



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK VE ERİŞKİN KONJENİTAL ÜRETEROPELVİK
BİLEŞKE DARLIĞINDA SİNİR YOĞUNLUĞU VE
EKSTRASELLÜLER MATRİKS ÜRÜNLERİNİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BAHADIR ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2016



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK VE ERİŞKİN KONJENİTAL ÜRETEROPELVİK
BİLEŞKE DARLIĞINDA SİNİR YOĞUNLUĞU VE
EKSTRASELLÜLER MATRİKS ÜRÜNLERİNİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BAHADIR ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç Dr. CEVDET KAYA

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürecinde cerrahi ve akademik bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yol gösterici olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ferruh Şimşek'e,

Eğitim ve tez hazırlığı sürecinde her zaman ve her konuda ilgi ve desteği ile yanımda olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Cevdet Kaya'ya,

Uzmanlık eğitimi süresince cerrahi ve akademik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığımız Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Niyazi Levent Türkeri, Prof. Dr. Tufan Tarcan, Prof. Dr. Haydar Kamil Çam, Prof. Dr. Cem Akbal, Prof. Dr. Ahmet Rahmi Onur, Yard. Doç. Dr. Yılören Tanıdır, Yard. Doç. Dr. İlker Tinay ve Uzm. Dr. Çağrı Akın Şekerci'ye,

Asistanlık sürecinde birlikte emek sarf ettiğimiz arkadaşlarım Dr. Hacı Murat Akgül, Dr. Tuncay Toprak, Dr. Ahmet Şahan, Dr. Tarık Emre Şener, Dr. Ferhat Talibzade, Dr. Mehmet Kazım Asutay, Dr. Asgar Garayev, Dr. Muhammed Sulukaya, Dr. Elnur Allahverdiyev ve Dr. Onurcan Özkan'a,

Tez çalışmamın histolojik değerlendirmesinde desteklerini sunan ve bölüm laboratuvarının çalışma için kullanılmasına olanak sağlayan histoloji & embriyoloji anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Feriha Ercan'a ve immunhistokimya boyama sürecinde özveri ile çalışmaya destek veren Dr. Elif Kervancıoğlu'na,

Toplanan dokuların uygun şartlarda saklanması için mesaisini ayıran değerli büyüğüm Uzm. Biyolog Mustafa Özyürek'e,

Bugün olduğum kişiye dönüşmemi sağlayan, hayatımın her adımında yanımda olan ve bana destek olan sevgili annem Gülsen Şahin'e, babam Yakup Şahin'e ve kardeşim Dilara Bahar Şahin'e,

Tüm hayatıma anlam katan, her zaman bana destek olan, huzur ve sevgi kaynağım, biricik eşim Dr. Nilay Eryiğit Şahin ve kızım Almıla Şahin'e,

Teşekkürlerimi sunmayı borç biliyorum

Dr. Bahadır Şahin



Pediatric ve Erişkin Konjenital Üreteropelvik Bileşke Darlığında Sinir Yoğunluğu ve Ekstrasellüler Matriks Ürünlerinin İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı: Bahadır Şahin

Danışmanı: Doç. Dr. Cevdet Kaya

Anabilim Dalı: Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Üreteropelvik bileşke (ÜPB) obstrüksiyonu renal pelvisten proksimal üretere idrar geçişindeki bozulma olarak tanımlanır. Bu bozulmaya bağlı toplayıcı sistemde genişleme ve böbrekte hasarlanma meydana gelebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ÜPB darlığı patojeninde sinir ve kas dokuda azalma ve bağ dokusu ile ekstrasellülermatriks ürünlerde artışın etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada çocuk ve erişkin ÜPB darlığında izlenen histolojik farklılıkların araştırılarak hastaların cerrahi tedavi zamanlamasının daha objektif kriterlerle değerlendirilebilmesine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Eylül 2014 – Mayıs 2016 tarihleri arasında Marmara üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde ÜPB tanısı ile ameliyat edilen hastalar dahil edildi. İşlem sırasında alınan üreteropelvik bileşke dokuları; bağ dokusu yoğunluğunun gösterilmesi için masson üçlü boyama ile ve immunhistokimyasal olarak düz kas dokusu için a-SMA, sinir dokusu için S100 ve ekstrasellüler matriks ürünleri için tenascin C ile değerlendirildi. Dokulara boyanma yoğunluğuna göre her parametre için semikantitatif skorlama (yok: 0; hafif: 1; orta: 2 ve yoğun: 3) yapıldı.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen 26 (18 erkek, 8 kadın) hastanın 12 tanesi çocuk 14 tanesi erişkin yaş grubunda yer almaktaydı. Gruplara göre hastaların

ortalama yaşı çocuk grubu için $73,08 \pm 64,40$ ay, erişkin grubu için $31,14 \pm 11,70$ yıl olarak hesaplandı.

Değerlendirme sonunda bağ dokusu, a-SMA ve tenascin C parametrelerinin boyanma yoğunluğu skorları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,212$, $p=0,204$, $p=0,218$) S100 için her iki grubun skor ortalamasının birbiri ile aynı olduğu görüldü.

Değerlendirilen tüm parametrelerin kendi içlerindeki ilişkilerine bakıldığında a-SMA ve S100 arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu görüldü. ($r_s=0,841$, **$p=0,004$**) Bu ilişki her iki hasta grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde iki grupta da mevcuttu. (sırasıyla $r_s=0,839$, **$p=0,037$** - $r_s=1$, **$p=<0,001$**) Masson üçlü boyaması ile immunhistokimya parametreleri karşılaştırıldığında bağ dokusu yoğunluğu ile kas doku yoğunluğu arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görüldü. ($r_s=-0,611$, **$p=0,009$**)

Tüm histolojik parametreler ile hastaların işlem öncesi etkilenen böbreklerinin fonksiyonel yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. (Masson: $r=0,454$, $p=0,051$ – a-SMA: $r=-0,323$, $p=0,177$ – Tenascin C: $r=0,290$, $p=0,229$ – S100: $r=-0,080$, $p=0,744$)

Sonuç: Çocuk ve erişkin hasta grubu arasında mikroskopik olarak yapısal farklılıklar gösterilmiş olmasına karşılık bu farklılık niceliksel boyanma yoğunluğu skorları ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bununla birlikte hastaların sintigrafide ölçülen böbrek fonksiyon yüzdeleri ile ÜPB histolojileri arasında da bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlardan hareketle ÜPB darlığı çocukluk döneminden erişkinlik dönemine kadar histolojik değişimini sürdüren bir süreç olmakla birlikte bu süreç içerisinde dar segmentte izlenen her değişikliğin kendini böbrek hasarı olarak göstermediği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: üreteropelvik bileşke, darlık, bağ dokusu, a-SMA, ekstrasellüler matriks, tenascin C, S100

Immunohistochemical evaluation of neural density and extracellular matrix products on pediatric and adult patients with ureteropelvic junction obstruction

Student Name: Bahadır Şahin

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Cevdet Kaya

Department: Urology

SUMMARY

Introduction: Ureteropelvic junction (UPJ) obstruction is defined as impaired urine flow from renal pelvis through ureter. This impairment can cause hydronephrosis and leads to renal damage. Decline of muscle and neural tissues and increase in connective tissue and extracellular matrix elements on the histologic evaluation of obstructed UPJ segment has been shown. To our knowledge there are not any studies comparing histologic features of UPJ on adult and child patients. This study aims to create a more objective view for the timing of UPJ surgery by comparing adult and children patient groups.

Materials and Method: Twenty-six patients were included in the study between September 2014 and May 2016. Dissected UPJ segments were evaluated with tricrome staining of masson for connective tissue density. Immunohistochemistry was performed for assessment of muscle tissue (α -SMA), neural tissue (S100) and extracellular matrix (Tenascin C) elements. Tissues were scored according to their microscopic staining density. (0: no staining; 1: minor; 2:moderate, 3:dense) These scores were compared between groups.

Results: The 26 (18 male, 8 female) patients in the study were distributed as 12 children and 14 adults. Mean age of children was $73,08 \pm 64,40$ months and the mean age of adults was $31,14 \pm 11.70$ years.

There was no statistically significant difference between connective tissue, a-SMA and tenascin C staining density between groups ($p=0,212$, $p=0,204$, $p=0,218$) Mean S100 staining density scores were exactly the same between two groups.

There was statistically significant correlation between a-SMA and S100 staining density in all age groups ($r_s=0,841$, **$p=0,004$**). The correlation was also significant when the analysis repeated with respect to age groups ($r_s=0,839$, **$p=0,037$** - $r_s=1$, **$p=<0,001$** respectively). The connective tissue density was inversely correlated with muscle density in all age groups. ($r_s=-0,611$, **$p=0,009$**)

There was no statistically significant difference between the histologic staining density of all parameters and the percentage of renal function measured preoperatively. (Masson: $r=0,454$, $p=0,051$ – a-SMA: $r=-0,323$, $p=0,177$ – Tenascin C: $r=0,290$, $p=0,229$ – S100: $r=-0,080$, $p=0,744$)

Conclusion: Although it has been shown that there are some structural changes between adult and child patient groups, there was no statistically significant difference with respect to the staining density score. There was also no correlation between the measured renal function and histological features of UPJ. It is clear that UPJ obstruction is an ongoing process and there are no correlation with the histological deterioration of the UPJ segment and the renal function.

Keywords: ureteropelvic junction, obstruction, connective tissue, a-SMA, extracellular matrix, tenascin C, S100

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



SİMGELER ve KISALTMALAR

ÜPB: Üreteropelvik bileşke

USG: Ultrason

BT: Bilgisayarlı Tomografi

İVP: İntravenöz pyelografi

VSUG: Voiding Sistoüretrografi

VUR: Vezikoüreteral Reflü

Ga: Gadalinium

DTPA: Dietilen Triamin Penta Asetik Asit

⁹⁹Tc: Teknesyum 99

MAG-3: merkaptoasetiltriglisin

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

SFU: Fetal Üroloji Birliği

RGP: Retrograd Pyleografi

a-SMA: Alfa Smooth Muscle Actin

SM1: Myozin ağır zincir 1

SM2: Myozin ağır zincir 2

TGF-B: Transforme edici büyüme faktörü beta

ESM: Ekstraselüler Matriks

MMP: Matriks metalloproteinazları

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
BEYAN	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Üreteropelvik bileşke darlığı	3
2.1.1. Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.2. Üreteropelvik bileşke fizyolojisi	4
2.1.3. Semptomlar ve Tanı	5
2.1.4. Tedavi.....	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	11
3.1. Çalışma Grubu.....	11
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi.....	11
3.3. Histolojik Hazırlık	13
3.4. İmmünohistokimya Tekniği	13
3.5. İstatistiksel Analizler.....	14
3.6. Etik Kurul Onayı	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇLAR.....	33
7. KAYNAKLAR	35
8. EKLER.....	43
8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	43

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlığı üreterin böbreğe giriş noktasından idrar akışındaki tam veya kısmi azalma olarak tanımlanmaktadır. İdrar geçişine engel olan patoloji doğumsal olabileceği gibi kazanılmış sebeplere bağlı da ÜPB darlığı görülebilir.

Antenatal dönemde saptanan hidronefroz olgularında geçici/fizyolojik hidronefrozdan sonra en sık rastlanan hidronefroz sebebi ÜPB darlığıdır.¹ ÜPB darlığının genel insidansı 1500 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte ÜPB darlığı hayatın herhangi bir döneminde bulgu verebilir ve tanısı konulabilir. Antenatal tanı araçlarının gelişmesi ile birlikte giderek daha fazla yenidoğan hidronefrozu ve intrinsik ÜPB darlığı tanısı konulmaktadır.

İdrarın böbrekler ve üreterler arasında taşınması bu yapılar arasında sağlıklı ve fonksiyonel bir ilişkinin bulunmasına bağlıdır. ÜPB darlığı patofizyolojisinde üreter ve pelvisi saran düz kas gelişimi, yapısı ve idrarı atmak için yapılan peristaltik hareketlerdeki bozuklukların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Renal pelviste düz kas gelişiminde bozulma olmasının fonksiyonel obstrüksiyona neden olabileceği hayvan modellerinde gösterilmiştir. Buradan hareketle ÜPB darlığının renal pelvis ve üreterdeki düz kas anormalliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.²

Bununla birlikte anormal uyarı paternleri, düz kas veya kollajenden kaynaklanan yapısal anomaliler ve interstisyel Cajal hücrelerindeki azalmaların ÜPB darlığına neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Üreteropelvik bileşke darlığı patogenezinde ekstrasellüler matriks bileşenlerinin ve nöral dağılımın rolü ise tartışmalıdır.³

ÜPB darlığının etiyoloji ve patojeninin net olarak aydınlatılamamış olması nedeni ile tedavi zamanlaması ve tedavi seçenekleri konusunda güncel üroloji kılavuzlarında kesin kriterler ortaya konulamamaktadır. Hastaların izlem süreleri ve cerrahi yapılma kriterleri ile yapılacak cerrahinin zamanlaması ile ilgili objektif kriterlere dayanan yaklaşımlar

bulunmamaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmalar ÜPB darlığı patogenezi daha iyi anlamamıza ve tedavi konusunda etiyoloji ve patogeneze dayanan daha doğru tercihler yapmamıza yardımcı olabilir.

Bu çerçevede Kaya ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada intrinsik ÜPB darlığı olan çocuklardan elde edilen dar segment örneklerinde azalmış düz kas yapısı ile birlikte ECM proteinlerinin yüksek ekspresyonu ve azalmış nöral yapı olduğu saptanmış ve bu değişikliklerin intrinsik ÜPB darlıklarında önemli rolleri olabileceği düşünülmüştür.³

Bu çalışmada daha önce literatüde örneği bulunmayan şekilde konjenital ÜPB darlığı bulunan çocuklarda ve erişkinlerde, dar segmentin ekstrasellüler matriks proteinleri, kollajen ve düz kas dağılımı ve nöral yapı açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üreteropelvik bileşke darlığı

2.1.1. Etiyoloji ve Patogenez

Günümüzde antenatal ultrason(USG) taramalarının yaygınlaşması ile birlikte antenatal hidronefroz saptanma oranı literatürde tüm gebeliklerin %1-%5'i arasında bildirilmektedir.⁴ Antenatal hidronefroz tanısı konulan olguların en büyük bölümü geçici hidronefroz olarak saptanmakta ve takiplerde hidronefroz bulgusu kaybolmaktadır.⁵ Geçici hidronefroz dışında antenatal hidronefroz olgularında en sık görülen patoloji üreteropelvik bileşke darlığıdır.⁴

Doğumsal ÜPB darlığı vakalarında çoğunlukla üreterde peristaltizm kusuru olan bir kısım bulunur. Bu durumda histolojik olarak spiral kas gruplarının yerini uzunlamasına gruplar oluşturan kas demetleri veya fibröz doku alır.⁶ Bunun sonucu olarak idrarın böbreklerden üretere geçişini sağlayacak peristaltik hareketler gerçekleşemez.

Üreteropelvik bileşke darlığı patogenezinde interstitial Cajal hücre yoğunluğundaki azalmanın etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{7, 8} Sinyal üretme fonksiyonu olan Cajal hücrelerinin dokuda azalması ile peristaltizmin bozularak renal pelvisten üretere idrar akışının azalmasının ÜPB darlığı patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte Cajal hücrelerinin ÜPB darlığının patogenezindeki rolü halen tartışmalıdır.

Yapılan diğer çalışmalarda ÜPB darlığında ürotelyumdan salgılanan sitokin miktarının normalin üzerinde olduğu gösterilmiştir.⁹ Benzer şekilde üreteropelvik bileşke darlığında dar segment üzerinde yapılan diğer moleküler bazlı çalışmalarda nöropeptid-Y, nitrik oksit sentetaz, epidermal büyüme faktörü düzeyinde azalma saptanırken; transforme edici büyüme faktörü beta düzeyinde artma saptanmıştır.^{10, 11}

Doğumsal ÜPB darlığı vakalarında anormal yerleşimli damar yapılarının rolü tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda normal ÜPB yapısına sahip hastaların %19,2'sinde anormal yerleşimli damarların görülebileceği bildirilmiştir.¹² Benzer şekilde çok planlı 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanılarak yapılan bir çalışmada ÜPB darlığı olan hastalarda çaprazlayan damarın tam olarak geçtiği nokta ile ÜPB geçiş noktasının birbiri ile her zaman uyumlu olmadığı gösterilmiştir.¹³ Pyeloplasti sonrası ÜPB dokularının incelendiği bir çalışmada anormal yerleşimli damar yapısı olan hastaların %43'ünde ÜPB dokusu normal olarak saptanmıştır.¹⁴

Üreteropelvik bileşke darlığı üriner sistem taş hastalığı, fibroepitelyal polipler, ürotelyal karsinomlar, enfeksiyonlar, geçirilmiş cerrahiler ve çocuklarda veziköüreteral reflü gibi sebeplere bağlı olarak doğum sonrası dönemde kazanılmış olarak da klinik verebilir.¹⁵ Kazanılmış ÜPB darlığı durumunda öncelikli yaklaşım altta yatan sebebin tedavi edilmesi olmalıdır.

2.1.2. Üreteropelvik bileşke fizyolojisi

Normal koşullar altında idrar akımı sırasında renal kaliks ve renal pelvisteki kasılma sıklığı üst üreterde izlenenden daha fazladır ve elektriksel uyarı ÜPB seviyesinde göreceli olarak engellenmektedir. İdrar akımı sırasında başlangıçta sönük durumda olan üretere idrar geçişi ancak renal pelviste biriken idrarın belirli bir basınç seviyesine ulaşmasının ardından gerçekleşebilir.¹⁶ Üreterde idrar akımı sırasında izlenen kasılma basınçları renal pelviste görülenden daha fazladır ve bu nedenle kapalı bir ÜPB yapısının varlığı basınca bağlı oluşacak geri akıma karşı böbreği koruyucu bir rol üstlenir.

Mukozal katlantılar ve kapakçık benzeri yapılara bağlı ÜPB seviyesinde darlıklar görülebilmemesine karşılık doku seviyesindeki incelemelerin büyük çoğunluğunda aslında gerçekten fiziksel olarak daralan bir kısımdan ziyade fonksiyonel bir darlık olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel darlıklarda peristaltizm uyarısının anormal iletilmesi ana etken olarak öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda ÜPB yapısında kas dokusu elemanlarının

yapılarının bozulması, kollajen gibi bağ dokusu elemanlarının miktarındaki artış ve sinir dokuda azalmanın fonksiyonel darlığa eşlik ettiği gösterilmiştir.¹⁷,¹⁸ Üreteropelvik bileşke seviyesinde düz kas dokusunda programlanmış hücre ölümünün artmasını takiben düz kas yapısında azalma ile birlikte uyarıcı sinir dokusunda azalma ve kollajen ile elastin miktarında artış izlendiği çalışmalarda bildirilmektedir.¹⁹ Tüm bu histolojik değişikliklerin peristaltik uyarının renal pelvis içerisinde yayılımı ve uyarının pelvisten üretere iletilmesinde bozukluklara neden olarak fonksiyonel ÜPB darlığı oluşmasında rol oynadıkları düşünülmektedir.¹⁵

2.1.3. Semptomlar ve Tanı

Üreteropelvik bileşke darlığı büyük oranda doğumsal bir hastalık olsa da hayatın herhangi bir döneminde semptom verebilir. Antenatal takiplerin bulunmadığı durumlarda yenidoğan döneminde büyümüş böbreğe bağlı karında palpe edilebilir kitle, büyüme gelişme geriliği veya idrar yolu enfeksiyonu ile kendini gösterebilir.²⁰

Daha ileriki yaşlarda ise obstrüksiyona bağlı flank ağrı ya da karın ağrısı ve bu ağrıya eşlik eden bulantı, kusma ile semptom verebilir. Bunun yanında küçük bir travma sonrası ciddi böbrek yaralanması, hematüri, üriner sistem taş hastalığı veya hipertansiyon hastalığının ilk bulgusu olabilir. Pek çok semptom vermeyen vakada ise başka sebeplerle yapılan kontroller sırasında rastlantısal olarak ÜPB darlığı saptanabilir.

Üreteropelvik bileşke darlığı tanısı çeşitli görüntüleme yöntemleri veya testlerin sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Tanı için sıklıkla kullanılan testler aşağıda açıklanmıştır.

2.1.3.1 Ultrasonografi

Kolay erişilebilir, uygulanabilir ve ucuz bir görüntüleme yöntemi olması nedeni ile USG sıklıkla ürolojik hastalıkların tanısında başvurulan bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Özellikle antenatal dönemde yapılan USG ile

saptanan hidronefroz olgularında doğum sonrası dönemde en sık rastlanan patoloji üretropelvik bileşke darlığıdır.⁴ Antenatal USG'de ön arka pelvis çapı uzunluğu ve Fetal Üroloji Birliği (SFU) sınıflamasına göre hidronefrozun derecelendirilmesi ile hastanın prognozu ile ilgili tahminde bulunulabilir. Buna göre fetal dönemde takiplerinde ciddi hidronefroz saptanan olguların %54.3'ünde ÜPB darlığı saptanma olasılığı bulunmaktadır.⁴

Lümen içi ultrason problemleri kullanılarak yapılan USG görüntülemelerinin özellikle anormal damar yapılarını tespit etme ve operasyon sırasında karar almak için rehberlik etmede faydalı olukları bildirilmiştir.²¹

2.1.3.2 İntravenöz Pyelografi

İntravenöz pyelografi (İVP) dilatasyon derecesinin, üreterin görülebilmesi durumunda üreter kalibrasyonunun, obstrüksiyonun seviyesinin ve idrarın renal pelvisten üretere geçişi olup olmadığının ve üretere idrar geçiş zamanının değerlendirilebilmesine olanak sağladığı için ÜPB darlığı tanısında değerli bir görüntüleme yöntemidir. Ancak kontrast nefropatisi nedeni ile böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda ve radyasyon nedeni ile gebelerde uygun olmaması kullanımını sınırlamaktadır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile böbreğin 3 boyutlu yapısının daha iyi değerlendirilebilmesi, BT ve MRG'ye ulaşımın daha kolay hale gelmesi ve bu uygulamalar sırasında ürografi ile üriner sistemin daha yüksek çözünürlükte görüntülenebilmesi nedeni ile ÜPB darlığı tanısında İVP kullanımı günümüzde oldukça sınırlıdır.

2.1.3.3. Bilgisayarlı Tomografi

Akut karın veya flank ağrı ile başvuran hastaların önemli bir kısmında BT çekilmektedir. Üriner sistem taş hastalığı ve taşa bağlı obstrüksiyonların tanısında BT altın standart olarak kabul edilmektedir. Yapılan BT

görüntülemesinde üreterde genişleme olmadan hidronefroz saptanması ÜPB darlığı için anlamlı olabilir.

Özellikle damar yapılarının incelenebilmesi ve anormal yerleşimli damarların araştırılmasında böbrek fonksiyonları normal hastalarda üç fazlı kontrastlı BT anjiyografi çekilmesi tanıyı kolaylaştırmaktadır. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile rutin geleneksel anjiyografinin karşılaştırıldığı bir çalışmada BT anjiyografinin %100 duyarlılık ve %96,6 özgüllük ile çaprazlayan damar tanısı koyabildiği bildirilmiştir.²² Spiral BT anjiyografinin operasyon sırasındaki değerlendirmelerle karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise BT'nin pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %88 olarak saptanmıştır.²³

2.1.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku yapılarının görüntülemesinde BT'ye oranla daha faydalı veriler sağlayan bir yöntemdir. Üriner sistemde obstrüksiyona bağlı hidronefroz olgularında obstrüksiyon seviyesi ve sebebinin araştırılması için üriner sistem taş hastalığı dışı nedenleri saptamada özellikle ürografi görüntüleri alınan kontrastlı MRG oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.²⁴

Dinamik manyetik rezonans ürografi görüntülemeleri ile böbreğin 3 boyutlu anatomisi ve damar yapılarının yüksek çözünürlükte incelenebilmesinin yanında ayrı ayrı böbreğin süzme fonksiyonları ile ilgili de değerli bilgiler edinilebilir. Yapılan çalışmalar gadolinyum(Ga) ile işaretlenmiş dietilen triamin penta asetik asit (DTPA) kullanılarak yapılan dinamik MR ürografi görüntülerinden elde edilen sonuçlar ile geleneksel DTPA sintigrafisi çekilerek elde edilen sonuçların böbreğin süzme fonksiyonunu göstermede birbirleri ile benzer olduklarını göstermektedir.²⁵ Benzer şekilde yapılan çalışmalarda DTPA sintigrafisi ile hesaplanan böbrek fonksiyonlarının Ga-DTPA kullanılarak çekilen MR ürografide hesaplanan böbrek fonksiyonları ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır.²⁶

Yapılan çalışmalarda MRG'nin böbrek fonksiyonlarını göstermedeki değerliliğinin genellikle DTPA ile karşılaştırıldığı akılda tutulmalıdır. Çalışmalarda MRG'nin böbrekte izlenen skar oluşumlarını %77 duyarlılık ve %87 özgüllük ile gösterebildiği saptanmıştır.²⁷

Anatomi ve fonksiyonu göstermedeki başarısı ve radyasyon içermemesi MRG'nin kullanılması için avantaj sağlamaktadır. Ancak kolay ulaşılabilir bir tetkik olmaması, yüksek maliyeti ve çocuklarda uygulamasının anestezi gerektirmesi MRG kullanımını sınırlandırmaktadır.

2.1.3.5. Diüretikli Renografiler

Nükleer renografiler noninvaziv yöntemler olduklarından günümüzde hidronefroz etiyojisine yönelik yapılan tetkikler arasında obstrüksiyon varlığını saptamak ve derecesine karar vermek için en sık başvuru olan testlerdir. Bu amaçla kullanılan temel yöntemler teknesyum 99(⁹⁹Tc) kullanılarak yapılan DTPA sintigrafisi ve merkaptasetiltriglisin (MAG-3) sintigrafisidir.

2.1.3.6. Whitaker Testi

Noninvazif testlerle kesin tanı konulamadığında kullanılabilecek böbreğe cilt üzerinden bir iğne ile verilmek üzere toplayıcı sisteme kontrast madde verilmesi ve pelvis içi ve mesane içi basınçların ölçülerek farklarının alınması esasına dayanan bir testtir. Kullanım alanı sınırlı olmasına karşılık literatürde negatif kestirim değerinin %100'e kadar ulaştığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.²⁸

2.1.4. Tedavi

Avrupa Üroloji Derneğinin (EAU) güncel kılavuzlarında çocuk hastalar için separe renal fonksiyonun %40'ın altında olması, takip eden incelemelerde renal fonksiyonda %10'un üzerinde düşüş olması, diüretik uygulamasını

takiben idrar akışının yeterli seviyeye ulaşmaması, ön arka pelvis çapı ölçümünde artış yaşanması ve Fetal Üroloji Birliği (SFU) sınıflamasına göre üçüncü ve dördüncü derecede dilatasyon olması ÜPB darlığının cerrahi tedavi endikasyonları olarak kabul edilmektedir.

Tedavi yaklaşımlarında öncelikli hedef böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. Bu amaçla obstrüksiyonu ortadan kaldırarak renal pelvisten kesintisiz idrar akışının sağlanması amaçlanmaktadır. Ancak tedavi zamanlaması ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre 4 yıllık takip süresi sonunda orta veya hafif şiddette bulguları olan ÜPB darlığı hastalarının %71'inde semptomlarda ya da böbrek fonksiyonlarında tedavi gerektirecek bir kötüleşme saptanmamıştır.²⁹ Bununla birlikte etkilenen hastaların büyük çoğunluğunun cerrahi tedaviden fayda gördüğü bilinmektedir.

2.1.4.1. Endoürolojik Yaklaşımlar

Daha kısa hastane yatış süreleri ve operasyon sonrasında iyileşme sürecinin daha hızlı olması endoskopik yaklaşımlar için tercih sebebidir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda endoskopik yöntemlerinin başarı oranları pyeloplasti ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur.^{30, 31}

Endopyelotomide temel amaç obstrüksiyona neden olan proksimal üreter duvarında üreter lümeninden periüreteral yağ dokusuna uzanan tam kat bir lateral insizyon yapılmasıdır. İnziyonu takiben yerleştirilen stent çevresinden insizyon yapılan bölgenin iyileşmesi beklenir.

Endoskopik prosedürleri standart pyeloplasti ile karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır ancak doğru hasta seçimi ile endoskopik prosedürlerde başarı şansının artırılacağı ispatlanmıştır. Endopyelotominin genel başarısı %73 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte endopyelotomi başarısındaki en büyük belirleyici faktörün çaprazlayan damar varlığı olduğu gösterilmiştir.³² Buradan hareketle BT anjiyografi, MRG ve endoluminal USG gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanılarak damar yapılarına göre tedavi planlandığında endopyelotomi başarısında anormal

damar yapılarının etkisinin önerildiği kadar yüksek olmayabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{33, 34}

2.1.4.2. Pyeloplasti

İlk ÜPB cerrahisi 1886 yılında Trendelenburg tarafından gerçekleştirilmiştir. Sonraki yıllarda geliştirilen pek çok cerrahi teknik olmasına karşın günümüzde en çok kullanılan ve kabul gören pyeloplasti tekniği 1949 yılında Anderson ve Hynes tarafından tanımlanmıştır. Bu teknikte eksize edilen üst üreter ve dar segment çıkarıldıktan sonra renal pelvisin alt iz düşüm noktasına anastomoz edilir.

Teknolojik gelişmelerle birlikte laparoskopik ve robotik pyeloplasti operasyonları daha çok gerçekleştirilmeye başlanmıştır.³⁵ Bu çerçevede ilk laparoskopik pyeloplasti cerrahisi 1993 yılında tanımlanmıştır. Laparoskopide temel prensipler açık cerrahideki adımların uygulanması şeklindedir. Laparoskopi cerrahi tecrübeye göre transperitoneal ya da retroperitoneal olarak gerçekleştirilebilir. Yapılan çalışmalarda laparoskopik cerrahi sonrası açık cerrahiye göre daha az analjezi gereksinimi olduğu ve hastane yatış sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir.³⁶

Benzer şekilde da Vinci robotik cerrahi sisteminin üroloji alanında kullanımının artmasıyla birlikte robotik pyeloplasti girişimi daha sık gerçekleştirilir hale gelmiştir. Bu yöntem de temel amaç laparoskopide olduğu gibi açık cerrahinin adımlarının gerçekleştirilmesi esasına dayanır. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda robotik ÜPB cerrahisi ile laparoskopik ÜPB cerrahisi arasında ameliyat sonrası dönemde idrar kaçağı, hastane yatış süresi ve yeniden hastane yatış gereksinimi gibi parametreler açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir.³⁷

Özetle ÜPB darlığına yönelik cerrahi girişim hangi yöntemle gerçekleştirilirse gerçekleştirilsin benzer cerrahi prensiplerle operasyon yürütülür ve tüm yöntemlerin başarı oranları birbiri ile benzerdir. Yöntem seçimi için en önemli etken cerrahin seçeceği yöntem konusunda sahip olduğu tecrübe ve operasyonun gerçekleştirileceği merkezin teknik olanaklarıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2014 – Mayıs 2016 tarihleri arasında Marmara üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğine başvurarak ÜPB darlığı tanısı alan ve buna bağlı ameliyat yapılması planlanan hastalardan araştırmaya katılmayı kabul edenler dahil edildi. Çalışma prospektif olarak planladı ve çalışmada çocuk ve erişkin hastalar olmak üzere iki grup tasarlandı.

3.1. Çalışma Grubu

Dahil Edilme Ölçütleri

- İntrensek ÜPB darlığı nedeni ile operasyon kararı alınan çocuk ve erişkin hastalar
- Çalışma için onay veren hastalar

Dışlanma Ölçütleri

- Karşı taraf böbrekte ve üreterde patoloji bulunması
- Aynı tarafta veziköüreteral reflü (VUR) veya taş gibi üriner patoloji saptanması
- Daha önce ürolojik cerrahi öyküsü bulunması
- Cerrahi sırasında çaprazlayan damar saptanmış olması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.2. Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalara, başvuru sonrası ilk değerlendirme tam idrar tahlili, serum kreatinin düzeyi ve üriner sistem USG ile yapıldı. Ultrasonografi sonucunda hidronefroz derecesi, renal pelvis ön – arka çapı, parankim kalınlığı gibi parametreler değerlendirildi. Çocuk hasta grubunda hidronefroz

derecelendirmesi için modifiye Fetal Üroloji Birliği (SFU) sınıflaması kullanıldı¹:

- 1. derece – renal pelviste hafif genişleme var, kalikslerde genişleme yok
- 2. derece – renal pelvis ve kalikslerde genişleme var
- 3. derece – pelvis ve kalikslerde orta derecede genişleme, fornikslerde küntleşme ve papillalarda düzleşme, hafif kortikal incelme
- 4. derece – pelvis ve kalikslerde ileri derecede genişleme, pelvikalisiyel sınırın kaybolması ve belirgin kortikal incelme

Ultrason sonucuna göre hidronefroz saptanan ve ÜPB darlığı olduğundan şüphelenilen olgular, DTPA veya MAG– 3 gibi dinamik nükleer renografi görüntülemeleri yapılarak değerlendirildi. İdrar yolu enfeksiyonu öyküsü ve işeme bozukluğu bulguları tarif eden çocuk hastalarda işeme sistoüretrografisi (VSUG) yapılarak vezikoüreteral reflü varlığı araştırıldı. Değerlendirilmeler sonucunda hastaların cerrahi olarak tedavi edilme ölçütleri Avrupa Üroloji kılavuzlarında belirtilen endikasyonlara paralel olarak;

- Diüretikli nükleer böbrek sintigrafisinde ÜPB darlığı izlenen taraftaki böbrek fonksiyonunun % 40'ın altında olması veya tekrarlayan değerlendirmelerde sintigrafi sonuçlarında etkilenen böbreğin %10'un üzerinde fonksiyon kaybı yaşaması,
- Diüretik uygulamasını takiben böbrekten süzülen idrarın yeterli miktarda drene edilememesi,
- Takiplerde aralıklı USG çekimlerinde böbrek ön arka çapında artış, parankim kalınlığında azalma, çocuklarda SFU derecelendirmesine göre hidronefroz sınıfında artış yaşanması olarak belirlendi.

Bu değerlendirmeler sonucunda ÜPB dışı patolojileri dışlamak amacıyla gerek görülen hastalara İVP, BT veya MR ürografi gibi görüntüleme yöntemleri uygulanarak tanı konuldu. Tüm değerlendirmeler sonunda ÜPB darlığı tanısından şüphe duyulan ancak tam olarak tanı konulamayan olgularda cerrahi girişim öncesi aynı seansta genel anestezi ile retrograd pyelografi (RGP) çekilerek hastalar operasyon sırasında tekrar

değerlendirildi. Retrograd pyelografi görüntüsü ÜPB darlığı ile uyumlu olarak değerlendirilen hastalara cerrahi girişim yapıldı. Tüm cerrahi girişimler ilk olarak laparoskopik olarak planlandı. Gerek görülen hastalara açık cerrahi yapıldı. Cerrahi yöntem olarak Aderson ve Hynes dismembered pyeloplasti tercih edildi. Operasyon sonrası doku iyileşmesi için bütün hastalara çift J kateteri konuldu. Yerleştirilen kateterler operasyon sonrası 2-6 haftalık süre içerisinde çekildi.

3.3. Histolojik Hazırlık

Erişkin ve çocuk hastalardan, üroteropelvik bileşkedeki operasyonlar sırasında dar segmenti içeren doku parçası rezeke edildi. Ardından alınan dokular nötral tamponlu %4'lük formaldehit ile fikse edildikten sonra çeşme suyunda 2 saat yıkandı, yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi, ksilen ile şeffaflaştırıldı, 60 °C'lik etüvde parafinde gece boyunca bekletildikten sonra oda ısısında parafin içine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan mikrotomla yaklaşık 5 µm kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Deparafinizasyon işleminden sonra genel morfolojik değerlendirme ve semikantitatif analiz yapabilmek için Masson'un üçlü boyaması ile (Sigma Aldrich HT15-1KT) boyandı.

3.4. Immünohistokimya Tekniği

Immünohistokimyasal boyamalar, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji & Embriyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu amaçla alınan parafin kesitlere Expose Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC kit (Abcam, ab804436) kullanılarak üreticinin yönlendirmelerine göre yapıldı. Deparafinize edilen preparatlar alkol serisinden geçirilerek hidrate edildi. Hidrojen peroksit ile 10 dakika bloklanmanın ardından 2 defa fosfatlı tampon solüsyon (PBS, Biomatik, A3602) ile yıkandı. A-SMA için antijen açığa çıkartma işlemi yapılmazken, Tenascin C ve S-100 için pH 6 Sitrat Tampon (Bio-Optica, 15-M103) ile antijen açığa çıkartma işlemleri uygulandı ve 3 defa

PBS ile yıkandı. Spesifik olmayan arka plan boyanmasını engellemek için oda ısısında 10 dakika protein blok uygulandı. Monoklonal antikolar olan a-SMA (Abcam, 7817, 1:400, 1 saat oda sıcaklığında inkübasyon), Tenascin C (Santa Cruz, SC25328, 1:50, 1 gece +4°C'de inkübasyon) ve S-100 (Santa Cruz, SC53438, 1:50, 1 saat oda sıcaklığında inkübasyon) kullanıldı. PBS ile 3 defa yıkandı. Oda sıcaklığında 10 dakika Complement solüsyonu uygulandı ve 2 defa PBS ile yıkandı. Oda sıcaklığında 15 dakika HRP conjugate damlatıldı ve 4 defa PBS ile yıkandı. Ardından DAB solüsyonu damlatıldı ve 4 defa PBS ile yıkandı. Nükleus boyaması Mayer Hematoksilen ile yapıldı.

Tüm preparatlar ışık mikroskobu ile bağımsız iki gözlemci tarafından incelenip (Olympus BX51i Tokyo, Japonya) fotoğraflandı; bağ dokusu, a-SMA, Tenascin C ve S-100 boyanma yoğunluğu semikantitatif skorlama (yok: 0; hafif: 1; orta: 2 ve yoğun: 3) ile değerlendirildi. S-100 proteini boyanma yoğunluğunu incelemek için birbirinin benzeri beş alan rastgele seçildi. Boyanma yoğunluğuna göre yok:0; 1-3 pozitif boyanma: 1; 4-8 pozitif boyanma 2; 9 ve üzeri boyanma 3 olarak skorlandı.

3.5. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri Marmara Üniversitesi tarafından lisansı sağlanan SAS 9.4 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Analiz sırasında sayısal verilerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi için ki-kare dağılım testi ve sayısal ölçütlerin karşılaştırılması için verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U testi uygulandı. Sayısal değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. İki bağımlı değişkenin karşılaştırılması için Wilcoxon testi uygulandı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca ve minimum ve maksimum

değerler kullanıldı. Bütün testlerde güven aralıkları %95 olarak belirlendi ve p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 03.04.2015 tarihli toplantısında 09.2015 070 protokol numaralı onay kararıyla, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun olarak yapılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 26 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 24 tanesine pyeloplasti, 2 tanesine ise ÜPB darlığına bağlı atrofik böbrek nedeni ile basit nefrektomi yapıldı. Hastaların 12 tanesi pediatrik hasta grubunda 14 tanesi ise erişkin hasta grubunda yer almaktaydı. Hastaların ortalama yaşı 19.3 ± 15.9 yıl olarak hesaplandı. Gruplara göre değerlendirildiğinde yaş ortalaması çocuk hasta grubunda $73,08 \pm 64,40$ ay, erişkin hasta grubunda $31,14 \pm 11.70$ yıl olarak izlendi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı 18 (%69,2) erkek, 8 (%30,8) kadın hasta idi. Hastaların en sık başvurdu nedeni her iki grupta toplam 17 (%65,4) hastada ağrı idi. En fazla etkilenen taraf 16 (%61,5) hasta ile sol taraf olarak görüldü. (Tablo 1)

Tablo 1 : Hastaların genel özelliklerinin gruplara göre dağılımı

		HASTA GRUBU (Çocuk/Erişkin)				
		Çocuk		Erişkin		Toplam
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Cinsiyet	Erkek	9	%50,0	9	50,0%	18
	Kadın	3	%37,5	5	62,5%	8
Taraf	Sağ	5	%50,0	5	50,0%	10
	Sol	7	%43,8	9	56,3%	16
Başvuru Şikayeti	Ağrı	6	%35,3	11	64,7%	17
	Antenatal HN	4	%100,0			4
	Proteinüri			1	%100,0	1
	Rastlantısal			2	%100,0	2
	İYE	2	100,0%			2

Gruplar arasında operasyon öncesi etkilenen böbreğin sintigrafide separe fonksiyonu, ön arka pelvis çapı ve raporlanan hidronefroz dereceleri

karşılaştırıldığında erişkin hasta grubunda böbrek boyutunun daha büyük olmasına bağlı beklendiği şekilde ön arka pelvis çapının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu izlendi. (Tablo 2)

Tablo 2: Hastaların operasyon öncesi değerlerinin karşılaştırılması

	HASTA GRUBU (Çocuk/Erişkin)				
	Çocuk		Erişkin		p Değeri
	Ortanca	Sayı	Ortanca	Sayı	
Etkilenen böbrek fonksiyon yüzdesi	44,50 (17-60,2)		46,45 (0-62)		0,938 ¹
Ön-arka pelvis Çapı (mm)	29 (15-86)		46 (33-71)		0,024¹
Hidronefroz derecesi	2	2		6	0,183 ²
	3	10		7	
	4	0		1	

¹ Mann-Whitney U Testi

² Ki kare testi

Basit nefrektomi yapılan 2 hastadan birinin etkilenen taraftaki böbrek fonksiyonu DMSA sintigrafisinde %7, diğerinininki %0 olarak raporlanmıştı. Erişkin hasta grubunda yer alan bu iki hasta da etkilenen tarafta kolik vasıfta ağrıları olması nedeni ile başvuru yapmışlar ve nefrektomi yapılması kararı alınmıştı.

Operasyon öncesi dönemde atrofik böbrek nedeni ile nefrektomi yapılan 2 vaka dışında kalan hastaların 21 tanesine MAG-3, 3 tanesine ise DTPA olmak üzere tamamına diüretikli nükleer sintigrafi çekildi. Sintigrafi sonucunda bu hastaların 22'sinde(%91,66) diüretik uygulamasına yanıt alınamadığı ve etkilenen böbreğin yarılanma zamanının hesaplanamadığı görüldü.

Hastaların operasyon öncesi sonuçlarının değerlendirilmesinde ölçülen ön arka pelvis çapları ile çekilen nükleer sintigrafide etkilenen taraf için hesaplanan böbrek fonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olmadığı görüldü. ($r_s=0,000$, $p=0,998$) Bu analiz nefrektomi yapılan 2

hasta değerlendirilme dışı bırakılarak tekrar yapıldığında da benzer şekilde ön arka pelvis çapı ve sintigrafide hesaplanan böbrek fonksiyon yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunamadı. ($r_s=0,104$, $p=0,642$) Aynı analiz hasta grupları için ayrı ayrı tekrarlandığında her iki grupta da ön arka pelvis çapı ile hesaplanan böbrek fonksiyon yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı bağlantı izlenmedi.

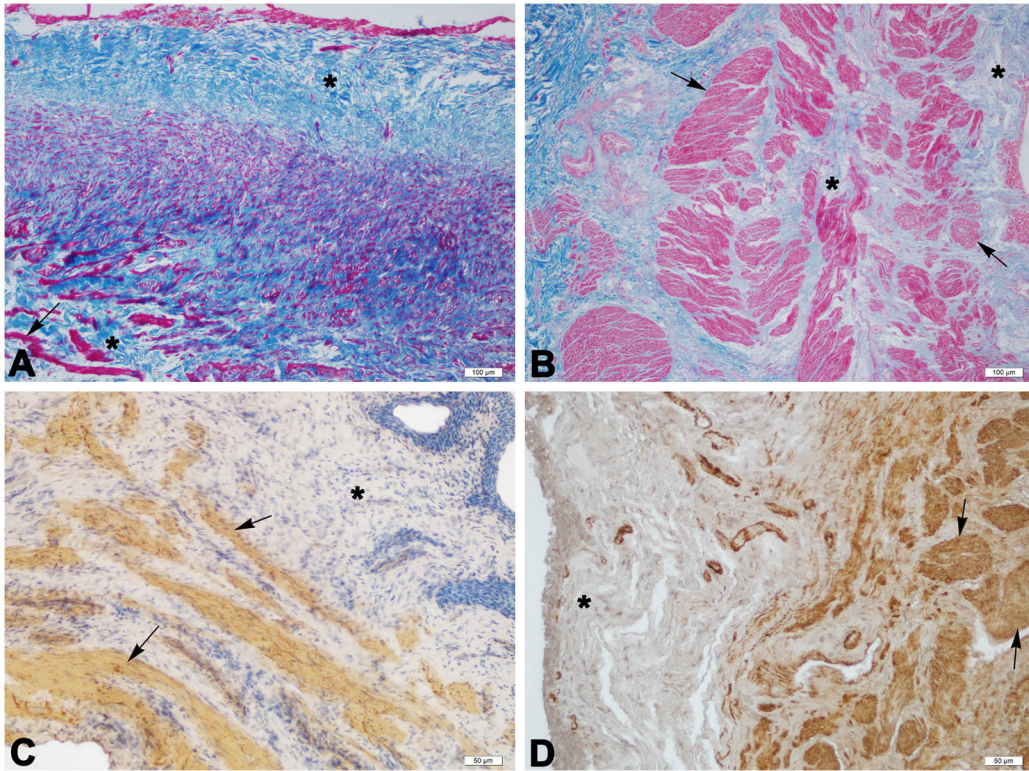
Hastaların radyolojik görüntülemeleri sonucunda raporlanan hidronefroz derecelerine göre ön arka pelvis çapı ölçümlerinin ve sintigrafide hesaplanan böbrek fonksiyon yüzdesinin dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,121$, $p=0,249$). Atrofik böbrek nedeni ile basit nefrektomi yapılan hastalar analiz dışı bırakıldığında da benzer şekilde hidronefroz derecelerine göre hasta grupları arasında ön arka pelvis çapı ve etkilenen böbreğin fonksiyon yüzdesi için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,141$, $p=0,806$) Yapılan alt grup analizinde çocuk ve erişkin hasta gruplarının her ikisinde de hidronefroz derecesi ile pelvis ön arka çapı ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p=0,990$, $p=0,515$)

Masson'un üçlü boyaması ile boyalı kesitler incelendiğinde kollajen lifleri mavi boyalı, kas doku elemanları pembe-kırmızı renkte boyalı olarak gözlemlendi. Erişkin hasta dokuları incelendiğinde histolojik olarak bağ dokusunun submukozal alanda, musküler tabakada ve adventisya tabakasında arttığı, kas doku demetlerinin ise azaldığı gözlemlendi. Çocuk hasta dokularında ise tüm tabakalarda bağ doku elemanlarının daha az olduğu ve kas doku yapılarının ise daha fazla olduğu ve kas demetlerinin daha düzenli olduğu gözlemlendi. Kesitler bağ dokusu yönünden boyanma özelliklerine göre skorlandırıldığında da benzer şekilde erişkin hastaların kesitlerinde orta ve yüksek yoğunlukta boyanma oranının daha yüksek olduğu izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,212$)

Alfa-smooth muscle actin (α -SMA), Tenascin-C ve S-100 immünohistokimyası uygulanmış örneklerde, ilgili antikorun pozitif boyandığı alanlar kahverengi boyalı olarak diğer doku elemanları ise açık mavi boyalı olarak gözlemlendi. (Şekil 1 ve Şekil 2)

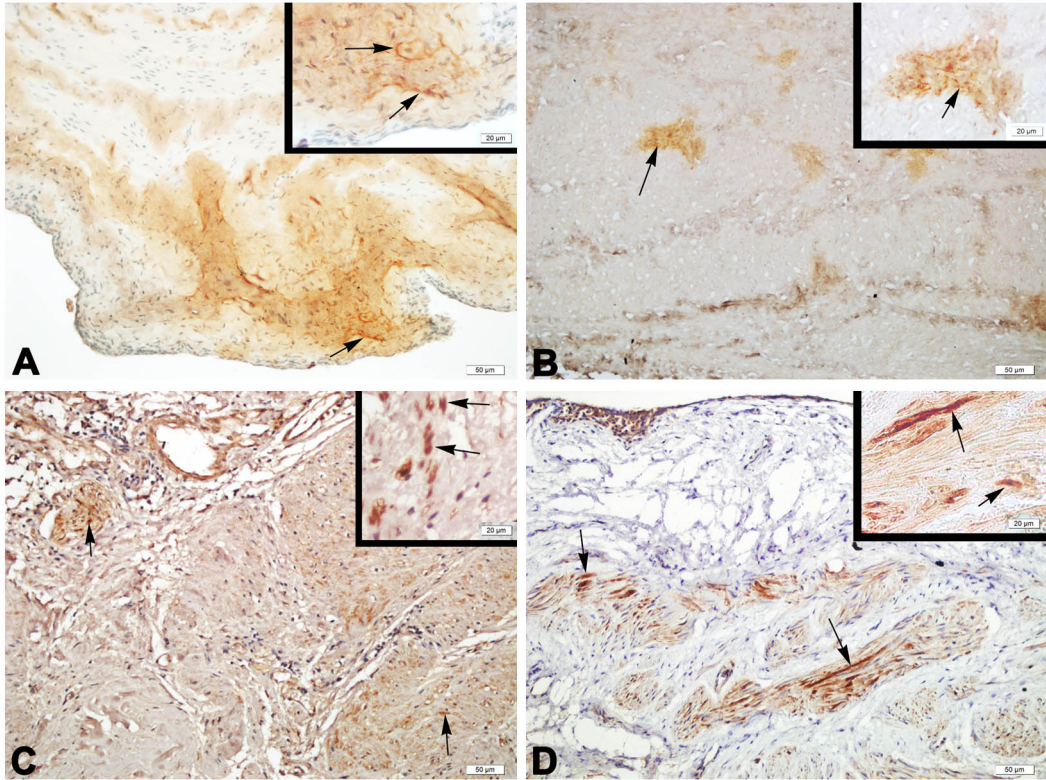
Erişkin hasta dokularında histolojik olarak a-SMA pozitif kas lifi demetlerinin azaldığı gözlemlendi. Çocuk hasta dokularında ise histolojik olarak a-SMA pozitif kas lifi demetlerinin daha düzenli ve kalın olduğu gözlemlendi. Boyanma özelliklerine göre gruplar arasında skorlar değerlendirildiğinde çocuk hastaların %77,8'sinde erişkin hastaların %50'inde a-SMA yönünden orta veya yüksek yoğunlukta boyanma gerçekleştiği görüldü. (p=0,204)

Erişkin hasta dokularında tenascin-C pozitif alanların kas liflerinin etrafında ve bağ dokuda artmış olduğu gözlemlendi. Çocuk hasta dokularında ise tenascin-C pozitif alanların azaldığı gözlemlendi. Yapılan skorlama sonunda erişkin hasta grubunda immunhistokimya boyama yoğunluğu için verilen ortalama skorun çocuk hasta grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Ancak iki grubun arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlılığı saptanamadı(p=0,228)



Şekil 1: Erişkin hastalarda (A, C) bağ doku (*) artışının fazla, kas demetlerinin (ok) az, çocuk hastalarda (B, D) ise bağ doku (*) artışının az ve kas demetlerinin (ok) daha kalın ve düzenli olduğu görülmektedir. A, B: Masson'un üçlü boyaması, C, D: a-SMA immünhistokimyasal boyama

Yapılan histolojik değerlendirmede S-100 pozitif alanların adventisya, müsküler tabaka ve az miktarda submukozada varlığı gözlendi. Pyeloplasti yapılan erişkin hasta ve ocuk hasta dokularının mikroskopik incelemesinde S-100 pozitif alanların boyanmasında her iki grupta da benzer özellikler olduğu gözlendi. Bu bulguları destekler şekilde yapılan skorlama sonrasında ocuk ve erişkin hastaların ortalama skorları aynı olarak saptandı.



şekil 2: Erişkin hastalarda (A) Tenascin-C pozitif (ok) alanların yoğun olduğu, ocuk hastalarda (B) ise az yoğun olduğu görülmektedir. Erişkin hastalarda (C) ve ocuk hastalarda (D) S-100 pozitif (ok) boyanmış yapıların benzer yoğunlukta olduğu gözlenmektedir. A, B: Tenascin-C immünhistokimyasal boyama, C, D: S-100 immünhistokimyasal boyama.

Histolojik inceleme sonucunda yapılan her 4 boyama ve bu boyamalara verilen skorlar ile hastaların ön-arka pelvis çapı ve sintigrafide etkilenen böbreğin ölçülen fonksiyon yüzdesi arasında bir korelasyon saptanamadı. (Tablo 3) Buna karşılık masson boyamada hastaların bağ

dokusu boyanma yoğunluğuna verilen skor ile operasyon öncesi ölçülen uzun eksende böbrek boyutları arasında doğru orantılı bir ilişki saptandı. ($r_s=0,519$, $p=0,033$)

Masson üçlü boyamada bağ doku yoğunluğu skoru ile immunhistokimya sonrası skorlar karşılaştırıldığında tüm hastalar içinde a-SMA yoğunluğunu bağ dokusu ile ters orantılı olarak değiştirdiği görüldü. ($r_s=-0,611$, $p=0,009$) Bu ilişki hasta gruplarına göre analiz edildiğinde çocuk hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamazken ($r_s=-0,378$, $p=0,356$) erişkinlerde daha kuvvetli bir şekilde ilişki olduğu gözlemlendi. ($r_s=-0,700$, $p=0,036$)

Hastalar kesitlere immunhistokimya boyama sonrası verilen skora göre hiç boyanmayan ya da hafif boyanan ve orta ya da yoğun boyanan olmak üzere iki gruba ayrıldığında da benzer şekilde gruplar arasında hastaların ön-arka pelvis çapı ve ölçülen böbrek fonksiyon yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 4) Benzer şekilde bu gruplamada hastaların görüntüleme sonucunda raporlanan hidronefroz derecesi dağılımında her 4 boyanma için de istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 3: Her 4 boyama skorunun ön-arka pelvis çapı ve etkilenen böbreğin sintigrafide ölçülen fonksiyon yüzdesi ile ilişkisi

	Masson	a-SMA	TNC	S100
Ön-Arka pelvis çapı	$r_s=0,250$, $p=0,333$	$r_s=-0,107$, $p=0,684$	$r_s=0,168$, $p=0,518$	$r_s=0,127$, $p=0,628$
Böbrek fonksiyon yüzdesi	$r_s=0,454$, $p=0,051$	$r_s=-0,323$, $p=0,177$	$r_s=0,290$, $p=0,229$	$r_s=-0,080$, $p=0,744$

Tablo 4: Boyanma özelliklerine göre hasta grupları arasında ön-arka pelvis çapı ve etkilenen böbreğin sintigrafide ölçülen fonksiyon yüzdesi ilişkisi

		Ön-arka çap		Fonksiyon yüzdesi	
		Ortanca min-maks	p	Ortanca min-maks	p
aSMA	Boyanmayan ya da hafif boyanan	48 (25-71)	0,290	49 (45,7-60,2)	0,052
	Orta veya yoğun boyanan	37 (15-57)		44 (17-62)	
Tenascin-C	Boyanmayan ya da hafif boyanan	43 (16-57)	0,920	45,7 (17-60,2)	0,254
	Orta veya yoğun boyanan	40 (15-71)		50,50 (26-62)	
S-100	Boyanmayan ya da hafif boyanan	41 (15-71)	0,526	45,7 (17-62)	0,805
	Orta veya yoğun boyanan	43 (29-57)		47,65 (34-52)	

Hasta gruplarından bağımsız olarak immunhistokimya ile değerlendirilen parametrelerin birbiri ile ilişkileri değerlendirildiğinde her üç immunhistokimya parametresi içinde S100 ve a-SMA arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu görüldü. ($r_s=0,841$, $p=0,004$) Benzer analiz hasta gruplarına göre tekrar edildiğinde; her iki grupta da istatistiksel anlamlı ilişkinin devam ettiği gözlemlendi. (sırasıyla $r_s=0,839$, $p=0,037$ - $r_s=1$, $p=<0,001$)

Yaş ile immunhistokimya parametrelerindeki değişimler değerlendirildiğinde her iki grup birlikte analiz edildiğinde üç parametrenin de yaş ile ilişki göstermediği görüldü. Analiz hasta alt gruplarında tekrar edildiğinde çocuk hasta grubunda a-SMA ile yaş arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu saptandı. ($r_s=0,752$, $p=0,032$) Benzer ilişkinin erişkin hasta grubunda olmadığı gözlemlendi. ($r_s=0,422$, $p=0,258$)

5. TARTIŞMA

Üreteropelvik bileşke darlığının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için ÜPB darlığı olan hastalarda dar segmentin histolojik yapısının araştırıldığı çalışmalarda düz kas dokusu, bağ doku ve ekstrasellüler matriks elemanlarının ve sinir yapılarının değişimleri sıklıkla incelenen faktörlerdendir. Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuk hastalarda düz kas elemanlarının ve sinir yapılarının kontrol grubuna göre azaldığı buna karşılık bağ dokusu ve kollajen yapılarının arttığı gösterilmiştir.³ Nöral doku bozuklukları ve anormal uyarı düzenlemelerinin ÜPB darlığı olan hastalarda rol oynadığını gösteren benzer çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada ÜPB darlığı dokularında sinirsel büyüme faktörü mRNA'sı ve sinirsel büyüme faktörü reseptörlerinin azaldığı bildirilmektedir³⁸. Aynı çalışmada kas dokuda görülen programlı hücre ölümündeki artışın sinir uyarısında meydana gelen bozulmalar neticesinde olabileceği öngörülmektedir. Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada çocuk hastalarda sinir elemanlarının dar segmentte azalması ile kas dokusunda programlanmış hücre ölümü indeksi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Ancak dokuda sinir yoğunluğunun azalmasına bağlı mı kas hücre ölümü gerçekleştiği veya tam tersi şekilde kas dokusu kaybına bağlı mı sinir dokusunda kayıp olduğu açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu ilişki bizim çalışmamızda da hastanın çocuk ya da erişkin olmasından bağımsız olarak tüm yaş gruplarında saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalar çocuk hasta grubunda yapılırken bu çalışma ile erişkin hasta grubunda da kas ve sinir dokusunun doğru orantılı ilişkisi gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda histolojik olarak sinir elemanlarının yapılarının çocuk ve erişkin hasta gruplarında benzer özellikler göstermesi, skrolama sonunda iki grup arasında fark saptanmaması ÜPB darlığı patogenezinde sinir yapıya ait bozuklukların dengede seyrettiğini göstermektedir. Buna karşılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmasa bile a-SMA incelemesinde çocuk hasta grubunun skor ortalamasının erişkin hasta grubuna göre daha yüksek olması ve iki grubun mikroskopik görüntülerinde

çocuk hasta grubunda izlenen kas liflerinin daha düzenli ve kalın olması kas dokusu açısından darlığa bağlı patolojinin ilerleyici özellik gösterebileceğini düşündürmektedir. Buradan hareketle embriyolojik gelişim sürecinde kas ve sinir dokusunun birbirinin gelişimi üzerinde etkileri olsa bile ÜPB darlığı geliştikten sonraki süreçte bu iki doku grubunun kaybını etkileyen başka faktörlerin devreye girdiği ancak yaştan bağımsız olarak tüm ÜPB darlığı hastalarında sinir yoğunluğu ile kas dokusu yoğunluğu arasında yakın ilişki olduğu söylenebilir.

Üreteropelvik bileşke darlığında sinir doku ve nöronal sinyal iletiminin rolü tartışmalıdır. Özellikle sinyal iletiminde rolü olduğu düşünülen Cajal hücreleri literatürde sıkça araştırılmıştır. Çocuk hasta grubunda yapılan 2009'da yayınlanan bir çalışmada ÜPB darlığına bağlı ameliyat edilen 24 hastadan elde edilen ÜPB dokusunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az Cajal hücresi saptanmıştır.³⁹ Bununla birlikte 20 çocuk hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ÜPB dar segment dokusu ile kontrol grubu arasında Cajal hücrelerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır⁴⁰. Bu konudaki başka bir çalışmada ise Cajal hücresi oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.⁷ ÜPB darlığı üzerinde Cajal hücreleri dışında nöral yapı ve sinirsel iletimin etkilerini araştıran çalışmalarda da benzer şekilde çelişkili sonuçlar saptanmaktadır. Çocuk hasta grubunda 10 hasta ile 10 kontrol dokusunun karşılaştırıldığı bir çalışmada S-100 işaretli hücrelerin hasta grubunda daha fazla boyandığı saptanmıştır.⁴¹ Kaya ve arkadaşlarının yayınladıkları 21 hastalık seride ise S-100 işaretli hücrelerde hasta grubunda anlamlı düzeyde düşüklük olduğu tespit edilmiştir.³ Wang ve arkadaşları ise çalışmalarında ÜPB darlığında anormal uyarı ve nöral yapının etkili olduğunu bulmalarına karşılık S-100 işaretli hücreler de kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır.³⁸

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda ÜPB darlığı patogeninde sinir dokusu ve anormal sinir iletiminin rolü olduğu gösterilmiş olmasına rağmen sinir yapıdaki değişikliklerin darlık oluşmasında ne derece etkili olduğu açıklığa kavuşturulamamıştır. Bunun yanında değişik çalışmalarda saptanan

birbiri ile çelişkili sonuçlar sinir dokuda izlenen değişikliklerin darlık neticesinde mi geliştiği veya bu değişikliğe bağlı mı darlık geliştiği sorusunun daha ciddi sorgulanmasını gerektirmektedir. Bizim çalışmamızda çocuk ve erişkin hastalarda sinir doku yönünden izlenen boyanma özelliklerinin benzer oluşu ve iki grup arasında fark saptanmaması ÜPB darlığı seyrinde darlığa bağlı sinir dokuda belirgin değişiklikler olmadığına bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda temelde çocuk ve erişkin hastaların karşılaştırılması amaçlandığından ve sağlıklı ÜPB dokusu alabilmek için gerekli etik onayların alınmasında yaşanan aksaklıklar nedeni ile kontrol grubu bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda sinir yoğunluğunun normal ÜPB bileşke dokusu ile karşılaştırılması yapılmamıştır. Buna karşılık önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlarla birleştirildiğinde sinir dokuda oluşan değişikliklerin ÜPB darlığının ilk gelişiminde önemli rolü olduğunu olduğu sonucuna varılmaktadır.

Sinir dokuya benzer şekilde ÜPB darlığında kas dokusunda yaşanan değişimler de literatürdeki farklı sonuçlara ulaşılan çalışmalar nedeni ile tartışma konusudur. Çocuk hasta grubunda ÜPB darlığında miyozin ağır zincir izoformlarının (SM1 ve SM2) yoğunluğunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada hasta grubunda SM1 ve SM2 yoğunluğunun anlamlı ölçüde fazla olduğu bulunmuştur.⁴² Benzer şekilde Knerr ve arkadaşlarının 20 hasta ve 21 sağlam kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada hasta grubunda alfa aktin mRNA miktarının kontrol grubuna göre iki kata yakın yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada alfa aktin mRNA düzeyinin hasta yaşı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır⁴³ Bu bulgulara paralel şekilde yapılan bir hayvan çalışmasında üriner sistem obstrüksiyonuna ikincil dokuda transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-B) miktarında artış ve buna paralel olarak kas dokusu yoğunluğu ve kalınlığında artış olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada obstrüksiyonu düzeltilen grupta 6. haftaya kadar, obstrüksiyonu düzeltilmeyen gruba göre fark saptanmazken 8. hafta kontrollerinde düzeltilen grupta TGF-B miktarının daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir.⁴⁴

Kas dokusunda artış gösteren bu çalışmaların tersine Kim ve arkadaşlarının çalışmasında kas dokusu yoğunluğu çalışma grubunda daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada kollagen düz kas oranının piyeloplasti sonrası hastaların prognozunu öngörmek için kullanılabileceği bildirilmektedir.⁴⁵ Kas dokusunun ÜPB darlığı olan çocuk hastalardaki dağılımı ile hasta yaşının ve operasyon sonrası sonuçların karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalarda belirgin kas azalması bildirilmiştir. Ayrıca kas dokuda izlenen değişikliklerin hastaların hidronefroz dereceleri ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kas dokusunda izlenen değişikliklerin çocukların yaşına bağlı olarak değişiklik göstermediği bildirilmektedir⁴⁶.

Tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde kas dokusunda obstrüksiyonun akut evresinde hipertrofi meydana gelse de uzun dönemde hastalarda histolojik olarak kas dokusunun yapısının bozulduğu, kas liflerinin incelendiği bilinmektedir. Buradan hareketle kronik obstrüksiyon durumunda kas dokusunda azalma yaşanması olası bir sonuç olarak görülmektedir. Bununla birlikte kas yoğunluğunu hasta yaşı ile ilişkilendiren iki çalışmada da kas dokusunun genelde artıp azalmasından bağımsız olarak yaş ile bir ilişkisi saptanamamıştır. Bu iki çalışmadan biri sadece çocuk hastalarda yapılırken diğer çalışmaya erişkin hastalar da dahil edilmesine karşılık çalışma grubunun ortalama yaşı 5,1 yıl olarak bildirilmiştir.^{43, 46} Bizim çalışmamız bu konuda çocuk ve erişkin hastaları birebir karşılaştıran ve çocuk hasta grubunda kas dokusu artışının yaşa bağlı değişebileceğini gösteren ilk çalışmadır. Bu bilgi Seremetis ve arkadaşlarının çalışmasında saptadıkları obstrüksiyon sonrası ilk dönemde kas yoğunluğunda artış yaşanması ile paralellik göstermektedir.⁴⁴

Kas dokusu yoğunluğunun hidronefroz dereceleri veya ölçülen ön-arka pelvis çapı ile ilişkisi bizim çalışmamızda Pinter ve arkadaşlarının çalışmasının aksine gösterilememiştir. Bunun sebebi hastaların görüntülemelerinin farklı merkezlerde, farklı radyolog ve cihazlar tarafından yapılması olabilir. Antenatal ultrason ölçümlerinin araştırıldığı bir çalışmada gözlemciler arası ön-arka pelvis çapı ölçümlerinde ortalama %9.7'ye ulaşan farklılıklar görülebileceği ve hidronefroz derecelendirmesinde farklı iki

gözlemcinin %64 oranında aynı fikirde oldukları bildirilmektedir.⁴⁷ Bir başka çalışmada yapılan ölçümler arasında iki yaşın üzerindeki çocuklarda böbreğin yaklaşık olarak 2-3 yıllık büyüme oranına yakın farklılıklar görülebileceği saptanmıştır.⁴⁸

Ultrason görüntülemelerinde izlenen bu farklılıkların önüne geçebilmek için özellikle çocuk yaş grubunda değişik hidronefroz sınıflamaları geliştirilmiştir. Ancak buna rağmen aynı sınıflama sistemini kullanan gözlemciler arasında bile değerlendirme ve ölçümlerde ciddi farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Çocuk hastalarda yapılan renal USG sonuçlarının SFU derecelendirme sistemi kullanılarak sınıflandırıldığı bir çalışmada sadece 0. derece yani hidronefroz saptanmayan hastalarda gözlemciler arası uyum yeterli düzeyde iken 1,2 ve 4. derece hidronefroz için uyum orta düzeyde, 3. derece için ise zayıf düzeyde saptanmıştır.⁴⁹

Taş hastalığında düşük doz BT görüntülerini inceleyen hekimlerin yorumlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada üriner sistem taşı ve taşa bağlı obstrüksiyonun radyolojik belirtilerini saptamada gözlemciler arasında fark saptanmazken hidronefroz yorumunun gözlemciler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği bildirilmiştir.⁵⁰

Üreteropelvik bileşke darlığı takibi ve tedavi kararında USG veya BT gibi yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda aynı derecelendirme sistemini kullanıyor olsalar dahi değişik zamanlarda değişik gözlemciler tarafından yapılan çalışmalarda raporlanan parametrelerin anlamlı farklılıklar gösterebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle radyolojik çalışmaların sonuçlarına dikkatle yaklaşılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda Hidronefroz takibi sırasında tutarlılığın sağlanabilmesi için yapılan tekrarlayan görüntülemelerin aynı cihazla, aynı gözlemci tarafından yapılmasının uygun olacağı gösterilmiştir.⁴⁹ Bizim çalışmamızda da hastaların radyolojik görüntülemelerinde bildirilen ön arka pelvis çapı ve raporlanan hidronefroz dereceleri ile ÜPB dokusunun histolojik yapısı arasında ilişki saptanmaması hastalara tedavi ve takip kararları alınırken radyolojik görüntüleme raporlarının dikkatle sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Benzer şekilde ÜPB tanı ve tedavisinde karar vermede en önemli görüntüleme yöntemleri olarak öne çıkan nükleer sintigrafilerin de kısıtlılıklarının gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Çocuk hastalarda MAG-3 sintigrafi sonuçlarında elde edilen böbrek fonksiyonlarının DMSA sonuçları ile karşılaştırılmalı olarak incelendiği bir çalışmada özellikle bir yaş altı çocuklarda ve tek taraflı yüksek dereli hidronefroz olgularında böbrek fonksiyonu ölçümlerinde iki yöntem arasında %5'in üzerinde farklılıklar görülebileceği gösterilmiştir.⁵¹ Böbrek boyutu, hidronefrozun derecesi ve sintigrafi işlemi sırasında arka plan aktivitesini hesaplamak için kullanılan ölçüm metodu dikkate alınarak 82 MAG-3 ölçümünün değerlendirildiği bir çalışmada; MAG-3 sintigrafisinin normal üzeri böbrek fonksiyonu ölçümü yapabileceği gösterilmiştir.⁵²

Üriner sistemde izlenen tıkanıklıklara bağlı olarak da nükleer sintigrafilerde ölçülen böbrek fonksiyon yüzdesinde normal üzeri değerler bulunabileceği bilinmektedir. Buna göre çocuk hasta grubunda yapılan bir çalışmada MAG-3 sintigrafisinde yapılan ölçüm zamanına göre geç ölçümlerde böbrek fonksiyonun olduğundan fazla hesaplanabileceği gösterilmiştir.⁵³

Renal nükleer sintigrafi sonuçlarının operasyon sırasında alınan böbrek biyopsisinde izlenen histolojik değişikliklerle karşılaştırıldığı bir çalışmada çocuk hasta grubunun %25'inde renal sintigrafi sonuçları ile hastanın böbrek biyopsisi arasında tutarsızlık olabileceği gösterilmiştir.⁵⁴ Bu sonuçlara paralel olarak Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ÜPB nedeni ile opere edilen hastaların böbrek biyopsi sonuçlarında hafif ve ciddi histolojik değişiklikler olması ile nükleer sintigrafi arasında anlamlı ilişki saptanırken orta derecede histolojik değişiklik görülmesi durumunda sintigrafi sonuçlarının değişkenlik gösterebileceği bildirilmektedir. Aynı çalışmada ÜPB dokusundan alınan örneğin histolojik incelemesinde ciddi fibrozis görülmesinin böbrek biyopsisinde ciddi değişiklikler görülmesi ile birlikte olduğu ancak ÜPB dokusunda izlenen orta ve hafif derecede değişikliklerin böbrek biyopsisi ile ilişki göstermediği saptanmıştır.⁵⁵

Çalışmamızda çocuk veya erişkin hasta grubunda ÜPB darlığı olan böbreğin sintigrafide ölçülen yüzdesel fonksiyonu ile histolojik olarak bağ dokusu, a-SMA yoğunluğu, tenascin-C yoğunluğu ve S100 yoğunluğu arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Buradan hareketle nükleer sintigrafide ölçülen böbrek fonksiyonunun ÜPB darlığı patogenezinde rol oynadığı düşünülen bağ dokusu ve ekstraselüler matriks ürünlerinde artış ve kas ile sinir dokusu yoğunluğunda azalmayı göstermede bir ölçek olmadığı düşünülebilir. Bunun sebebi yukarıda bahsedilen çalışmalarda da gösterildiği gibi özellikle çocuk hasta grubunda ve tek taraflı hidronefroz olgularında nükleer sintigrafilerin böbrek fonksiyonunu olduğundan fazla göstermesi ve sintigrafide ölçülen böbrek fonksiyon yüzdesinin hastanın böbrek hasarı ile her zaman korelasyon göstermemesi olabileceği gibi, ÜPB histolojisindeki bozulma derecesi ile obstrüksiyonun derecesinde doğru orantılı bir ilişki olmaması nedeni ile görülen her mikroskobik değişikliğin kendini böbrek parankim hasarı ve fonksiyon kaybı olarak göstermiyor olması daha olasıdır. Bir başka deyişle sintigrafide ölçülen renal fonksiyon hastanın ÜPB dokusunda izlenen histolojik bozulmanın bir göstergesi değildir ve ÜPB dokusunda mikroskobik olarak görülen her yapısal bozulma kendisini böbrek fonksiyon kaybı ve parankim kaybı olarak göstermeyebilir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda bulunan sonuçlar Zhang ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Bunun yanında çalışmamızda hastaların tamamına yakınının diüretikli sintigrafide yarılanma zamanının hesaplanamayacak kadar uzun oluşu nedeni ile ÜPB dokusunun histolojik yapısı ve sintigrafik obstrüksiyon derecesi ile herhangi bir ilişkinin varlığı hesaplanamamıştır.

Üreteropelvik bileşke darlığı patogenezindeki rolleri sıklıkla araştırma konusu olan ekstraselüler matriks (ESM) ürünlerinin bu hastalıktaki rolleri tartışmalıdır. Obstrüksiyona bağlı doku düzeyinde görülen en erken değişikliklerden biri böbreğin interstisyel alanında iltihabi hücrelerin artışı ve bununla beraber büyüme faktörü ve sitokin salgısında doku düzeyinde artış yaşanmasıdır. Yaşanan bu artışla birlikte fibroblastlardan interstisyel alana kollajen, elastin, proteoglikan ve fibronektin salgısında artış yaşanır. Bu

aşamada sağlıklı bireylerde matriks metalloproteinazları (MMP), ESM salgı sürecini kontrol altında tutar. Yapılan bir çalışmada Alport sendromu hastalarında MMP inhibisyon kaybına bağlı renal fibrozisde artış olduğu saptanmıştır.⁵⁶ Bir diğer çalışmada ise MMP-9 eksikliği bulunan farelerde üriner obstrüksiyon sonrası gelişen böbrek hasarında dramatik bir azalma olduğu gösterilmiştir.⁵⁷ Buna karşılık çocuk hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ÜPB darlığı olan hastalarda doku düzeyinde MMP-2 miktarında azalma olduğu gösterilmiştir.³

Tenascinler ESM yapısını ve ESM ile ilişkili hücrelerin fizyolojisini etkileyen 4 farklı türü olan bir glikoprotein ailesidir. Tenascin C daha çok düz kas dokusunda görev yapmaktadır.⁵⁸ Bu glikoprotein özellikle organogenezis sırasında etkilidir ve gelişimini tamamlayan organlarda ya hiç bulunmaz ya da çok az miktarda saptanabilir. Bununla birlikte, enfeksiyon, iltihabi durumlar veya tümör gelişimi gibi patolojik durumlarda dokuda etkinliği ve miktarı artar. Gelişimini tamamlamış organlarda tenascin C fibrozis gelişiminde, ESM salgısında ve hücre proliferasyonunda rol oynar.⁵⁹

Çocuk hasta grubunda yapılan bir çalışmada vezikoüreteral reflüsü olan hastaların üreterovezikal bileşke dokularında izlenen düz kas yapısının bozulmasında tenascin C'nin artışının önemli rolü olabileceği gösterilmiştir.⁶⁰ Benzer şekilde ÜPB darlığı olan çocuk hastalarda kontrol grubuna göre tenascin C düzeylerinde artış bildirilmektedir.³ Bizim çalışmamız tenascin C düzeylerini çocuk ve erişkin ÜPB darlığı hastalarında karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda erişkin hasta grubunda özellikle kas ve bağ dokusunda tenascin C yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa bile artmış olması ÜPB darlığının durağan bir süreç olmaktan çok ESM ürünlerinin yapım ve yıkım dengesi, bağ dokusu ürünlerinin sentezi ve kas yapısında görülen değişiklikler yönünden erişkin hayata kadar devam eden bir süreç olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir.

Bu devam eden süreç içerisinde hastalara ne zaman cerrahi işlem yapılması gerektiği ve ne zamana kadar takip edilmeleri gerektiği literatürde tartışma konusudur. Bazı yazarlar ÜPB darlığının erken onarımından sonra renal fonksiyonlardaki iyileşmenin daha belirgin olduğunu

savunmaktadırlar.^{61, 62} Benzer şekilde Chevalier ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan deneyinde yenidoğan döneminde giderilmiş dahi olsa yetişkinlik döneminde obstrüksiyona maruz kalan böbreğin glomerüler filtrasyon hızında azalma olduğu gösterilmiştir.⁶³ Tüm Bunlara rağmen çocuk hasta grubunda yapılan 79 vakanın incelendiği retrospektif bir çalışmada hastaların cerrahi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.⁶⁴

Özellikle antenatal taramaların yaygınlaşması, ÜPB darlığı tanısının daha erken dönemlerde konulabilmesini mümkün kılmıştır. Antenatal dönemde SFU kriterlerine göre grade 3 hidronefroz saptanan olguların takip ve cerrahi tedavi olmak üzere iki kola randomize edildikleri bir çalışmada 3 yıllık takip süresi sonunda izlem kolundaki hastaların %25'inin cerrahi ihtiyacı geliştiği bildirilmiştir.⁶⁵ Bununla birlikte çocuk hasta grubunda pyeloplasti sonrası böbrek fonksiyonlarının incelendiği bir çalışmada yaştan bağımsız olarak işlem sonrası fonksiyonel iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.²⁰ Benzer şekilde Chertin ve arkadaşları hidronefroz derecesinden bağımsız olarak takip edilen tüm ÜPB darlığına bağlı antenatal hidronefroz olgularında izlem sırasında cerrahi tedavi endikasyonu konulması durumunda hastalarda operasyon sonrası dönemde fonksiyonel iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir.⁶⁶

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçlar ÜPB darlığında cerrahi tedavi ve izlem kararını zorlaştırmaktadır. Hangi hastanın izleneceği ya da hangi böbreğin operasyon sonrası fonksiyonel olarak düzelme göstereceğini önceden tahmin etmek eldeki mevcut verilerle mümkün değildir. Literatüde ve kılavuzarda ÜPB darlığında genel eğilim semptomatik olana ya da takiplerde böbrek fonksiyonlarında kötüleşme görülene kadar hastaların takip edilmesi yönündedir. Bizim çalışmamızda elde edilen veriler de göstermektedir ki; her ne kadar çocuk ve erişkin hastalarda histolojik olarak doku düzeyinde izlenen değişiklikler var olsa da bu iki grup arasında bağ dokusu, sinir dokusu, ESM ürünleri ve kas dokusunun boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Ayrıca hastaların ÜPB dokusunda izlenen yapısal

bozulmalar hastaların nükleer sintigrafide ölçülen böbrek fonksiyon yüzdeleri ile ilişki göstermemektedir. Buradan hareketle hastaların böbrek fonksiyonlarını etkileyen temel etkenin böbreğin obstrüksiyona maruz kaldığı süre ve dar segmentin histolojik yapısından çok darlığın tam bir obstrüksiyona yol açıp açmadığı ve böbrekten üretere idrar geçişinin ne ölçüde sağlanabildiği olduğu düşünülmelidir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlarla ÜPB darlığı hastalarında erken dönemde cerrahi yapılması yerine mevcut literatürde ve kılavuzlarda da önerildiği şekilde hastaların takip edilmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağı desteklenmektedir. Bununla birlikte hangi böbreğin izlem sırasında fonksiyon kaybı yaşayacağı veya hangi ÜPB dokusunun izlemlerde tam obstrüksiyona neden olacağını önceden kestirmenin mümkün olmadığı akılda tutulmalıdır. Elde ettiğimiz sonuçlarla da gösterildiği üzere hastaların işlem öncesi radyolojik incelemeleri ve nükleer sintigrafileri ÜPB dokusunda yaşanan bozulma ile ilgili fikir vermekten uzaktır. Bu durum ÜPB darlığında erken dönem böbrek hasarını ve obstrüksiyonu gösterecek biyokimyasal belirteçler geliştirilmesinin ve bu alanda yapılacak çalışmalarının önemini göstermektedir.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık gösterilememiş olsa da erişkin hasta grubunda bağ dokusu ve ESM ürünlerinin daha fazla, kas ve sinir dokusunun ise daha az yoğunlukta gözlemlendiği akılda tutulmalıdır. Çalışmaya eklenecek yeni hastalar ve incelenecek örnek sayısının arttırılması ile iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmesi olasıdır.

6. SONUÇLAR

Üreteropelvik bileşke darlığında hastaların operasyon ve takip kriterleri literatürde oldukça tartışmalıdır. Çalışmamızda ÜPB darlığına bağlı ameliyat edilen çocuk ve erişkin hastaların bağ doku, kas ve ESM açısından mikroskopik incelemelerinde doku düzeyinde iki grup açısından yapısal farklılıklar görülmesine rağmen yapılan skorlama sonucu boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sinir doku yoğunluğunu incelemesinde iki grup arasında mikroskopik düzeyde yapısal farklılıklar görülmediği gibi S100 proteininin immunhistokimyasal boyanma yoğunluğu açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan değerlendirme sonucunda hastaların bağ dokusu yoğunluğu ile kas dokusu yoğunluğunu göstermek için kullanılan a-SMA arasında ters orantılı ilişki olduğu saptanmıştır. Hastaların kas ve sinir dokularının tüm hasta grupları içinde birbirleri ile doğru orantılı olarak değiştikleri ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği saptanmıştır.

Bununla birlikte hastaların ÜPB dokusunda izlenen boyanma yoğunluğu değişikliklerinin işlem öncesinde yapılan radyolojik değerlendirmede ölçülen ön-arka pelvis çapı ve raporlanan hidronefroz derecesi ile anlamlı ilişki göstermediği görülmüştür. Radyolojik parametreler gibi nükleer sintigrafide ölçülen etkilenen böbreğin fonksiyon yüzdesinin de hastanın ÜPB dokusunda izlenen yapısal bozulma ile ilişki göstermediği görülmüştür. Buradan hareketle tüm hasta gruplarında ÜPB dokusunun histolojik yapısındaki bozulmanın işlem öncesi görüntüleme ya da sintigrafilerle tahminin mümkün olmadığı saptanmıştır.

Erişkin hasta grubunda yapısal değişiklikler mikroskopik olarak daha belirgin olmasına karşılık niceliksel olarak iki grup arasında fark olmaması ve fonksiyonel incelemelerde gruplar arası benzer sonuçlar elde edilmesi hastaların güncel literatürde önerildiği şekilde seri kontroller ve görüntülemelerle takibinin mümkün olduğunu göstermektedir.

Buna karşılık çalışmamızda saptanan çocuk ve erişkin hastalar arasındaki mikroskobik farklılıklar değerlendirildiğinde ÜPB darlığının durağan bir süreç olmadığı açıktır. Mevcut bilgiler ışığında hangi böbreğin takiplerde fonksiyon kaybı yaşayacağı ya da hangi ÜPB dokusunun tam obstrüksiyona yol açacağını önceden tahmin etmek mümkün değildir. Bu nedenle obstrüksiyonun ve böbrek hasarının erken döneminde pozitif sonuç verecek uygun bir belirteç bulunabilmesi için geniş serilere sahip çalışmalar yapılması gereklidir.



7. KAYNAKLAR

1. Nguyen, H. T., Herndon, C. A., Cooper, C. et al.: The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *Journal of pediatric urology*, **6**: 212, 2010
2. Klein, J., Bascands, J.-L., Mischak, H. et al.: The role of urinary peptidomics in kidney disease research. *Kidney International*, 2016
3. Kaya, C., Bogaert, G., de Ridder, D. et al.: Extracellular matrix degradation and reduced neural density in children with intrinsic ureteropelvic junction obstruction. *Urology*, **76**: 185, 2010
4. Lee, R. S., Cendron, M., Kinnamon, D. D. et al.: Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*, **118**: 586, 2006
5. Nguyen, H. T., Benson, C. B., Bromley, B. et al.: Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol*, **10**: 982, 2014
6. Gosling, J., Dixon, J.: Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study. *British journal of urology*, **50**: 145, 1978
7. Koleda, P., Apoznanski, W., Wozniak, Z. et al.: Changes in interstitial cell of Cajal-like cells density in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Int Urol Nephrol*, **44**: 7, 2012
8. Solari, V., Piotrowska, A. P., Puri, P.: Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, **170**: 2420, 2003
9. Chiou, Y. Y., Shieh, C. C., Cheng, H. L. et al.: Intrinsic expression of Th2 cytokines in urothelium of congenital ureteropelvic junction obstruction. *Kidney Int*, **67**: 638, 2005
10. Yang, Y., Zhou, X., Gao, H. et al.: The expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta 1 in the stenotic tissue of congenital pelvi-ureteric junction obstruction in children. *Journal of pediatric surgery*, **38**: 1656, 2003

11. Knerr, I., Dittrich, K., Miller, J. et al.: Alteration of neuronal and endothelial nitric oxide synthase and neuropeptide Y in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Urological research*, **29**: 134, 2001
12. Zeltser, I. S., Liu, J.-B., Bagley, D. H.: The incidence of crossing vessels in patients with normal ureteropelvic junction examined with endoluminal ultrasound. *The Journal of urology*, **172**: 2304, 2004
13. Lawler, L. P., Jarret, T. W., Corl, F. M. et al.: Adult Ureteropelvic Junction Obstruction: Insights with Three-dimensional Multi-Detector Row CT 1. *Radiographics*, **25**: 121, 2005
14. Richstone, L., Seideman, C. A., Reggio, E. et al.: Pathologic findings in patients with ureteropelvic junction obstruction and crossing vessels. *Urology*, **73**: 716, 2009
15. ANDERSON, K. R., WEISS, R. M.: Physiology and evaluation of ureteropelvic junction obstruction. *Journal of endourology*, **10**: 87, 1996
16. Griffiths, D. J., Notschaele, C.: The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: 1. The dynamics of the isolated bolus. *Neurourology and Urodynamics*, **2**: 155, 1983
17. Murakumo, M., Nonomura, K., Yamashita, T. et al.: Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of urology*, **157**: 1963, 1997
18. Yoon, J. Y., Kim, J. C., Hwang, T. K. et al.: Collagen studies for pediatric ureteropelvic junction obstruction. *Urology*, **52**: 494, 1998
19. Kajbafzadeh, A.-M., Payabvash, S., Salmasi, A. H. et al.: Smooth muscle cell apoptosis and defective neural development in congenital ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of urology*, **176**: 718, 2006
20. Salem, Y. H., Majd, M., Gil, H. et al.: Outcome analysis of pediatric pyeloplasty as a function of patient age, presentation and differential renal function. *The Journal of urology*, **154**: 1889, 1995

21. Bagley, D. H., Liu, J.-B., Grasso, M. et al.: Endoluminal Sonography in Evaluation of the Obstructed Ureteropelvic Junction*. *Journal of endourology*, **8**: 287, 1994
22. Rouvière, O., Lyonnet, D., Berger, P. et al.: Ureteropelvic Junction Obstruction: Use of Helical CT for Preoperative Assessment—Comparison with Intraarterial Angiography 1. *Radiology*, **213**: 668, 1999
23. Khaira, H. S., Platt, J. F., Cohan, R. H. et al.: Helical computed tomography for identification of crossing vessels in ureteropelvic junction obstruction—comparison with operative findings. *Urology*, **62**: 35, 2003
24. Shokeir, A. A., El-Diasty, T., Eassa, W. et al.: Diagnosis of noncalcareous hydronephrosis: role of magnetic resonance urography and noncontrast computed tomography. *Urology*, **63**: 225, 2004
25. Taylor, J., Summers, P. E., Keevil, S. F. et al.: Magnetic resonance renography: optimisation of pulse sequence parameters and Gd-DTPA dose, and comparison with radionuclide renography. *Magnetic resonance imaging*, **15**: 637, 1997
26. Perez-Brayfield, M. R., Kirsch, A. J., Jones, R. A. et al.: A prospective study comparing ultrasound, nuclear scintigraphy and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of hydronephrosis. *The Journal of urology*, **170**: 1330, 2003
27. Kavanagh, E. C., Ryan, S., Awan, A. et al.: Can MRI replace DMSA in the detection of renal parenchymal defects in children with urinary tract infections? *Pediatric radiology*, **35**: 275, 2005
28. Veenboer, P. W., de Jong, T. P.: Antegrade pressure measurement as a diagnostic tool in modern pediatric urology. *World journal of urology*, **29**: 737, 2011
29. Gurbuz, C., Best, S., Donnally, C. et al.: Intermediate term outcomes associated with the surveillance of ureteropelvic junction obstruction in adults. *The Journal of urology*, **185**: 926, 2011

30. Rassweiler, J. J., Subotic, S., Feist-Schwenk, M. et al.: Minimally Invasive Treatment of Ureteropelvic Junction Obstruction: Long-Term Experience With an Algorithm for Laser Endopyelotomy and Laparoscopic Retroperitoneal Pyeloplasty. *The Journal of Urology*, **177**: 1000, 2007
31. Dimarco, D. S., Gettman, M. T., McGee, S. M. et al.: First prize: long-term success of antegrade endopyelotomy compared with pyeloplasty at a single institution. *Journal of endourology*, **20**: 707, 2006
32. Van Cangh, P. J., Wilmart, J. F., Opsomer, R. J. et al.: Long-term results and late recurrence after endoureteropyelotomy: a critical analysis of prognostic factors. *The Journal of urology*, **151**: 934, 1994
33. Nakada, S. Y., Wolf, J. S., Jr., Brink, J. A. et al.: Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerized tomography angiography. *The Journal of Urology*, **159**: 62, 1998
34. Mitterberger, M., Pinggera, G. M., Neururer, R. et al.: Comparison of contrast-enhanced color Doppler imaging (CDI), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) for the detection of crossing vessels in patients with ureteropelvic junction obstruction (UPJO). *European urology*, **53**: 1254, 2008
35. Jacobs, B. L., Kaufman, S. R., Morgenstern, H. et al.: Trends in the treatment of adults with ureteropelvic junction obstruction. *Journal of Endourology*, **27**: 355, 2013
36. Bansal, P., Gupta, A., Mongha, R. et al.: Laparoscopic versus open pyeloplasty: Comparison of two surgical approaches—a single centre experience of three years. *Journal of minimal access surgery*, **4**: 76, 2008
37. Braga, L. H. P., Pace, K., DeMaria, J. et al.: Systematic Review and Meta-Analysis of Robotic-Assisted versus Conventional Laparoscopic Pyeloplasty for Patients with Ureteropelvic Junction Obstruction: Effect on Operative Time, Length of Hospital Stay, Postoperative Complications, and Success Rate. *European Urology*, **56**: 848, 2009

38. Wang, Y., Puri, P., Hassan, J. et al.: Abnormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of urology*, **154**: 679, 1995
39. Yang, X., Zhang, Y., Hu, J.: The expression of Cajal cells at the obstruction site of congenital pelviureteric junction obstruction and quantitative image analysis. *Journal of pediatric surgery*, **44**: 2339, 2009
40. Apoznanski, W., Koleda, P., Wozniak, Z. et al.: The distribution of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Int Urol Nephrol*, **45**: 607, 2013
41. Gündüz, M., Yurtçu, M., Toy, H. et al.: Immunohistochemical and morphometric evaluation of neuronal dysfunction in pelviureteral junction obstruction. *Journal of pediatric urology*, **9**: 359, 2013
42. Hosgor, M., Karaca, I., Ulukus, C. et al.: Structural changes of smooth muscle in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Journal of pediatric surgery*, **40**: 1632, 2005
43. 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 international*, **87**: 667, 2001
44. Seremetis, G. M., Maizels, M.: TGF-beta mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of urology*, **156**: 261, 1996
45. Kim, W.-J., Yun, S. J., Lee, T. S. et al.: Collagen-to-smooth muscle ratio helps prediction of prognosis after pyeloplasty. *The Journal of urology*, **163**: 1271, 2000
46. Pinter, A., Horvath, A., Hrabovszky, Z.: The relationship of smooth muscle damage to age, severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies. *British journal of urology*, **80**: 227, 1997

47. Pereira, A. K., Reis, Z. S. N., Bouzada, M. C. F. et al.: Antenatal ultrasonographic anteroposterior renal pelvis diameter measurement: is it a reliable way of defining fetal hydronephrosis? *Obstetrics and gynecology international*, **2011**, 2011
48. Sargent, M. A., Long, G., Karmali, M. et al.: Interobserver variation in the sonographic estimation of renal volume in children. *Pediatric Radiology*, **27**: 663, 1997
49. Keays, M., Guerra, L., Mihill, J. et al.: Reliability assessment of Society for Fetal Urology ultrasound grading system for hydronephrosis. *The Journal of urology*, **180**: 1680, 2008
50. Zilberman, D. E., Tsivian, M., Lipkin, M. E. et al.: Low Dose Computerized Tomography for Detection of Urolithiasis—Its Effectiveness in the Setting of the Urology Clinic. *The Journal of Urology*, **185**: 910, 2011
51. Aktaş, G. E., Inanir, S.: Relative renal function with MAG-3 and DMSA in children with unilateral hydronephrosis. *Annals of Nuclear Medicine*, **24**: 691, 2010
52. Inanir, S., Biyikli, N., Noshari, O. et al.: Contradictory supranormal function in hydronephrotic kidneys: fact or artifact on pediatric MAG-3 renal scans? *Clinical nuclear medicine*, **30**: 91, 2005
53. Oh, S.-J., Moon, D. H., Kang, W. et al.: Supranormal differential renal function is real but may be pathological: assessment by ^{99m}technetium mercaptoacetyltriglycine renal scan of congenital unilateral hydronephrosis. *The Journal of Urology*, **165**: 2300, 2001
54. Jack, S., Stansbrey, R., Dahms, B. B. et al.: Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of urology*, **154**: 719, 1995
55. Zhang, P. L., Peters, C. A., Rosen, S.: Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies. *Pediatric Nephrology*, **14**: 820, 2000

56. Zeisberg, M., Khurana, M., Rao, V. H. et al.: Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease. *PLoS Med*, **3**: e100, 2006
57. Wang, X., Zhou, Y., Tan, R. et al.: Mice lacking the matrix metalloproteinase-9 gene reduce renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **299**: F973, 2010
58. Chiquet-Ehrismann, R., Tucker, R. P.: Connective tissues: signalling by tenascins. *The international journal of biochemistry & cell biology*, **36**: 1085, 2004
59. Chiquet-Ehrismann, R., Chiquet, M.: Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *The Journal of Pathology*, **200**: 488, 2003
60. Schwentner, C., Oswald, J., Lunacek, A. et al.: Extracellular Microenvironment and Cytokine Profile of the Ureterovesical Junction in Children With Vesicoureteral Reflux. *The Journal of Urology*, **180**: 694, 2008
61. Chertin, B., Fridmans, A., Knizhnik, M. et al.: Does early detection of ureteropelvic junction obstruction improve surgical outcome in terms of renal function? *The Journal of urology*, **162**: 1037, 1999
62. Mikkelsen, S., Rasmussen, B., Jensen, T. et al.: Long-term Follow-up of Patients with Hydronephrosis Treated by Anderson-Hynes Pyeloplasty. *British journal of urology*, **70**: 121, 1992
63. Chevalier, R. L., Thornhill, B. A., Chang, A. Y.: Unilateral ureteral obstruction in neonatal rats leads to renal insufficiency in adulthood. *Kidney international*, **58**: 1987, 2000
64. McAleer, I. M., Kaplan, G. W.: Renal function before and after pyeloplasty: does it improve? *The Journal of urology*, **162**: 1041, 1999
65. Palmer, L. S., Maizels, M., Cartwright, P. C. et al.: Surgery versus observation for managing obstructive grade 3 to 4 unilateral hydronephrosis: a report from the society for fetal urology. *The Journal of Urology*, **159**: 222, 1998

66. Chertin, B., Rolle, U., Farkas, A. et al.: Does delaying pyeloplasty affect renal function in children with a prenatal diagnosis of pelvi-ureteric junction obstruction? *BJU International*, **90**: 72, 2002



8. EKLER

8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2015 070	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Pediyatrik ve Erişkin Konjenital Üreteropelvik Bileşke Darlığında Sinir Yoğunluğu ve Ekstrasellüler Matris Ürünlerinin İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr.Bahadır ŞAHİN	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih	3.4.2015
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımlar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER							
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım		İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Elif AYDINER KARAKOÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acibadem Üniv. Tıp Fak.	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	