üzerinde düzelmiş hastalar (Postop F1, n=5) ile postoperative diferansiyel renal fonksiyonunda düzelme görülmeyen hastaların (Postop F2, n=5) myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri tablo-10'de gösterilmiştir. PostopF1 ve Postop F2 grubundaki hastaların SM1, SM2 ve SMemb ekspresyonları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Postop F1 ve Postop F2 gruplarının düz kas myozin ağır zincir izoform ekspresyonlarının istatistiksel analiz sonuçları tablo-11'de gösterilmektedir.

Tablo-10: Hasta grubunda postoperative diferansiyel renal fonksiyonda %5'in üzerindeki düzelmeye göre (*) myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri

		Preop. diferan. renal fonk. (%)	Postop. diferan. renal fonk. (%)	SM1 (%)	SM2 (%)	SMemb (%)
postop F1 n=5	1	27	33	25-50	10-25	10-25
	4	32	45	<10	>50	25-50
	11	38	49	25-50	25-50	<10
	13	46	60	>50	>50	10-25
	16	26	36	25-50	25-50	25-50
Postop F2 n=5	7	49	45	<10	>50	25-50
	8	50	50	10-25	25-50	25-50
	9	52	45	10-25	>50	25-50
	15	46	37	25-50	>50	10-25
	19	42	40	<10	25-50	10-25

(*) postop F1: postoperative diferansiyel renal fonksiyon %5'in üzerinde düzelmiş (n=5), postop F2: postoperative diferansiyel renal fonksiyonda düzelme olmamış (n=5)

Tablo-11: Postop F1 ve Postop F2 gruplarının düz kas myozin ağır zincir izoform ekspresyonlarının istatistiksel analiz sonuçları

	Postop F1	Postop F2	Kontrol	P değeri
	ortalama±SD	ortalama±SD	ortalama±SD	
SM1	2.80±1.095	1.80±0.837	1.36±0.497	.125
SM2	3.20±0.837	3.60±0.548	1.29±0.469	.419
SMemb	2.20±0.837	2.60±0.548	2.14±0.770	.419

D) Üreteropelvik çaplarına göre gruplandırılan hastaların sonuçları:

Operasyon sırasında üreteropelvik bileşke çap ölçümü için uygun örnek alınabilmiş olan 13 hastanın 8'inde üreteropelvik bileşkesinin çapı 1mm'den dar, 5'inde ise üreteropelvik bileşkesinin çapı 1mm'den geniş bulundu. Üreteropelvik bileşkesinin çapı 1mm'den dar olan hastalar (UD1 , n=8) ile üreteropelvik bileşkesinin çapı 1mm'den geniş olan hastaların (UD2 , n=5) myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri tablo-12'de gösterilmiştir. UD1 ve UD2 grubundaki hastaların SM1, SM2 ve SMemb ekspresyonları bakımından birbirleri arasında anlamlı fark yoktu. UD1 ve UD2 gruplarının düz kas myozin ağır zincir izoform ekspresyonlarının istatistiksel analiz sonuçları tablo-13'de gösterilmektedir.

Tablo-12: Hasta grubunda üreteropelvik bileşke çapına göre (*) myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri

		Üreteropelvik bileşke çapı (mm)	SM1 (%)	SM2 (%)	SMemb (%)
UD1 (n=8)	1	0.7	25-50	10-25	10-25
	5	0.5	25-50	25-50	<10
	7	0.8	<10	>50	25-50
	8	0.6	10-25	25-50	25-50
	10	0.3	>50	>50	10-25
	11	0.5	25-50	25-50	<10
	15	0.5	25-50	>50	10-25
	16	0.9	25-50	25-50	25-50
UD2 (n=5)	6	5	<10	<10	25-50
	9	4	10-25	>50	25-50
	14	7	25-50	>50	>50
	18	7	>50	25-50	10-25
	19	2	<10	25-50	10-25

(*) UD1: üreteropelvik bileşke çapı<1mm (n=8), UD2: üreteropelvik bileşke çapı>1mm (n=5).

Tablo-11: UD1 ve UD2 gruplarının düz kas myozin ağır zincir izoform ekspresyonlarının istatistiksel analiz sonuçları

	UD1	UD2	Kontrol	
	ortalama±SD	ortalama±SD	ortalama±SD	P değeri
SM1	2.75±0.886	2.80±1.304	1.36±0.497	.816
SM2	3.25±0.707	3.60±0.548	1.29±0.469	.370
SMemb	2.13±0.835	2.60±0.894	2.14±0.770	.434

V-TARTIŞMA

Bu çalışma, UPD'nin neden olduğu konjenital hidronefroza düz kas hücrelerinin fenotipik modülasyonunu göstermektedir.

Notley tarafından üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında, üreteropelvik bileşkede düz kasların azaldığı yada atrofiye olduğu ve bu obstrükte segmentte aşırı biriken kollajenin burada elastisiteyi bozduğunu belirtilmiştir (27). Üreteropelvik bileşkenin elektron mikroskopik çalışmalarında Hanna ve ark. kas hücreleri arasında ve çevresinde kollajen liflerinin aşırı miktarda arttığı ve sonuçta kas liflerinin birbirinden uzaklaşmasıyla aralarındaki bağlantılarının zayıfladığını belirtmişlerdir (28, 181). Bu bulguların üreteropelvik bileşkede kas kontraksiyonlarını kesintiye uğratarak obstrüksiyona yolaçtığı düşünülmüştür.

Star ve arkadaşları ise darlık olan üreteropelvik bileşkede kas tabakasının kalınlığının ve düz kas hücrelerinin arttığını göstermişlerdir (182). Mezenşimal diferansiasyonu etkilemesi nedeniyle üriner sistemin gelişmesinde büyük bir öneme sahip olan transforming growth faktör- β (TGF- β), myogenezis için mezenşimal hücre büyümesini uyarabilir, özellikle üriner sistem obstrüksiyonlarında böbrekte artar. Seremetis ve ark. üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında TGF- β mRNA ekspresyonunun arttığını ve bunun kas ve kollajenin artmasına neden olduğunu göstermişlerdir (57).

Düz kas kontraksiyonu, myozin ve aktin myoflamentlerinin karşılıklı etkileşimi sonucu meydana gelir ve bu etkileşim sırasında gerekli olan enerji ATP'nin hidrolizi ile elde edilir. Düz kas myozini iki ağır zincir içeren hegzamerik bir moleküldür. Düz kasın kasılma özelliğini belirleyen myozinin multiple izoformu vardır. SM1, SM2 düz kasa spesifiktir, SMemb ise kas dışı myozin ağır zincir izoformudur. Düz kasta SMemb varlığı Rovner ve ark., Kawamoto ve Adelstein tarafından saptanmıştır (177). SM1, düz kas hücrelerinde erken gelişim safhasından başlayarak matür safhaya kadar eksprese edilirken SM2 matür düz kas hücrelerinde bulunur (178). Lin ve ark tarafından yapılan bir çalışmada tavşan mesanesinde düz kas MHC izoform ekspresyonunun gelişimsel olarak düzenlendiği ve düz kas myozin ağır zincir izoformlarının ekspresyonundaki değişikliklerin kontraktile kapasitesinin artmasıyla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (176).

UPD'nin neden olduğu konjenital hidronefroza, dar olan üreteropelvik bileşke duvarında düz kas myozin ağır zincir izoformlarının immünohistokimyasal ekspresyonu değerlendirilerek, UPD'de düz kas hücrelerinin diferansiasyon ve fenotipik modülasyonunun rolü araştırılan bu çalışmada, UPD olgularında SM1 ($2,80 \pm 1.105$) ve SM2 (3.50 ± 0.607)

ekspresyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur ($p=0.000$, $p=0.000$) Bizim immünohistokimyasal çalışmamızda UPD’de düz kas ekspresyonunun arttığı açıkça gösterilmesi UPD’de düz kas hücrelerinde hipertrofi olduğunu belirten çalışmaları desteklemektedir (57, 183, 184, 185).

Myozin ağır zincir izoformunun tipi dokunun fonksiyonel karakteristiklerini etkilemektedir. Gelişim sürecinde MHC izoform dağılımındaki değişiklikleri düzenleyen moleküler olaylar bilinmemektedir (176). TGF- β gibi büyüme faktörleri ve adrenerjik innervasyonun düz kas myozin ağır zincir izoformlarının ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. SM1 ve SM2 mRNA mesanenin gelişim sürecindeki tüm evrelerde bulunur. Bu gelişim sürecinde SM2 mRNA sürekli olarak artar ve erişkin mesanesinde dominant hale gelir; SM1 mRNA ise prenatal evrede dominanttır. Düz kas MHC izoform ekspresyonu dokuya spesifiktir ve düz kasın fonksiyonel özelliğinin kontraktıl proteininin gen ekspresyonunu düzenlemektedir (176). Hipertrofiye olmuş mesanede SM1’in dominant hale gelmesi ilk olarak değişen fonksiyonel ihtiyaçlara mesanenin yanıtı düz kas MHC izoform ekspresyonunun değiştiğini göstermektedir. Bununla birlikte SM2 ekspresyonunun artması mesane düz kasının fonksiyonel performansının daha iyi olmasından sorumlu olabilir (176). Bizim immünohistokimyasal çalışmamızda UPD’de düz kas MHC SM1 ve SM2’nin güçlü ekspresyonunun kontraktılite kapasitesinin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. UPD grubunda düz kas myozin ağır zincir izoformları olan SM1, SM2 ve SMem ekspresyonlarında yaş bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.286$, $p=0.721$, $p=0.905$).

Bu çalışmada immüno histokimyasal olarak değerlendirilen doku örnekleri incelendiğinde UPD grubunda ürotelyumda da SM2 ve SMem ekspresyonu az ya da hiç görülmezken SM1 myozin ağır zincir izoformunun güçlü olarak boyandığı görülmüştür. Üreteropelvik bileşke duvarındaki düz kas diferansiasyonunun araştırıldığı bu çalışmada ürotelyumda da düz kas SM1 myozin ağır zincir izoformunun ekspresse edildiği bulunmuştur ve ürotelyumdaki bu boyanma standardize edilmemiştir. Günümüzde; uterus, akciğer ve gastrointestinal sistem düz kaslarının yanısıra mesane düz kasının da epitel yokluğunda gelişmediği bilinmektedir. Baskin ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada mesane düz kasının gelişmesinde meşenşimal-epitelyal etkileşimlerin gerekli olduğu ve özellikle fetal ya da erişkin ürotelyumu olmadan embriyonik rat mesane mezenşiminin düz kasa farklılaşamayacağını göstermiştir (186, 188). Bu çalışmada, UPD’de üreteropelvik bileşke epitelyumunda SM1’in güçlü bir şekilde ekspresse edilmesi, dar segmentte mezenşimin düz kasa farklılanmasında da benzer meşenşimal-epitelyal etkileşim mekanizmalarının rol

aldığını ifade etmektedir. Ayrıca; aynı otörler, benign prostat hipertrofisi ya da posterior üretral valvde olduğu gibi uzamış mesane obstrüksiyonunda mesanenin daha embriyonik evreye döndüğünü ortaya atmaktadırlar.

Farklı MHC izoformlarının ekspresyonu gelişimsel ve dokuya spesifik olarak düzenlenir, MHC izoformunun tipi dokunun fonksiyonel karakteristiklerini etkilemektedir (176). SM1 ve SM2 vasküler ve nonvasküler düz kaslara spesifiktir bu yüzden diferansiye olmuş düz kasların identifikasyonunda önemlidir. Vasküler düz kas MHC izoformları insanlarda gelişimsel evreye, yaş ve arterin tipine göre farklı olarak ekspresse edilmektedir. Fetal aortada SM2 mRNA ekspresyonu SM1 mRNA ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşükken SM2/SM1 mRNA oranı doğumdan sonra artmaktadır (177). Kas dışı myozin ağır zincir izoformu olan SMemb, fetal aortada bol miktarda eksprese edilirken doğumdan sonra SMemb mRNA aortada azalmakta ancak yaşlılıkta yeniden ortaya çıkmaktadır. Bizim immünohistokimyasal çalışmamızda da çalışılan tüm doku örneklerinde damarların etrafında SMemb ekspresyonunun çok az ya da hiç olmadığı görülmüştür ve bu gelişimsel evre ve yaşla ilişkili olan normal bir bulgudur (177).

Büyüme faktörlerinin organogenezis, anjiogenezis ve yara iyileşmesinden sorumlu oldukları bilinmektedir (57). Bu büyüme faktörlerinden biri olan transforming growth faktör- β (TGF- β)'nın üreteral obstrüksiyondan sonra böbreklerde ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (44). Bu artışın böbrek korteksinde interstisiyel makrofaj infiltrasyonunun artışıyla paralellik gösterdiği de belirtilmiştir (46). TGF- β , extrasellüler matriks proteininin sentezi ve akümülyasyonundan sorumludur, Seremetis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TGF- β mRNA ekspresyonunun artışının kas hipertrofisi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (40, 41, 42, 57). Ayrıca Aikawa ve ark. tarafından aterosklerotik plaklarda SM1 ekspresyonu gösteren ince damarların etrafında makrofaj ve lenfoid hücrelerin biriktiğini saptamışlardır (189). Bizim çalışmamızda UPD grubundan elde edilen doku örneklerinin immünohistokimyasal incelenmesinde damar çevresinde SM1 ve SM2'nin belirgin olarak eksprese edildiği görülmüş ve bunun gelişimsel evre ve yaşla ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte kontrol grubunda SM1 ve SM2 ekspresyonunun görülmemesi nedeniyle obstrüksiyona yanıt olarak makrofaj infiltrasyonu sonucu kas hipertrofisi ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmada ayrıca UPD'li hastalar, preoperatif renal fonksiyonları, postoperatif renal fonksiyonlardaki düzelme, postoperatif hidronefroz derecesinde düzelme ve ureteropelvik bileşke çaplarına göre gruplandırılmış ve bu gruplar arasında düz kas myozin ağır zincir ekspresyonları bakımından fark olup olmadığı değerlendirilmiş ve düz kas myozin ağır zincir izoform ekspresyonlarıyla postoperatif düzelme arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Seremetis ve ark. hidronefrozun patofizyolojisini daha iyi anlamak amacıyla oluşturdukları deneysel obstrüktif üropatide TGF- β 'nın renal parenkimal ekspresyonunun arttığını saptamışlardır. Klinik olarak da TGF- β mRNA ekspresyonunun yüksek düzeylerde olmasının klinik sonuçların iyi olması, renal fonksiyonların düzelmesi ve kas hipertrofisiyle korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (57). TGF- β ekspresyonunun artışı kas hipertrofisi ve kollajen depolanması ile ilişkilidir ve renal pelvisin obstrüksiyona yanıtı ve yeniden yapılanması olarak kabul edilmektedir. Bizim immünohistokimyasal çalışmamızda da UPD olgularında düz kas myozin ağır zincir izoformlarının ekspresyonunun arttığı bulunmuştur.

Bu çalışmada hastalar operasyon öncesindeki renal fonksiyonlarına göre diferansiyel renal fonksiyonlarının %40'ın altında ya da üstünde olmasına göre gruplandırılmış ve gruplar arasında myozin ağır zincir izoform ekspresyonu bakımından farklılık saptanmamıştır ($p=0.913$, $p=0.263$, $p=0.563$). Ancak heriki grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında preoperatif renal fonksiyonları %40'ın üzerinde olan hasta grubunda matür düz kas diferansiasyonunu gösteren SM2'nin kontrol grubuna oranla güçlü bir şekilde ekspresse edilmesi ($p<0.001$) ve bu grupta SM1 ekspresyonunun kontrole göre anlamlı artış göstermiyor olması ($p=0.054$), diferansiasyon kusuru olarak değil pelvisin obstrüksiyonu kompanse etmeye çalışması olarak yorumlanabilir. Preoperatif renal fonksiyonları %40'ın altında olan olgularda ise SM2 ekspresyonu yanında SM1 ekspresyonu da kontrole göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$, $p<0.001$).

UPD grubundaki hastalar operasyon sonrasında hidronefroz derecesinde düzelme olup olmamasına göre gruplandırıldığında gruplar arasında myozin ağır zincir izoform ekspresyonu bakımından farklılık saptanmamıştır ($p=0.685$, $p=0.184$, $p=0.498$). Bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında operasyon sonrasında hidronefroz derecesi azalan olgularda SM1 ekspresyonunda kontrole göre anlamlı artış olmazken ($p=0.259$), SM2 ekspresyonu artmıştır ($p<0.001$). Oysa hidronefroz derecesi değişmeyen olgularda hem SM1 hem de SM2 ekspresyonu kontrole göre anlamlıdır ($p<0.009$, $p<0.0001$). Bu durum daha kötü fonksiyona sahip olgularda ve hidronefroz derecesi postoperatif dönemde düzelmeyen olgularda kas hipertrofisi yanında kas diferansiasyonunda da kusur olabileceğini veya uzun süreli obstrüksiyon nedeniyle embriyonojik evreye geri dönüş olabileceğini düşündürmektedir (177, 186).

Kim ve arkadaşları tarafından üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında kollajen/düz kas doku matriks oranı kantitatif olarak değerlendirilmiştir ve bu oran obstrüksiyonun derecesi, postoperatif anatomik ve fonksiyonel renal düzelme ile karşılaştırılmıştır. Üreteropelvik bileşkede düz kas dokusunun artması kollajenin azalmasıyla elde edilen düşük doku matriks oranına sahip hastalarda pyeloplasti sonrası hidronefrozun düzeldiği görülmüş ve

doku matriks oranının pyeloplasti sonrası fonksiyonel ve morfolojik düzelmenin önemli bir parametresi olabileceği belirtilmiştir (181). Bizim çalışmamızda UPD grubundaki hastalar postoperatif diferansiyel renal fonksiyonlarında düzelme olup olmamasına göre gruba ayrılmış ve gruplar arasında myozin ağır zincir izoform ekspresyonu bakımından farklılık saptanmamıştır ($p=0.125$, $p=0.419$, $p=0.419$). Bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında postoperatif diferansiyel renal fonksiyonlarında %5'den fazla düzelme olan grupta SM1 ve SM2 ekspresyonu anlamlıdır ($p=0.05$, $p=0.048$).

Aynı şekilde üreteropelvik bileşke çaplarına göre gruplandırılan hastaların myozin ağır zincir izoform ekspresyonu bakımından farklılık saptanmamıştır ($p=0.816$, $p=0.370$, $p=0.434$). Bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, üreteropelvik bileşke çapı daha dar olan hastalarda SM2 ekspresyonunun kontrole göre daha belirgin olması ($p<0.0001$) obstrüksiyon derecesi ile SM2 ekspresyonunun korelasyonunun gösteriyor olabilir.

Preoperatif renal fonksiyonu kötü olan hastalarda ve postoperatif hidronefroz derecesinde düzelme saptanmayan grupta SM2 nin güçlü bir şekilde eksprese edilmesi ($p<0.001$, $p<0.0001$), tüm gruplarda saptandığı gibi kas hipertrofisini gösterirken; aynı zamanda SM1'n de kontrole göre anlamlı eksprese edilmesi ($p<0.009$, $p<0.004$) bu hastalarda değişik derecelerde fenotipik modülasyon kusuru olabileceğini ve fenotipik modülasyon kusuru olan olguların başvuru anında kötü fonksiyonlara sahip ve postoperatif olarak da iyileşme potansiyali düşük olgular olduklarını düşündürmektedir. Postoperatif diferansiyel renal fonksiyonlarda % 5 ten fazla düzelme olmayan grupta SM2 ekspresyonu yine kontrole göre anlamlı olmasına karşılık ($p=0.03$), SM1 ekspresyonunun anlamlı bulunmaması ($p=0.343$) yukarıda sayılan bulgularla çelişkili gibi görünüyorsa da prognoz üzerinde operasyon yaşı ve operasyon tekniği gibi başka mekanizmaların da etkili olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışma UPD olgularında saptanan düz kas hipertrofisinin ilk planda obstrüksiyona sekonder olabileceğini düşündürmektedir. Üreteropelvik bileşkedeki mezenşimal-epitelyal reaksiyon mekanizmalarının araştırılmasının UPD'nin patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı bunun prognozunu belirlemesi ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

BÖLÜM III

I-ÖZET

Üreteropelvik bileşke darlığı (UPD), çocuklarda en sık görülen üriner sistem obstrüksiyonudur, patofizyolojisi halen bilinmemektedir (34, 172). UPD'nin neden olduğu konjenital hidronefrozda birçok düz kas hücre anormallikleri bildirilmiştir (27, 28, 57, 181).

Bu çalışmada, SM MHC izoformlarının immünohistokimyasal ekspresyonu değerlendirilerek UPD'nin neden olduğu konjenital hidronefrozda düz kas hücrelerinin diferansiasyon ve fenotipik modülasyonunun rolü araştırılmıştır. Düz kas ekspresyonları preoperatif renal fonksiyon , hidronefroz derecesi, postoperatif renal fonksiyonlarda düzelme ve üreteropelvik bileşke çapı ile karşılaştırılmış ve düz kas ekspresyonunun pyeloplasti sonrası fonksiyonel ve morfolojik düzelmeye etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

UPD olarak değerlendirilen 20 hastanın dismembered pyeloplasti ile elde edilen cerrahi doku örneklerinin sadece üreteropelvik bileşkenin dar kısımları immünohistokimyasal olarak analiz edildi ve pre-postoperatif radyolojik tetkikleri retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi. 7 erkek 7 kız olmak üzere 14 pütrifiye olmamış, taze otopside elde edilen üreteropelvik bileşke doku örneklerinden kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubundan elde edilen doku örnekleri SM1, SM2 ve SMemb monoklonal antikolar kullanarak immünohistokimyasal boyandı. Üreter duvarındaki üç antikorun immünohistokimyasal boyanması semikantitatif olarak değerlendirildi ve üreteropelvik bileşkenin kas tabakasındaki boyanmanın yüzdesine göre derecelendirildi (178).

İmmünohistokimyasal değerlendirmelerden elde edilen veriler ve hasta grupları Mann-Whitney U nonparametrik test (SPSS 5.0, Chicago, IL, USA) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi, 0.05 ve altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

UPD'de SMemb'in ekspresyon paterninde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmazken SM1 ve SM2 ekspresyonu, UPD olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştı. Hidronefroz derecesinde düzelme saptanan ve saptanmayan, preoperatif renal fonksiyonları %40'ın üzerinde olan ve olmayan, postoperatif diferansiyel renal fonksiyonları %5'in üzerinde düzelen ve düzelmeyen, üreteropelvik bileşkesinin çapı 1mm'den dar olan ve 1mm'den geniş olan hastaların düz kas myozin ağır zincir ekspresyonları arasında fark saptanmadı.

UPD'de düz kas ekspresyonunun arttığını açıkça gösteren bu immünohistokimyasal çalışma UPD'de düz kas hücrelerinde hipertrofi olduğunu belirten çalışmaları desteklemektedir

(57, 183, 184, 185). UPD grubundaki hastalar operasyon sonrasında hidronefroz derecesinde düzelme olup olmamasına göre gruplandırıldığında gruplar arasında myozin ağır zincir izoform ekspresyonu bakımından farklılık saptanmamıştır. Hidronefroz derecesi azalan olgularda SM1 ekspresyonunda kontrole göre anlamlı artış olmazken SM2 ekspresyonu artmıştır. Oysa hidronefroz derecesi değişmeyen olgularda hem SM1 hem de SM2 ekspresyonu kontrole göre anlamlıdır. Bu durum daha kötü fonksiyona sahip olgularda ve hidronefroz derecesi postoperatif dönemde düzelmeyen olgularda kas hipertrofisi yanında kas diferansiyonunda da kusur olabileceğini veya uzun süreli obstrüksiyon nedeniyle embriyonal evreye geri dönüş olabileceğini düşündürmektedir (177, 186). Üreteropelvik bileşke çapı daha dar olan hastalarda SM2 ekspresyonunun kontrole göre daha belirgin olması obstrüksiyon derecesi ile SM2 ekspresyonunun korelasyonunun gösteriyor olabilir. Preoperatif renal fonksiyonu kötü olan hastalarda ve postoperatif hidronefroz derecesinde düzelme saptanmayan grupta SM2 nin güçlü bir şekilde eksprese edilmesi, tüm gruplarda saptandığı gibi kas hipertrofisini gösterirken; aynı zamanda SM1'n de kontrole göre anlamlı eksprese edilmesi bu hastalarda değişik derecelerde fenotipik modülasyon kusuru olabileceğini ve fenotipik modülasyon kusuru olan olguların başvuru anında kötü fonksiyonlara sahip ve postoperatif olarak da iyileşme potansiyali düşük olgular olduklarını düşündürmektedir. Postoperatif diferansiyel renal fonksiyonlarda % 5 ten fazla düzelme olmayan grupta SM2 ekspresyonu yine kontrole göre anlamlı olmasına karşılık, SM1 ekspresyonunun anlamlı bulunmaması yukarıda sayılan bulgularla çelişkili gibi görünüyorsa da prognoz üzerinde operasyon yaşı ve operasyon tekniği gibi başka mekanizmaların da etkili olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışma UPD olgularında saptanan düz kas hipertrofinin ilk planda obstrüksiyona sekonder olabileceğini düşündürmektedir. Üreteropelvik bileşkedeki mezenşimal-epitelyal reaksiyon mekanizmalarının araştırılmasının UPD'nin patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı sonucuna varılmıştır.

II- KAYNAKLAR

- 1- King LR. Urologic surgery in infants and children Philadelphia, W.B. Saunders 1998, p 18
- 2- Foley F New plastic operation for strictures at ureteropelvic junction; report of 20 operations. J Urol 1937; 38: 643.
- 3- Anderson J, Hynes W Retrocaval ureter; case diagnosed preoperatively and treated successfully by plastic operation. Br J Urol 1949; 21: 209.
- 4- N'Guessan G, Stephens FD, Pick J: Congenital superior ectopic (thoracic) kidney. Urology 1984; 24:219
- 5- Tarry WF, Duckett JW, Stephens FD: Mayer-Rokitansky syndrome: Pathogenesis, classification, and management. J Urol 1993; 150: 601
- 6- Ashcraft KW, Murphy JP, Sharp RJ (edt.). Pediatric Surgery 3th edition. Pennsylvania. W.B. Saunders Company pp 133-145; 695, 2000.
- 7- N'Guessan G, Stephens FD: Supernumary kidney. J Urol 1983; 130: 649
- 8- Beck, A. D: The effect of intrauterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. J Urol 1981; 105:784
- 9- Harada T et al: Ureteral compliance and histology in partial obstruction in a canine model J Urol 1992; 148:1274
- 10- Harrison MR, Ross N, Noall RA, et al: Correction of congenital hydronephrosis in utero, I: The model : Fetal urethral obstruction produces hydronephrosis and pulmonary hypoplasia in fetal lambs. J Pediatr Surg 1983; 18: 247
- 11- Siegel MJ, McAlister WH: Simple cysts of the kidney in children. J Urol 1980; 123:75
- 12- Mackie GG and Stephens FD: Dublex kidnes: a correlation of renal dysplasia with position of ureteral orifice. J Urol 1975; 114:274
- 13- McVary KT, Maizels M: Urinary obstruction reduces glomerulogenesis in the developing kidney: a model in the rabbit, J Urol 1989; 142:646
- 14- Peters CA et al: The response of the fetal kidney to obstruction J Urol 1992; 148:503
- 15- Meyer R: Normal and anormal development of the ureter in the human embryo-a mechanisitic consideration. Anat Rec 1946; 96:355
- 16- Flashner SC, King LR. UPJ. In Kelalis PP, King LR, Belman AB (eds), Clinical Pediatric Urology. Philadephia: WB Saunders, 1992, p 693.
- 17- Brown T, Mandell J, Lebowitz RL: Neonatal hydronephrosis in the era of sonography . Am J Radiol 1987; 148:959

- 18- Mandell J, Blyth B, Peters C, et al: Structural genitouriner defects detected in utero . Radiology 1991; 178:193
- 19- Snyder HM III, Lebowitz RL, Colonody AH, et al: UPJ obstruction in children. Urol Clin North Am 1980; 7: 273
- 20- Ruano-Gil D, Coca Payeras A, Tejedo-Maten A: Obstruction and normal recanalization of the ureter in the human embryo: Its relation to congenital ureteric obstruction. Eur Urology 1975; 1:287
- 21- Arams HJ, Buckbinder ME, Sutton AP: Benign ureteral lesions, rare causes of hydronephrosis in children: Urology 1977; 9:517-520
- 22- Stephens FD: Ureterovascular hydronephrosis and 'aberrant' renal vessels. J Urol 1982; 128: 984
- 23- Allen TD: Congenital ureteral strictures. J Urol 1970; 104:196
- 24- Haralambous-Gasser A et al: Collagen studies in newborn rat kidneys with incomplete ureteric obstruction , Kidney Int 1993; 44: 593
- 25- Koff SA, Hayden LJ, Cirulli C, et al: Pathophysiology of UPJ obstruction: Experimental and clinical observations. J Urol 1986; 136:336
- 26- Kaneto H, Orikasa s, Chiba T, et al: Three-d muscular arrangement at the ureteropelvic junction and its changes in congenital hydronephrosis: a stereo-morphometric study. J Urol 1991; 146: 909-914
- 27- Notley RG: Electron microscopy of the upper ureter and the pelvi-ureteric junction. Br J Urol 1968; 40: 37-52
- 28- Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al: Ureteral structure and ultrastructure, partII: Congenital UPJ obstruction and primary obstructive megaureter. J Urol 1976; 116:725
- 29- Foote JW, Blennerhassett JB, Wiglessworth FW, et al: Observations on the ureteropelvic junction. J Urol 1970; 104:252
- 30- 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
- 31- Wang Y, Puri P, Hassan J, et al: Anormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1995; 154: 679
- 32- Baskin L, Howard PS, Macarak E: Effect of physical forces on bladder smooth muscle and urothelium. J Urol 1986; 136: 648

- 33- Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T, et al: Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1997; 157: 1963-1968
- 34- Antonakopoulos GN, Fuggle WJ, Newman J et al: Idiopathic hydronephrosis : light microscopic features and pathogenesis. *Arch. Path. Lab. Med.* 1985; 109:1097
- 35- Yoon JY, Kim JC, Hwang TK, Yoon MS, Park YH. Collagen studies for pediatric ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 1998; 52(3): 494
- 36-Cartwright PC, Duckett JW, Keating MA et al. Managing apperent ureteropelvic junction obstruction in the newborn. *J Urol* 1992; 148:1224
- 37- Thoenen H, Barde YA: Physiology of nerve growth factor. *Physiol. Rev.* 60: 1284, 1980.
38. Barde YA: Trophic factors and neuronal survival. *Neuron* 1989; 2: 1525
- 39- Sharma A, Mauer M, Kim Y, Micheal A: Interstitial fibrosis in obstructive nephropaty. *Kidney Int* 1993; 44: 774-788
- 40- Maasague J: The transforming growth factor- β family. *Anal Biochem* 1990; 6:597-641
- 41- Hammerman MR, Rogers SA and Ryan G : Growth factors and metanephrogenesis. *Am J Physiol* 1992; 262: F523
- 42- Okuda S, Languino LR, Ruosiahti et al: Elevated expression of transforming growth factor- β and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1990; 86: 453
- 43- Jones C, Buch S, Post M, McCulloch L et al. Pathogenesis of interstitial fibrosis in chronic purine aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 1991; 40: 1020
- 44- Walton G, Buttyan R, Garcia-Montes E et al. Renal growth factor expression during the early phase of experimental hydronephrosis. *J Urol* 1992; 148: 510
- 45- Kaneto H, Morrissey J, Klahr S: Increased expression of TGF- β 1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation. *Kidney Int* 1993, 44: 31
- 46- Diamond JR et al: Macrophages, monocyte chemoattractant peptide-1, and TGF-beta 1 in experimental hydronephrosis. *Am J Physiol* 1994; 266: F926
- 47- Gabbiani G: The biology of the myofibroblast. *Kidney Int* 1992; 41:530
- 48- Diamond JR, van Goor H, Ding G et al: Myofibroblasts in experimental hydronephrosis. *Am J Pathol* 1995; 146:121
- 49- Okegawa T et al: Metabolic and cellular alterations underlying the exaggerated renal prostaglandin and tromboxane synthesis in ureter obstruction in rabbits. Inflammatory response involving fibroblasts and mononuclear cells, *J Clin Invest* 1983; 71: 81
- 50- Lefkowitz JB et al: Macrophage dependent arachidonate metabolism in hydronephrosis, *Kidney Int* 1984; 26:10

- 51- Maasague J: The transforming growth factor- β family of growth and differentiation factors. *Cell* 1987; 49:437
- 52- Mollard P, Braun P: Primary ureterocalicostomy for severe hydronephrosis in children *J Pediatr Surg* 1980; 15:87
- 53- Josepson S: Experimental obstructive hydronephrosis in newborn rats. III. Long term effects on renal function, *J Urol* 1983; 129:396
- 54- Peters CA et al: Fetal compensatory renal growth due to unilateral ureteral obstruction, *J Urol* 1993; 150:597
- 55- Gobe CG, Axelsen RA: Genesis of renal tubular atrophy in experimental hydronephrosis in the rat. Role of apoptosis, *Lab Invest* 1987; 56: 273
- 56- Walton G: Renal growth factor expression during the early phase of experimental hydronephrosis, *J Urol* 1992; 148:510
- 57- Seremetis GM, Maizels M: TGF- β mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1996; 156: 261-266
- 58- Baumgart P, Muller KM, Lison AE: Epithelial abnormalities in the renal pelvis in experimental hydronephrosis and pyelonephritis, *Pathol Res Pract* 1983; 176: 185
- 59- Cheng EY, Maizels M, Chou P et al : response of newborn ureteropelvic junction complex to induced and later reversed partial ureteral obstruction in the rabbit model. *J Urol* 1993; 150: 782
- 60- Jonston JH, Evans JP, Glasberg KI, Shapiro SR. Pelvic hydronephrosis in children: A review of 219 personal cases. *J Urol* 1977; 117:97
- 61- Snyder HM III, Lebowitz RL, Colodny AH et al: UPJ obstruction in children. *Urol Clin North Am* 1980; 7:273
- 62- Lanzone JA et al: Renal hemodynamics in acute unilateral obstruction: contribution of endothelium-derived relaxing factor, *J Urol* 1995; 153:2055
- 63- Huland H, Leichtwieiss HP, Augustine H: Changes in renal hemodynamics in experimental hydronephrosis, *Invest Urol* 1981; 18:274
- 64- Kon Y et al: Morphological and Northern blot analysis of juxtaglomerular cells in experimental hydronephrotic mice, *Anat Rec* 1992; 232:393
- 65- Felsen D et al: Involvement of platelet activating factor and thromboxane A₂ in the renal response to unilateral obstruction *J Urol* 1990; 144:141
- 66- Gulbins E et al: Endotheline and endothelium derived relaxing factors control of basal renovascular tone in hydronephrotic rat kidneys, *J Physiol* 1993; 469:571

- 67- Claesson G et al : Experimental obstructive hydronephrosis in newborn rats.XI. A one year follow up study of renal function and morphology, J Urol 1989; 142:1602
- 68- Provoost AP, van Aken M Molenaar JC: Sequential renography and renal function in Brown Norway rats with congenital hydronephrosis, J Urol 1991; 146:588
- 69- Ryan PC et al: The Whitaker test: experimental analysis in a canine model of partial ureteric obstruction J Urol 1989; 141:387
- 70- Pope JC et al: Intrapelvic pressure monitoring in the partially obstructed porcine kidney, Urology 1994; 44:565
- 71- Pettersson BA, Aperia A, Elinder G: Pathophysiological changes in rat kidneys with partial ureteral obstruction since infancy. Kidney Int Aug 1984; 26(2): 122-7
- 72- Bellinger MF et al: Renal function in the fetal lamb: a chronic model to study effects of ureteral ligation and de ligation. J Urol 1986; 136: 225
- 73- Büttner M et al: Renal function and (Na⁺ + K⁺)-ATPase in chronic unilateral hydronephrosis in dogs. J Urol 1986; 135:185
- 74- Valayer J, Adda G. Hydronephrosis due to pelviureteric junction obstruction in infancy. Br J Urol 1982; 54:451
- 75- Bryan PJ, Azimi F. Ultrasound in diagnosis of congenital hydronephrosis due to obstruction of pelviureteric junction. Urology 1975; 5:17
- 76- Williams DI, Kenawi MM: The prognosis of pelviureteric junction in childhood: A review of 190 cases. Eur Urol 1976; 2:57
- 77- Mouriouand PD, Whitten M, Pracros JP. Pathophysiology, diagnosis and management of prenatal upper tract dilatation. Prenat Diagn 2001; 21:942
- 78- Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA: The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. J Urol 2000; 164:1101-1105
- 79- Mouriouand PD, Mollard, Ransley PG : Dilemma of antenatal diagnosis of urinary tract obstruction and its treatment. Urology Nephrology Digest 1990; 4:3
- 80- Thomas DFM: Prenatally detected uropaty: epidemiological consideration BJU 1998; 81(2):8
- 81- Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM: Shunt treatment for fetal obstructive uropaty. Lancet 1987; 2:1338
- 82- Grignon A, Filion R, Filiatrault D, et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical implications. Radiology 1986; 160: 645
- 83- Koff SA, Campell K: Nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis. J Urol 1992; 148:525-531

- 84- DeJeter SW, Gibbons MD. The fate of infant kidneys with fetal hydronephrosis but initially normal postnatal sonography. *J Urol* 1989; 142: 661-2
- 85- Glick L, Harrison MR, Golbus MS et al: Management of the fetus with congenital hydronephrosis: prognostic criteria and selection for treatment. *J Pediatric Surg* 1985; 20: 367
- 86- Makino Y, Kobayashi H, Kyono K et al: Clinical results of fetal obstructive uropathy treated by vesicoamniotic shunting . *Urology* 2000; 55 (1): 118
- 87- Klare B, Geiselhardt B, Wesch H et al: Radiological kidney size in childhood. *Pediatr Radiol* 1980; 9:153
- 88- Dinkel E, Ertel M, Dittirich M, Peters H, Berres M et al: Kidney size in childhood Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol* 1985; 15:38-43
- 89- Sanders RC, Nussbaum AR, Solez K: Renal dysplasia: Sonographing findings. *Radiology* 1988; 167:623
- 90- Hulbert BWC, Rosenberg HK, Carwright PC, et al: The predictive value of ultrasonography in evaluation of infant with posterior uretral valves. *J Urol* 1992; 148:122
- 91- Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ: Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993; 23:478-480
- 92- Maizels M, Reisman EM, Conway JJ, et al: Grading nephroureteral dilatation detected in the first year of life: correlation with obstruction. *J Urol* 1991; 148: 609-614
- 93- Maizels M, Mitchell B, Kass E et al: Outcome of nonspecific hydronephrosis in infant: A report from the registry of the society for Fetal Urology. *J Urol* 1994; 152: 2324-2327
- 94- Koff SA: Neonatal management of unilateral neonatal hydronephrosis. Role for delayed intervention. *Urologic Clinics of North America* 1998; 25(2):181-186
- 95- Brown T, Mandell J, Lebowitz RL: Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR* 1987; 148:959-963
- 96- Koff SA, Peller PA, Young DC, Pollifrone DL. The assesment of obstruction in newborn with unilateral hydronephrosis by measuring the size of opposite kidney. *J Urol* 1994, 152:596
- 97- Koff SA, Peller PA. Diagnostic criteria for assessing obstruction in newborn with unilateral hydronephrosis using the renal growth-renal function chart. *J Urol* 1995; 154:662
- 98- Lim GY, Jang HSUK, Lee EJ et al: Utility of resistance index ratio in differentiating obstructing hydronephrosis in children. *J Clin Ultrasound* 1999; 27 (4): 187
- 99- Pope J, Hernanaz-Schulman M, Showalter PR et al: The value of doppler resistive index and peak systolic velocity in the evaluation of porcelain renal obstruction. *J Urol* 1996; 156:730
- 100- Chen JH, Pu YS, Liu SP, Chiu TY: Renal hemodynamics in patient with obstructive uropaty evaluated by duplex doppler sonography. *J Urol* 1993; 150: 18

- 101- Keller MS. Renal doppler sonography in infants and children. Radiology 1989; 172: 603-604
- 102- Shokeir AA, Provoost AP, El-Azab M, Dawaba M, Shokeir MA, Nijman RJ. Renal doppler ultrasonography in children with equivocal obstructive uropathy: effect of intravenous normal saline fluid load and furosemide. Br J Urol 1997; 80: 313-318
- 103- Keller MS, Gracia CJ, Krosvik H, Weiss RM, Rosenfield NS. Resistive index ratios in the US differentiation of unilateral obstructive vs non obstructive hydronephrosis in children. Ped Rad 1991; 21: 426A
- 104- Lim GY, Jang HS, Lee EJ et al: Utility of the resistance index ratio in differentiating obstructive from nonobstructive hydronephrosis in children. J Clin Ultrasound 1999; May; 27(4): 187-193
- 104- Patti G, Menghini ML, Todini AR et al: The role of the renal resistive index ratio in diagnosing obstruction and in the follow-up of children unilateral hydronephrosis. BJU Int 2000; 85: 308-312
- 106- Hollowel JG, Altman HG, Snyder HM III, et al: Coexisting UPJ obstruction and vesicoureteral reflux: Diagnostic and therapeutic implications. J Urol 1989; 142: 490
- 107- Lebowitz RL, Blickman JG: The coexistence of UPJ obstruction and reflux. AJR 1983; 140: 231
- 108- Cocrell SN, Hendren WH. The importance of visualizing the ureter before performing of pyeloplasty. J Urol 1990, 144: 588
- 109- Connolly J et al: Is retrograde ureterography indicated in UPJ obstruction. BJU 1993; 71: 148
- 110- Malek RS: Intermittent hydronephrosis: The occult ureteropelvic obstruction. J Urol 1990; 130: 588
- 111- Upsdell SM, Gupta S, Gough DC: The radionuclide assessment of prenatally diagnosed hydronephrosis. Br J Urol. 1994; 74: 31
- 112- Heymann S, Duckett JW: Extraction factor: An estimate of single kidney function in children during routine radionuclide renography with 99m diethylenetetramine pentaacetic acid. J Urol 1988; 140: 780
- 113- Chung S, Majd M, Rushton HG, et al: Diuretic renography in evaluation of neonatal hydronephrosis: Is it reliable? J Urol 1993; 150: 765
- 114- Taylor A, Nally JV: Clinical applications of scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 1995; 164: 31

- 115- Conway JJ. The 'well tempered' diuretic renography: Its historical development, physiological and technical pitfalls and standardized technique protocol. *Semin Nuc Med* 1992; 22:74
- 116- Conway JJ. The 'well tempered' diuretic renogram: A standard method to examine the asymptomatic neonate with hydronephrosis or hydroureteronephrosis. *J Nuc Med* 1992; 33: 2047
- 117- Whitaker RH: The Whitaker test. *Urol Clin North Am* 1979; 6:5 29
- 118- Koff SA, Hayden LJ, Cirulli C, et al: Pathophysiology of UPJ obstruction: Experimental and clinical observations. *J Urol* 1986; 136: 336
- 119- Poulsen EU et al: Diuresis renography and simultaneous pelvic pressure in hydronephrosis, *J Urol* 1987; 138: 272
- 120- Rushton HG, Salem Y, Belman AB, Majd M. Pediatric pyeloplasty is routine retrograde pyelography necessary? *J Urol* Aug 1994; 152(2 Pt 2): 604-6
- 121- Corteville JE, Gray DC, Crane JP: Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. *Amer. J. Obst. Gynec.* 1991; 165:384
- 122- Helin I and Persson PH: Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound. *Pediatrics*, 1986; 78: 879
- 123- King I, Coughlin PEW, Bloch EC et al. The case for immediate pyeloplasty in the neonate with ureteropelvic junction obstruction. 1984; *J Urol* 132:725
- 124- Ransley PG and Manzoni GA.: 'Extended' the role of DTPA scan in assessing function and UPJ obstruction in neonate. *Dial Ped Urol* 1995; 8:6
- 125- Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I et al. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 1990; part 2 144: 584
- 126- Cornford PA and Rickwood AMK: Functional results of pyeloplasty in patients with antenatally diagnosed PUJ obstruction. *Brit J Urol* 1998; 81:152
- 127- Koff SA : Neonatal management of unilateral hydronephrosis. *Urol Clin N Amer* 1998; 25:181
- 128- Disandro MJ and Kogan B: Neonatal management. *Urol Clin N Amer* 1998; 25:187
- 129- Palmer LS, Maizels M, Cartwright PC et al: Surgery versus observation for managing obstructive grade 3 to 4 unilateral hydronephrosis: a report from the Society for Fetal Urology. *J Urol* 1998; 159:222
- 130- McAleer IM and Kaplan GW: Renal function before and after pyeloplasty: Does it improve? *J Urol* 1996; 162:1041

- 131- Zupancic B, Antabak A, Popovic L et al. Successful early pyeloplasty in infants. Arch Med Res 2002, Mar-Apr; 33(2): 158-61
- 132- Buisson P, Ricard J, Boudailliez B, Canarelli JP. Change in management of ureteropelvic junction obstruction Arch Pediatr Mar 2003;10(3): 215-20
- 133- Rabinowitz R, Peters MT, Byas S et al: Measurements of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. Am J Obst Gynecol 1989; 161: 1264
- 134- Chertin B, Fridmans A, Knizhnik M et al: Does early detection of ureteropelvic junction obstruction improve surgical outcome in terms of renal function? J Urol 1999; 162: 1037
- 135- Onen A, Jayanthi VR, Koff SA. Long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively J Urol 2002; Sep;168(3):1118-20
- 136- Heyman S, Duckett JW: Extraction factor: An estimate of single kidney function in children during routine radionucleotide renography with 99m technetium diethylenetriamine pentaacetic acid. J Urol 1988; 140:780
- 137- Blyth B, Snyder HM and Duckett JW: Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. J Urol 1993; 149: 693
- 138- Han SW, Lee SE, Kim JH, Jeong HJ, Rha KH, Choi SK. Does delayed operation for pediatric ureteropelvic junction obstruction cause histopathological changes? J Urol 1998; Sep;160(3 Pt 2): 984-8
- 139- Cartwright PC, Duckett JW, Keating MA et al: Managing apparent ureteropelvic junction obstruction in the newborn. J Urol 1992; 148: 1992
- 140- O'neil JA, Rowe MI, Grosefeld JL, Fonkalsrud EN, Coran AG. Congenital anomalies of the pyeloureteral junction and ureter. Pediatric Surgery. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1998:1604.
- 141- Aziz MA, Hossain AZ, Banu T et al. In hydronephrosis less than %10 kidney function is not an indication for nephrectomy in children. Eur J Pediatr Surg 2002; 12:304
- 142- Duckett JW, Gibbons MD, Cromie WJ: An anterior extraperitoneal muscle-splitting approach for pediatric renal surgery . J Urol 1980; 123: 79
- 143- Bernstein GT, Mandell J, Lebowitz RL et al: UPJ in the neonate. J Urol 1988; 140: 1216
- 144- Roth DR, Gonzales ET Jr: Management of UPJ obstruction in infants. J Urol 1983; 129: 108
- 145- Hendren WHH, Radhakrishnan J, Middleton AW: Pediatric pyeloplasty. J Pediatr Surg. 1980; 15: 133
- 146- Sibley GNA, Graham MD, Smith ML, Doyle PT. Improving splinting technique in pyeloplasty. BJU 1987; 60: 489

- 163- Bolton DM, Bogaert GA, Mevorach RA, Kogan BA, Stoller ML. Pediatric ureteropelvic junction obstruction treated with retrograde endopyelotomy. *Urology*. 1994 Oct;44(4): 609
- 164- Tan HL: Laparoscopic Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty in children. *J Urol* 1999; 162: 1048
- 165- Pattaras JG, Moore RG. Laparoscopic pyeloplasty. *J Endourol* 2000, 14(10): 895
- 166- Janetschek G, Peschel R, Frauscher F . Laparoscopic pyeloplasty. *Urol Clin North Am* 2000; 27 (4): 695
- 167- Rushton HG: Pediatric pyeloplasty: Is routine retrograde pyeloplasty necessary? *J Urol* 1994; 152: 604
- 168- Rohrmann D, Snyder HM, Duckett JW et al: The operative management of recurrent ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1997; 158: 1257
- 169- Chandrasekharam VV, Srinivas M, Bal CS, Gupta AK, Agarwala S, Mitra DK, Bhatnagar V. Functional outcome after pyeloplasty for unilateral symptomatic hydronephrosis. *Pediatr Surg Int*. 2001 Sep;17(7): 524-7
- 170- Neste MG, du Cret RP, Finlay DE, Sane S, Gonzalez R, Boudreau RJ, Kuni CC. Postoperative diuresis renography and ultrasound in patients undergoing pyeloplasty. Predictors of surgical outcome. *Clin Nucl Med*. 1993; Oct; 18(10): 872
- 171- 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: 227-233
- 172- Harish J, Joshi K, Rao KLN, et al: Pelviureteric junction obstruction: how much is the extent of the upper ureter with defective innervation needing resection? *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1194-1198
- 173- English PJ, Testa HJ, Gosling JA, et al: Idiopathic hydronephrosis in childhood-a comparison between diuresis renography and upper urinary tract morphology. *Br J Urol* 1982; 54: 603-607
- 174- Burkhard FC, Lemack GE, Zimmern PE, et al: Contractile protein expression in bladder smooth muscle is a marker of phenotypic modulation after outlet obstruction in the rabbit model. *J Urol* 2001; 165: 963-967
- 175- Lin VK, Robertson JB, Lee IL, et al: Smooth muscle myosin heavy chains are developmentally regulated in the rabbit bladder. *J Urol* 2000; 164: 1376-1380
- 176- Nagai R, Kuro-o M, Babij P, et al: Identification of two types of smooth muscle myosin heavy chain isoforms by cDNA cloning and immunoblot analysis. *J Biol Chem* 1989; 264: 9734-9737

- 177- Aikawa M, Sivam PN, Kuro-o M et al: Human Smooth muscle Myosin Heavy Chain Isoforms as Molecular markers for Vascular Development and Atherosclerosis. *Circulation Research* 1993; 73 (6): 1000-1012.
- 178- Kuro-o M, Nagai R, Tsuchimochi H, et al: Developmentally regulated expression of vascular smooth muscle myosin heavy chain isoforms. *J Biol Chem* 1989; 264: 18272-18275
- 179- Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, et al: Embryonic form of smooth muscle myosin heavy chain (SMemb/MHC-B) in gastrointestinal stromal tumor and interstitial cells of cajal. *Am J Pathol* 1999; 154: 23-28
- 180- Itoh K, Adelstein R: Neuronal cell expression of inserted isoforms of vertebrate nonmuscle myosin heavy chain II-B. *J Biol Chem* 1995; 270: 14533-14540
- 181- Kim WJ, Yun SJ, Lee TS, et al: Collagen-to-smooth muscle ratio helps prediction of prognosis after pyeloplasty. *J Urol* 2000; 163: 1271-1275
- 182- Starr NT, Maizels M, Chou P, et al: Microanatomy and morphometry of the hydronephrotic "obstructed" renal pelvis in asymptomatic infants. *J Urol* 1992; 148:519
- 183- Han SW, Maizels M, Chou PM et al : Lamina muscularis propria thickness of renal pelvis predicts radiological outcome of surgical correction of ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2001; 165: 1648
- 184- Knerr I, Nyul Z, Miller J, et al: Increased endothelin-1 and decreased adrenomedullin gene expression in the stenotic tissue of congenital pelvi-ureteric junction obstruction in children. *BJU Int* 2001; 87: 667-671
- 185- Disandro MJ, Li Y, Baskin LS, et al : Mesenchymal-epithelial interactions in bladder smooth muscle development : epithelial specificity. *J Urol* 1998; 160: 1040-1046
- 186- Baskin LS, Disandro M, Li Y, et al: Mesenchymal-epithelial interactions in bladder smooth muscle development : effects of the local tissue environment. *J Urol* 2001; 165: 1283-1288
- 187- Yamamoto T, Noble NA, Miller DE, Border WA. Sustained expression of TGF- β 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. *Kidney Int* 1994; 45: 916
- 188- Gonzales R, Reinberg Y, Burke B, et al: Early bladder outlet obstruction in fetal lambs induces renal dysplasia and Prune-Belly Syndrome. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 342