

**T.C.
Gazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı**

**ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONU PATOGENEZİNDE
CAJAL HÜCRELERİ'NİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem ŞENOL

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Özgür TAN**

Ankara – 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim BOZKIRLI'ya, yetişmemde büyük katkı ve emekleri bulunan tüm öğretim üyelerine, eğitimim süresince ve tezimin tüm aşamalarında içten ilgi, yardım ve desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. M. Özgür TAN'a, tezime önemli katkıları bulunan Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. İpek Işık GÖNÜL'e, istatistiksel çalışmalar kısmındaki desteklerinden dolayı Gazi Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Nur AKSAKAL'a, tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Üroloji Anabilim Dalı'nın çok değerli hemşireleri ve personellerine, bana kazandırdıkları insani ve ahlaki değerlerden dolayı sevgili anne ve babama, her zaman varlığıyla yanımda olan sevgili eşim Özlem ŞENOL'a teşekkür ederim.

Dr. Cem ŞENOL

KISALTMALAR

ÜPBO	Üretero Pelvik Bileşke Obstrüksiyonu
VUR	Vezikoüreteral Reflü
İCH	İnterstisyel Cajal Hücreleri
ÜV	Üreterovezikal
Ach	Asetil Kolin
AT2	Anjiotensin 2
CGRP	Kalsitonin Gen Bağımlı Peptid
NAG	N - Asetil - Glukozaminidaz
ZIO	Çinko iyodür – Ozmik Asid

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. ÜRETER	1
1.1.1. ANATOMİ	1
1.1.2. EMBRİYOLOJİ.....	1
1.1.3. HİSTOLOJİK YAPI.....	2
1.1.4. VASKÜLARİZASYON VE İNNERVASYON.....	2
1.1.5. FİZYOLOJİ	3
1.2. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONU	4
1.2.1. İNSİDANS VE ETYOLOJİ	4
1.2.2. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONLARINDA HİSTOPATOLOJİ..	5
1.2.3. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONUNUN PATOFİZYOLOJİSİ....	6
1.2.3.1. İNTRENSİK PATOLOJİLER	6
1.2.3.2. EKSTRENSİK PATOLOJİLER.....	7
1.2.3.3. SEKONDER UPB OBSTRÜKSİYONU NEDENLERİ	7
1.2.4. SEMPTOMLAR	8
1.2.5. TANI YÖNTEMLERİ.....	8
1.2.6. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER.....	9
1.2.7. TEDAVİ VE İZLEM.....	10
1.3. CAJAL HÜCRELERİ	11
1.3.1. TARİHÇE.....	11
1.3.2. YAPISI	12
1.3.3. EMBRİYOLOJİ.....	12
1.3.4. GÖREVLERİ.....	13
1.3.5. SAPTAMA YÖNTEMLERİ	13
2. MATERYAL VE METOD	15
3. BULGULAR	17

4. TARTIŞMA	25
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	30
KAYNAKLAR.....	31

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: UPB obstrüksiyonu ve kontrol gruplarının yaş dağılımına göre Mann – Whitney U testi ile karşılaştırılması.....	17
Tablo 2: UPB obstrüksiyonu ve kontrol gruplarının Cajal hücre yokluğu açısından Mann – Whitney U testi ile karşılaştırılması.....	24

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Düzensiz fibromusküler doku artışı ile belirgin olarak kalınlaşmış
üreteropelvik bileşke segmenti, H&EX40..... 18**
- Şekil 2: Üreteropelvik bileşke duvarında sklerotik görünümde belirgin
kollajenizasyon, H&EX10 (inset: H&EX20) 19**
- Şekil 3 : Subepitelyal alanlarda ve intramusküler belirgin kollajenize
bağ doku artışı ile karakterli fibrozis (yeşil boyalı alanlar), üreteropelvik
bileşke, trikrom boyasıX40..... 20**
- Şekil 4 : Trikrom boyası ile pelvis duvarında musküler tabaka liflerinde
attenüasyona neden olan, subepitelyal bağ dokuda sklerotik görünümde
fibrozis, trikrom boyasıX10. 21**
- Şekil 5 İmmünohistokimyasal incelemede, CD117(+) interstisyel cahal hücreleri
içermeyen üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu segmenti, streptavidin
biotin peroksidaz X20 b. Kas lifleri arasında izlenen CD117 (+) stellat şekilli
Cahal hücreleri, normal üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin
peroksidazX40. 22**

ÖZET

Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonu Patogenezinde Cajal Hücreleri'nin Rolü

Amaç: Son yıllarda üzerinde sıkça durulan ve gastrointestinal sistem ile ürogenital sistemde pacemaker hücreler olduğu düşünülen Cajal Hücreleri oldukça popülerite kazanmıştır. Bu çalışmada konjenital hidronefrozun en önemli nedenlerinden olan Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonu patogenezinde, peristaltik aktiviteden sorumlu olduğu düşünülen Cajal Hücrelerinin rolünü incelemeyi amaçladık.

Materyal – Metod: İmmunohistokimyasal c-kit (CD 117) kullanılarak üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olan 19 olgu ile olmayan 12 olgu Cajal hücre sayıları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Işık mikroskopisinde CD 117 ile pozitif boyanan Cajal Hücrelerinin sinir hücreleri ile kas hücreleri arasında ve sirküler kas tabakasına yakın seyrettiği gözlemlendi. Kontrol grubunda Cajal hücre sayısının Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonu olan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu görüldü.

Sonuç: Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonu hastalarında Cajal Hücre sayısının anlamlı derecede azalmış olması, bu hücrelerin interkaliksiyel alandan başlayarak üreteropelvik düzenli peristaltik hareketleri başlatma, koordine etme ve iletme gibi bazı görevleri olduğunu göstermektedir. Bu hücreler hakkında yapılacak olan daha ileri çalışmalar ile üriner sistemin nörofizyolojisinin daha iyi anlaşılması sağlanacak ve konjenital hidronefroza yol açan hastalıklara yaklaşımda yeni ufuklar açılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Cajal Hücreleri, CD 117, hidronefroz, Üreteropelvik Bileşke

ABSTRACT

The Role of Cajal Cells in The Pathogenesis of Ureteropelvic Junction Obstruction

Aim: Recently Cajal Cells, which are thought to be the pacemaker cells both in gastrointestinal and urogenital systems are overemphasized and become popular. In this study our purpose is to investigate the relation between the Cajal Cells, supposed to be responsible from the peristaltic activity, and the pathogenesis of Ureteropelvic Junction Obstruction which is one of the most important causes of congenital hydronephrosis.

Material – Method: : 19 cases with ureteropelvic junction obstruction were compared to nonobstructed 12 cases for Cajal cell counts with immunohistochemical analysis with c-kit (CD117).

Results: Cajal cells were CD 117 positive, and seen between neurons and muscle cells, close to circular muscle cells. The cell count in the control group was statistically higher than the ureteropelvic junction obstruction group.

Conclusion: The decrease in the number of the Cajal cells in the patients with Ureteropelvic Junction Obstruction points out that they are responsible for the initiation of the peristaltic activity from the intercaliceal area, coordination and conduction. Further investigations about these cells will show more information about the neurophysiology of the urinary system and the diseases that cause congenital hydronephrosis.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. ÜRETER

1.1.1. ANATOMİ

Renal toplayıcı sistemin ilk gross yapısı minör kalikslerdir. Tipik olarak böbrekte 7-9 tane olan renal papillalar, minör kalikslere açılır. Minör kalikslerin iki tip dizilişleri vardır. Anterior kaliksler koronal planda laterale doğru uzanırken, posterior kaliksler sagittal planda arkaya doğru uzanır. Minör kaliksler infundibulum oluşturarak birleşirler ve major kaliksleri oluştururlar. 2-3 tane major kaliks birleşerek pelvis renalis oluşturur. Pelvis renalis üretere açılarak mesaneye kadar devam eder. Anatomik olarak belirsiz olan bu birleşim yerine üreteropelvik bileşke denir. Bir erişkinin üreteri ortalama olarak 22-30 cm uzunluğundadır. Üreter retroperitoneal bölgede psoas kası üzerinde seyredir. Üreter iliak damarları bifurkasyon düzeyinde çaprazlayarak kemik pelvise girer. Üreterin renal pelvisten mesaneye girene kadar 3 farklı fonksiyonel darlık yeri mevcuttur. Proksimalden distale doğru bu darlık yerleri üreteropelvik bileşke, üreterin iliak damarları çaprazladığı bölge ve üreterovezikal bileşkedir. Bu üç fonksiyonel darlık bölgesi genel olarak üreter taşlarının takıldığı bölgelerdir (1-3).

1.1.2. EMBRİYOLOJİ

Üreteral tomurcuk gestasyonun 4. haftasında distal mezonefrik kanaldan gelişmektedir. 5. haftada üreterik tomurcuk metanefrik blasteme invazyon gösterir ve böylelikle nefron farklılaşması başlamış olur. Metanefrik blastem; toplayıcı kanalların, majör ve minör kalikslerin, renal pelvisin ve üreterin oluşmasını sağlar.

Üreter tomurcuğunun distalinde kalan mezonefrik kanalın bir bölümü ortak boşaltım kanalını oluşturur ve trigonun bir parçası haline gelir. Üreter tomurcuğu ve metanefrik blastem arasındaki etkileşim bozulduğunda blastemin normal nefronlara dönüşemediği gösterilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde üreterin erken gelişim aşamalarında üreter tomurcuğunun sap kısmına yakın yerleşimli olan anjiotensin 2 (AT2) geninin zedelenmesiyle, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunu da içeren üriner sistemin konjenital anomalilerinin daha sıklıkla görüldüğü izlenmiştir (1-2).

1.1.3. HİSTOLOJİK YAPI

Üreter içten dışa mukoza, kas tabakası ve seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Mukozal tabakada üreterde idrar olmadığında lümeneye doğru çıkıntı yapan kıvrımlar vardır. Mukozal tabakanın lümeneye bakan kısmında tranzisyonel epitelyum hücreleri bulunur. Epitel alttaki lamina propriadan daima bir bazal lamina ile ayrılır. Lamina proprianın dış yaprağı gevşek karakterdedir; burası bazı yazarlarca submukoza olarak kabul edilir. Kas tabakası, içte longitudinal, dışta sirküler ve oblik yapıda iki düz kas tabakası içerir. İntramural üreterde ise sadece longitudinal kas lifleri yer almaktadır. Tunika adventisya en dışta ince bir tabaka halindedir ve kan damarları, lenfatikler ve zengin bir sinir ağı içermektedir (1-3).

1.1.4. VASKÜLARİZASYON VE İNNERVASYON

Kanlanmasını seyri boyunca birçok farklı arterlerden sağlar. Üst ve orta üreter renal arter, gonadal arter, abdominal aorta ve iliak arterden dallar alır. Alt üreter ise internal iliak arter ve dalları olan vezikal ve uterin arterler ile orta rektal ve vaginal arterlerden beslenir. Damarlar üreter içinde tunika adventisyada longitudinal olarak

seyreder ve multiple anastomozlar yaparlar. Üreter diseksiyonunun adventisyayı soymadan yapılması ile longitudinal arteriyel bağlantılar sayesinde beslenme bozukluğuna yol açılması engellenmiş olur. Üst ve orta üreterin lenfatik drenajı böbrek lenfatiklerine, alt üreterin lenfatik drenajı internal ve eksternal iliak lenf nodlarına olur.

Üreterin sempatik lifleri T10-L2 segmentlerinden, parasempatik lifler ise S2-4 segmentlerinden sağlanır. Peristaltizm otonomik girdi gerektirmeden minör kalikslerdeki pacemaker alanlarından başlar. Akut obstrüksiyonu takiben renal kapsülde gerilme meydana gelir, kolik tarzındaki bu ağrı kostovertebral bölgeden başlar ve üreter trasesi boyunca batında her bölgede hissedilebilir (1-3).

1.1.5. FİZYOLOJİ

Üreterin başlıca görevi idrarı renal pelvisten mesaneye taşımaktır. İdrar akışında, kaliksiyel ve pelvik kasılmalar üretere göre daha fazladır (4). Bu peristaltik kasılmalar idrarın proksimalden distale mesaneye doğru iletilmesini sağlarlar. Atım önüne idrar yükünü de alarak distale doğru ilerler. İstirahat halinde 0-6 cm su civarında olan üreter lümen içi basıncı bu kontraksiyonlar esnasında 30-85 cm su seviyelerine kadar çıkmaktadır. Kontraksiyon sayısı da dakikada ortalama olarak 2-8 defadır. İdrar akım hızı arttıkça, üreter peristaltizm sıklığını artırır (5,6).

Transplantasyon ve denervasyon sonrası peristaltizmin devam etmesi, sinir innervasyonu olmadan da peristaltik hareketlerin devam edebileceğini göstermektedir. Fakat sinir sisteminin üreter üzerinde kontrol edici bir etkisinin bulunduğu da yadsınamaz bir gerçektir. Üreterin hem Asetilkolin (ACh) içeren parasempatik, hem de noradrenalin içeren sempatik sinirler taşıdığı gösterilmiştir (7,8). Kolinerjik ajanlar (metakolin, karbamilkolin, betanekol) üreter peristaltizmini

ve kasılma şiddetini arttırıcı yönde etki gösterirler (9, 10, 11). Kolinerjik agonistler için prototip ACh'dir. Antikolinesterazlar olan Fizostigmin ve Neostigmin ACh'in etkisinin yoğunluk ve süresini arttırırlar (9, 12). Atropin, ACh'in bir antagonisti olmasına rağmen insanlar da dahil olmak üzere yapılan birçok deneyler üreteral aktivite üzerine direkt bir etkisinin olmadığını göstermiştir (9, 13, 14, 15). Sempatik sinir sisteminin de üreter üzerinde bazı etkileri bulunmaktadır. Alfa-adrenerjik agonist olan noradrenalin, üreter kontraksiyonlarının gücünü arttırır. Alfa-adrenerjik blokör olan fentolamin üreter kasılmalarının gücünü azaltır (16). Histamin, katekolaminlerin salgılanmasına neden olarak üreteral aktiviteyi arttırmaktadır. Periferik duyuşal sinir uçlarından salınan takininler ve kalsitonin gen bağımlı peptidlerin (CGRP) de üreteral ve renal pelvis fizyolojisinde etkileri vardır. Takininler üreteral aktiviteyi uyarıcı etkide bulunurlar. CGRP inhibitör etki gösterir ve bu etki renal pelvise göre üreterde daha belirgindir (16). Üreterde fizyolojik idrar akımında üreter kasılma basıncı mesane içi basınçtan yüksek olup idrarın mesane içine girmesine olanak verir. Normal mesane, depolama esnasında mesane içi basıncını düşük tutarak idrarın içeriye akışına izin verir (17). Nörojenik ve fibrotik mesanelerde, mesane içi basınç artarak üreteral akış engellenir. Üreter peristaltizm sıklığını arttırarak buna cevap vermeye çalışır, bu hadise devam ederse üreterde staz oluşur, idrar akışı engellenir ve hidroüreteronefroz gelişir (18, 19, 20).

1.2. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONU

1.2.1. İNSİDANS VE ETYOLOJİ

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (ÜPBO), yenidoğan dönemindeki çocuklarda sık gözlenen bir hidronefroz nedenidir ve üreterin en sık görülen doğumsal

anomalilerinden biridir. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber olguların %25'i hayatın ilk yılında tanı almaktadır (21). Günümüzde perinatal ultrasonografinin gelişmesiyle intrauterin dönemde tanı konulabilmektedir (22). İnsidansının 1/1500-2000 olduğu bilinmektedir. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu erkeklerde kızlara göre daha fazla görülür (23, 24). Sol tarafta daha sık gözükmetedir. Bilateral üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olguların %10-40'ında gözlenir (25). Aynı aile bireylerinin birkaçında görülebilir. İntrensik, ekstrensik ve sekonder nedenlere bağlı olabilir. İntrensik nedenli obstrüksiyonlarda en tipik bulgu belli bir üreter segmentinin dar izlenmesidir. Bu form sirküler kas gelişimindeki duraksama veya kollajen liflerinin içeriğindeki değişiklik nedeniyle olabilir (26, 27). Kas lifleri, kas kontraksiyonları bozulacak şekilde düzenlenmişlerdir. Diğer sebepler mukozal kıvrımlar ve poliplerdir (28, 29). Ekstrensik nedenlerden en sık olan aberran, aksesuar ya da erken dallanan alt pol damarıdır. Bu damarlar üreteropelvik bölgeyi veya üreteri önden çaprazlayarak geçer ve mekanik bir obstrüksiyona neden olurlar. UPB obstrüksiyonu aynı zamanda sekonder olarak VUR (Veziko Üreteral Reflü) ile birlikte görülebilir. VUR'de üreter, reflünün neden olduğu obstrüksiyona yanıt olarak uzayıp tortüöz hal alabilir (30). Ayrıca nadir olarak neoplazilere, kistlere ve inflamasyonlara sekonder üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu da görülebilmektedir.

1.2.2. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONLARINDA HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojik değişiklikler Pinter ve arkadaşları tarafından 5 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: Normal üreteropelvik bileşke

Grup 2: Lümen bir miktar komprese olmuş ve longitudinal ve sirküler kas lifleri görülebiliyor, proksimalde hafif hipertrofi ve kısmi kollajen birikimi mevcut.

Grup 3: Lümen daralmış ve iyice komprese olmuş, longitudinal ve sirküler kas lifleri halen fark edilebiliyor. Submukozal kollajen birikimi ve proksimalde ve renal pelviste belirgin musküler hipertrofi.

Grup 4: Lümen iyice daralmış. Kollajen birikiminin belirgin olduğu düz kas atrofisi, renal pelvis duvarında düz kas hipertrofisi.

Grup 5: Lümeni olmayan ve duvarı ileri derecede kalınlaşmış bir üreteropelvik bölge. UPB duvarını belirgin derecede infiltre eden kollajen birikimi arasında komprese olmuş düz kaslar (31).

1.2.3. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONUNUN PATOFİZYOLOJİSİ

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu intrensik patolojiler, ekstrensik patolojiler ve sekonder nedenler olmak üzere 3 bölümde sınıflandırılır.

1.2.3.1. İNTRENSİK PATOLOJİLER

Bu temel histolojik tipler yıllar boyunca birçok yazar tarafından tanımlanmıştır. Cussen, bu sınıflandırmayı sistematik bir şekilde ortaya koyan yazarların başında gelmektedir. Bu patolojilerde lümen dar olsa bile fiziksel olarak patent olduğunu vurgulamıştır (32, 33). Starr ve ark. kas demetleri arasında kollajen miktarının ve adventisya tabakasında elastin miktarının artmış olduğunu ve kas liflerinin oryantasyonlarının yeniden düzenlenmiş olduğunu gösterdiler (34). Hanna ve ark., Notely ve başka yazarlar sirküler kasların yerini alan longitudinal kasların

yoğunluğundan ve kas hücreleri arasındaki kollajen miktarının artmış olduğundan bahsetmişlerdir (26, 35, 36, 37). Bunun sonucunda kas hücreleri ayrılmakta ve bağlantı yerleri veya nexusları gevşemektedir. Dolayısıyla kas kontraksiyonları güçlü olmamakta ve yeterli idrar akışı sağlanamamaktadır (38). Ayrıca üreteral peristaltik hareketlerin UPB boyunca engellenmesi ve bolus idrar akımının proksimal üretere iletilmemesinin bir başka nedeni de UPB'deki 'hipoplastik dinamik üreteral segment'tir. Bu segment az iş yükünü yerine getirebilmekte fakat artmış idrar miktarı veya artmış mesane basıncı durumlarında yeterli olarak çalışmamaktadır.

İntrensik nedenlerden bir diğeri de üreteral valvlerdir. Üreteral valvler üreterin bütün kas tabakalarını içermektedir ve tranzisyonel epitelyum ile çevrelenmiştir. Embriyolojik olarak fetal katlantıların rezorbe olmamış parçalarından oluşmaktadırlar (39).

1.2.3.2. EKSTRENSİK PATOLOJİLER

Aberran ya da aksesuar alt pol damarı ekstrensik UPB obstrüksiyonunun en sık nedenidir. Bu aberran damarlar ana renal arterin herhangi bir bölümünden, aortadan veya iliak arterden kaynaklanabilir. Pelvis hiler ve alt pol segmental damarları arasından öne doğru bulging yapar. Genişleyen pelvis üreteri segmental arter ile arasına alarak parsiyel bir obstrüksiyona neden olmaktadır (40).

1.2.3.3. SEKONDER UPB OBSTRÜKSİYONU NEDENLERİ

UPB obstrüksiyonu aynı zamanda sekonder olarak VUR (Veziko Üreteral Reflü) ile birlikte görülebilir. VUR'de üreter, reflünün neden olduğu obstrüksiyona yanıt

olarak uzayıp tortüöz hal alabilir, ayrıca UPB’de kinkleşme ve ciddi dejenerasyon görülebilir (30). UPB’de benign tümörler, polipler, kistler ve ürotelyal malignansiler de obstrüksiyona neden olabilirler (41).

1.2.4. SEMPTOMLAR

Çoğu infant asemptomatiktir. Bazen huzursuzluk ve emme bozukluğu gibi non-spesifik bulgular da görülebilir. Yeni doğanlarda tanı genelde intrauterin dönemde yapılan perinatal ultrasonografi ile konulur. Daha büyük çocuklarda flank veya abdominal ağrı, bulantı, kusma gibi semptomlar görülebilir. %25 vakada hematüri gözükülebilir, sebebi dilate toplayıcı sistemde mukozal damarlarının rüptürüdür (21, 24). Bazı hastalar karında palpabl kitle, böbrek taşı ve ileri derecede olan hipertansiyon ile kliniğe başvurabilirler.

1.2.5. TANI YÖNTEMLERİ

Ultrasonografi çocuklarda hidronefrozu değerlendirmede standart metoddur. Renal pelvis boyutu ile obstrüksiyon ilişkilendirilebilir. Fetüsün üriner sistemine ait anormallikler 20. gestasyon haftasından itibaren görünür hale gelmeye başlar. Prenatal ultrasonografide renal pelvis anterior-posterior çapının 20. gestasyon haftasından sonra herhangi bir dönemde 10mm’den büyük olması anlamlıdır. Postnatal 7-10. günlerde ve birinci ayda yapılan seri ultrason ölçümleri ile renal pelvis anterior-posterior çapı, renal parankim kalınlıkları, böbrek boyutları, karşı böbreğin durumu değerlendirilmelidir. VUR’nün radyografik bulgularının üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu ile benzerlik gösterdiğinden voiding sistoüretrografi çekilerek VUR ekarte edilmelidir (42). İntravenöz ürografi toplayıcı

sistemin morfolojik olarak değerlendirmesinin yanında, fonksiyonu hakkında da bilgiler verir. Fakat radyasyon ve iyotlu kontrast madde kullanılması gibi bazı dezavantajları vardır (43). Manyetik rezonans ürografi, invazif olmayan, radyasyon içermeyen, iyotlu kontrast madde gerektirmeyen ve fonksiyon göstermeyen veya yetersiz fonksiyon gösteren böbreklerde kullanılabilen bir inceleme yöntemidir. Pahalı bir teknik olması ve küçük çocuklarda anestezi gereksinimi olması dezavantajlarıdır (44, 45). Diüretikli renogramlar VUR'nün ekarte edildiği üst üriner sistem dilatasyonlarında obstrüksiyon varlığının araştırılmasında, rölatif böbrek fonksiyonlarının saptanmasında ve böbrek trasnplatasyonunda renal perfüzyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (46). Böbrekten eliminasyon yarı ömrünün 10 dk'dan düşük olduğu olgular normal kabul edilirken, işlemin 20. Dakikasına kadar ekskresyon gerçekleşmeyen olgulara furosemid parenteral verilir. Biriken radyoaktif maddenin yarılanması için geçen süre 20 dk ve üzerinde olan olgular obstrüktif kabul edilir (47, 48).

1.2.6. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Obstrüktif üropatinin değerlendirilmesinde çeşitli biyokimyasal markerlar renal tübüler hasarın göstergesi olarak kullanılmaktadır. N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG) UPB obstrüksiyonu olduğu düşünölen hastalarda ölçölmüştür. Üriner NAG seviyeleri direkt böbrekten elde edilen idrarda önemli oranda yükselebilir. TGF β mRNA varlığı hem klinik hem deneysel UPB obstrüksiyonu sonrasında renal pelviste kas ve kollageni arttıran adaptif moleküler yanıtla ilişkili olarak saptanmıştır (49).

1.2.7. TEDAVİ VE İZLEM

Fetal Üroloji Cemiyeti cerrahi girişim endikasyonlarını, renal fonksiyonların bozulması (separe böbrek fonksiyonunun %40 > olması), takiplerde renal fonksiyonda %10'dan fazla kayıp, ultrasonografik incelemede pelvis anterior-posterior çapında artma ve grade 3-4 dilatasyon olması şeklinde tanımlamaktadır (50). Diğer endikasyonlar; ağrı, üriner sistem enfeksiyonu, taş, hematüri gibi semptomların bulunması, seri sintigrafi takiplerinde fonksiyon kaybı ve izlem güçlüğüdür. Rölatif endikasyonlar ise bilateral UPB obstrüksiyonu bulunması, ciddi hidronefroz bulunması ve seri takiplerde progresyon görülmesidir. UPB obstrüksiyonu cerrahisinde açık cerrahi, endoskopik, laparoskopik veya robot yardımcı yaklaşımlardan faydalanılabilir. Günümüzde en çok kullanılan ve halen altın standart yöntem olarak kabul gören Anderson-Hynes Dismembered Pyeloplasti ameliyatı ilk kez 1949 yılında tariflenmiştir. Uzun obstrüktif segmentlerde flap yöntemleri ve Foley Y-V plasti, ureterin sekonder epitelizasyonla iyileşmesine olanak sağlayan Davis intübe üretrotomisi de tanımlanmış açık cerrahi tekniklerdir. Aberran damar varlığının ekarte edildiği vakalarda endopyelotomi uygulanabilir, etkin ve minimal invazif bir cerrahi yöntemdir. Balon dilatasyon yöntemi de günümüzde kullanımı azalmış olmakla birlikte birçok klinikte başarıyla gerçekleştirilen bir endoskopik yöntemdir. Laparoskopik pyeloplasti ve robot yardımcı pyeloplasti de deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirildiğinde minimal invazif ve düşük morbidite oranlarına sahip cerrahi tekniklerdir. Takiplerde genel kanı 6 hafta sonra ultrasonografi, 3. ay sonunda ise renal diüretikli sintigrafi çekilmesi yönündedir (1, 3).

1.3. CAJAL HÜCRELERİ

1.3.1. TARİHÇE

İlk defa 1893'te ve Santiago Ramon y Cajal tarafından tariflenmiştir (51, 52). Daha sonra 1911 yılında gastrointestinal dokularda 'primitif nöronlar' adını verdiği bir hücre ağı tanımlamıştır. Cajal'ın bulduğu bu hücreler şekilleri ve boyanma özellikleri açısından diğer sinir hücrelerine benzediğinden nöral kaynaklı oldukları düşünülmüştü. Fransız nörohistolojist Taxi, Cajal'ın kullandığı boyama yöntemini kullanarak bu hücreleri tekrar boyadığında farklı bir hücre tipi olduğunu gördü. Sonraki çalışmalar bu interstisyel hücrelerin, nöral kabartı hücrelerine değil düz kas hücreleri ile aynı orjinli mezodermal hücrelere benzer olduğunu göstermiştir. Cajal'ın interstisyel hücrelerinin (ICH) gastrointestinal sistemin değişik bölgelerinde dağılmış olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Imaziumi ve Hama muhabbet kuşlarının kursaklarında (53), Yamamoto ise fare ve yarasa ince barsaklarında bu yıldız şeklindeki hücrelerin nöronlar ve düz kas hücreleri arasındaki nörotransmisyonunda rolleri olduğunu bildirmiştir (54). Yapılan araştırmalar, üst üriner sistemde bulunan ICH'nin nöronlar ve atipik düz kas hücreleri arasındaki yavaş dalga elektrik potansiyellerinin iletiminden sorumlu olduklarını göstermiştir (55). Ayrıca günümüzde yapılan çalışmalar bu hücrelerin interkaliksiyel bölgedeki üreteropelvik peristaltik hareketlerle idrarın kaliksiyel sistemden üretere geçişinden de sorumlu olduklarını göstermiştir. Bunun sonucunda c-kit pozitif olan interstisyel cajal hücrelerinin yokluğu ile UPB'deki peristaltik dalganın kaybolduğu ve idrarın üretere geçişinin bozulduğu ve UPB obstrüksiyonunun geliştiği düşünülmektedir. 2003 yılında Solari ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ICH'nin üreter peristaltizmden sorumlu olduğu ve

üretoropelvik bileşke obstruksiyonlarında bu hücrelerin sayılarının azaldığı veya hiç olmadığı tespit edilmiştir (56).

1.3.2. YAPISI

ICH'leri bitişiklerindeki düz kas hücreleriyle aynı boyda veya biraz daha küçüktürler. İğsi veya yıldız şeklinde birkaç hücrenin dallanmasıyla oluşan hücre gruplarıdır. Düz kasların yanında yer alan ICH'ler daha iğsi şekilde ve kas liflerine paralel olacak şekilde yerleşmişlerdir. Sinir pleksuslarını çevreleyenler yıldız şeklindedir ve dallanmış şekilde bulunurlar. Dallanma yaptıkları bölgelerdeki hücrelerin sitoplazmaları belirgindir (57, 58). Çok sayıda kaveola, mitokondri ve kalın intermediate filamanlar içerirler. Bir ağ oluşturacak şekilde sık gap junctionları vardır (59). İmmünohistokimyanın gelişmesiyle Cajal hücrelerinin tirozin kinaz olan c-kit (CD117)'i eksprese ettikleri bulunmuş ve daha kolay gözlenmelerini sağlanmıştır (60). Yüksek yoğunluklu bir sitoplazma, iyi gelişmiş bir perinükleer golgi kompleksi ve sentriol ve bağımsız bir bazal lamina, irregüler olarak dağılmış kaveolalar, bol ve yüzeysel endoplasmik retikulum ve çok sayıda mitokondri içerirler (61). Sirküler kas tabakasında yer alan interstisyel hücrelerin sinaptik vezikül içeren komşu sinir sonlanmaları ile yakın ilişkileri vardır (62).

1.3.3. EMBRİYOLOJİ

Cajal hücrelerinin taşıdıkları benzer özellikler nedeniyle muhtemel embriyolojik kökeninin nöral krest veya mezenkim olduğu düşünülmekle birlikte asıl benzerlikleri düz kas hücreleriyle (63, 64).

1.3.4. GÖREVLERİ

ICH'leri elektrik olarak aktif hücrelerdir. Düz kaslara iletilen yavaş dalgaları oluştururlar (65, 66). Yavaş dalganın oluşumu için pacemaker akımını yükselten pacemaker kanalının aktivasyonu gerekir. Bu pacemaker akımlarının toplamı belli bir eşik değere ulaştığında dihidropiridin insensitif hızlı bir depolarizasyon olur. L-Tipi kalsiyum kanallarının blokörü olan dihidropiridinlere olan bu insensitivite, ICH alakalı yükselmiş bir düz kas aksiyon potansiyelini L-tipi kalsiyum kanalları tarafından oluşturulan aksiyon potansiyelinden ayırır. Düz kas hücreleri yeni dalga oluşturmadan, elektrik aktivite ile bu yavaş dalganın şeklini kendileri belirlerler. Bunun düz kas hücrelerinde pacemaker kanalının olmadığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu yavaş dalgalar düz kaslardaki iyon kanallarını aktive ederek kontraksiyon olmasına neden olurlar (67). ICH bozukluğu görülen farelerde bu yavaş dalgaların kaybolduğu ve koordinasyonu bozulmuş peristaltizmlerin olduğu görülmüştür (66). Kobay mesanesinde düz kas demetlerine paralel olarak uzanan Cajal hücrelerinin, nöronlarla yakın ilişkili olduğu, kolinerjik stimulasyona cevap olarak veya spontan olarak Ca^{+2} dalgalarını ateşleyerek sinyallerin sinir hücrelerinden düz kas hücrelerine iletiminde rol oynadığı saptanmıştır (68).

1.3.5. SAPTAMA YÖNTEMLERİ

Yerleşim yerlerine göre önemli farkları bulunmasına rağmen, yapısal özellikleri açısından ayırımları için spesifik ultrastrüktürel özellikleri bulunmaması saptanmalarını zorlaştırmaktadır. Yine de düz kas hücrelerinden, fibroblastlardan ve diğer tip interstisyel hücrelerden ayrılan birçok özellikleri araştırılmıştır (69). ZIO(Çinko iyodür-ozmik asid) yöntemi ile boyanmaktadır fakat ICC boyaması

için spesifik değildir. Sinir liflerini ve bazı spesifik İCH benzeri hücreleri daha iyi boyamaktadır. Günümüzde İCH'lerin boyanmasında kullanılan yöntem CD 117 reseptör proteini olan c-kit'tir. C-kit bir membran reseptör tirozin kinazıdır (70, 71). Olgun düz kas hücreleri c-kit negatiftir dolayısıyla İCH'leri bu hücrelerden kolaylıkla ayrılmaktadır (60). İCH gibi c-kit pozitif boyanan bir başka hücre grubu da mast hücreleridir. İCH, ince sitoplazmalı fusiform bir hücre duvarına, büyük oval bir nükleusa ve 2 adet dendritik çıkıntıya sahiptir. Mast hücrelerinin halka şeklinde santral bir nükleusları vardır. Mast hücreleri submukoza, muskularis mukoza ve mukozada bulunurlar, c-kit pozitif İCH ise sadece kas tabakada bulunur. Ayrıca mast hücreleri toluidin mavisi ile pozitif boyanırlar fakat İCH sadece CD 117 ile pozitif boyanırlar (56).

2. MATERYAL VE METOD

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu nedeni ile GÜTF üroloji kliniğinde pyeloplasti yapılan ve eksizyon patolojileri GÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen 19 adet hastaya ait üreteropelvik bileşke spesimeni çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubu olarak farklı yaş gruplarından, tümör ya da tümör dışı nedenler ile opere edilen, ancak üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olmadığı radyolojik ve cerrahi olarak doğrulanan 12 adet hastaya ait üreteropelvik bileşke örnekleri kullanıldı. Her hasta için histopatolojik değerlendirme sonuçları not edildi. Hastalara ait lamalar GÜTF Patoloji ABD arşivinden çıkarılarak tekrar değerlendirildi ve her hastadan kesit oryantasyonunun korunduğu tanısal parafin bloklar seçildi. Formalinde fikse edilerek parafine gömülmüş tanısal bloklar 4 mikron kalınlığında mikrotomda kesilerek immünohistokimyasal inceleme için kesitler hazırlandı. Kesitler streptavidin biotin yöntemi kullanılarak CD117 (c-KIT) antikoru (Leica, kullanıma hazır antikor, clone T595) ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Musküler tabakadaki 10 büyük büyütme alanında CD117 (+) hücreler sayılarak, her hasta için toplam CD117 (+) hücre yoğunluğu belirlendi. Sayım yapılırken, CD117 (+) hücrelerin yerleşimi ve morfolojisi göz önünde bulunduruldu. CD117 (+) mast hücrelerinde ayrımlarının yapılabilmesi için sadece nukleusları seçilebilen hücreler değerlendirmeye alındı. CD117 (+), yuvarlak nukleuslu hücreler mast hücresi olarak değerlendirilirken, fusiform şekle sahip, oval nukleuslu ve dendritik uzantıları seçilebilen hücreler interstisyel Cajal hücreleri olarak değerlendirildi.

Çalışmada istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) Version 15.0 programı kullanıldı. Üreteropelvik bileşke

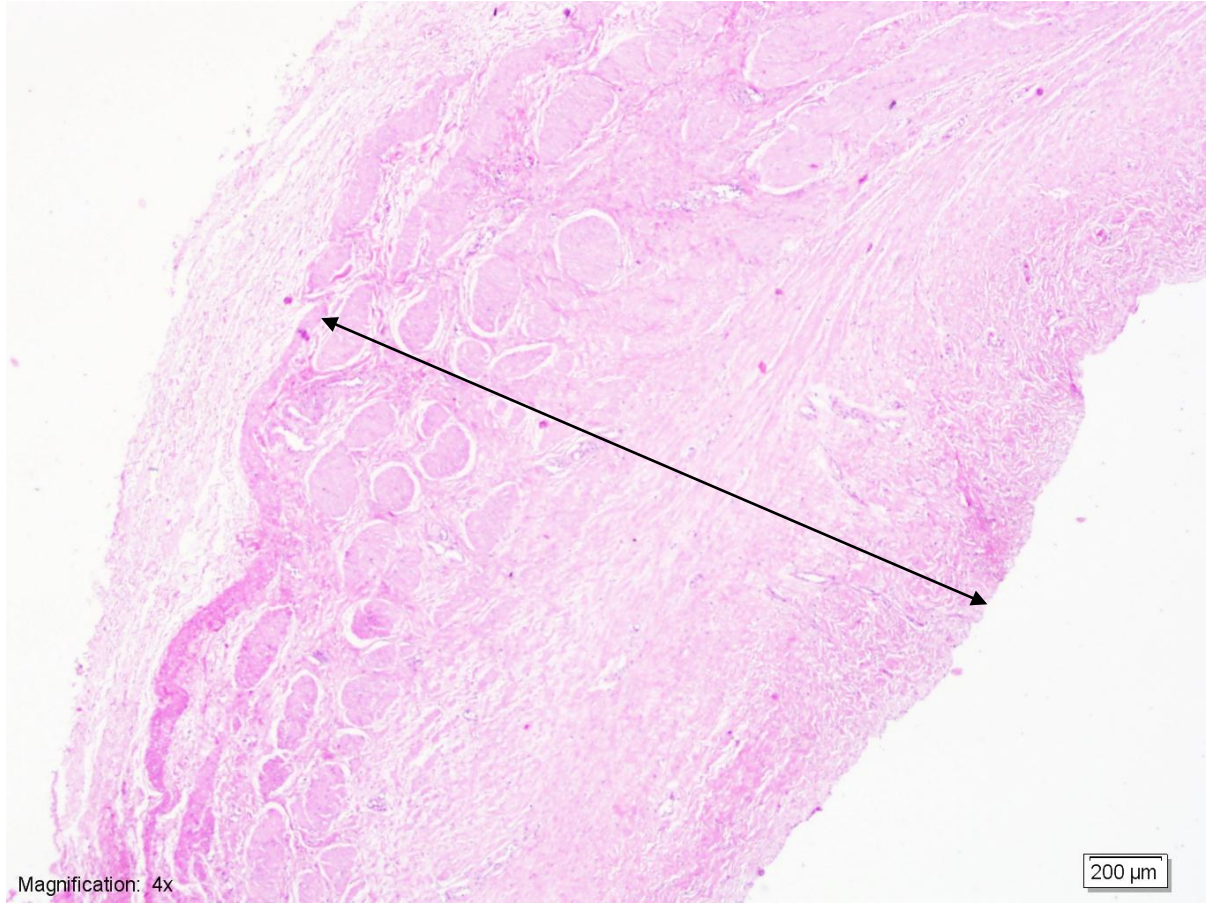
obstrüksiyonu ve kontrol grubundaki Cajal Hücre sayılarının dağılımı her iki grup için Mann- Whitney U testi ve ki - kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

3. BULGULAR

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu nedeniyle dismembered pyeloplasti yapılan 19 olgunun ortalama yaşları 116 ± 116 ay (14 erkek, 5 kız; 6 ay - 420 ay) ve obstrüksiyonu olmayan 12 olgunun ortalama yaşları 279 ± 312 ay (9 erkek, 3 kız; 24 ay - 948 ay) idi. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.1$, Mann – Whitney U testi) (Tablo – 1). Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak incelenen ve kas liflerine paralel olarak seyreden, granüler sitoplazmalı ve oval nükleuslu mast hücrelerinden ayırt edilen, iğsi yapıda ve dendritik uzantıları olan, CD 117 pozitif boyanan hücreler İnterstisyel Cajal Hücreleri olarak tespit edildi.

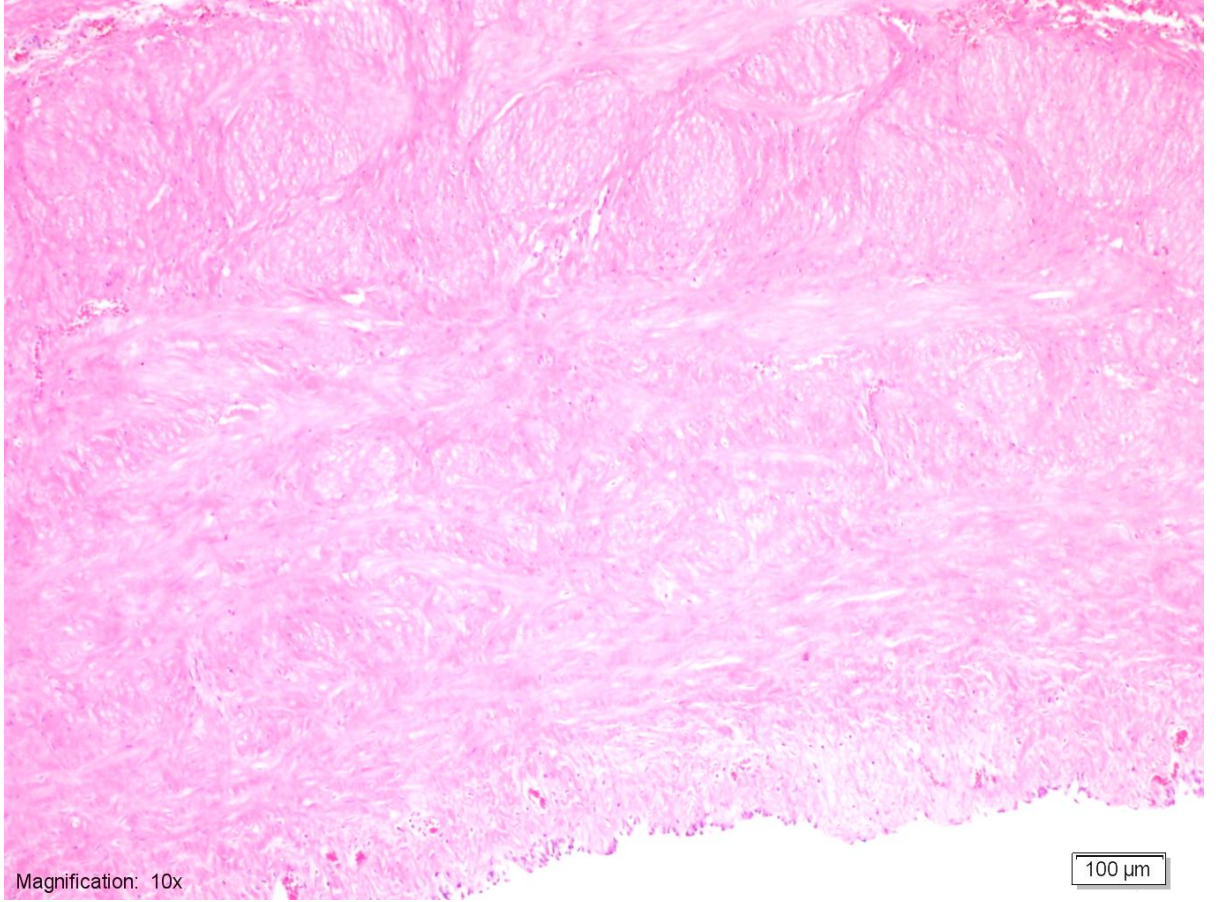
Tablo 1: UPB obstrüksiyonu ve kontrol gruplarının yaş dağılımına göre Mann – Whitney U testi ile karşılaştırılması

	Obstrüksiyon (n= 19)	Kontrol (n = 12)	P değeri
Yaş (ay)	116 ± 116 (6 – 420 ay)	279 ± 312 (24-948 ay)	0.1

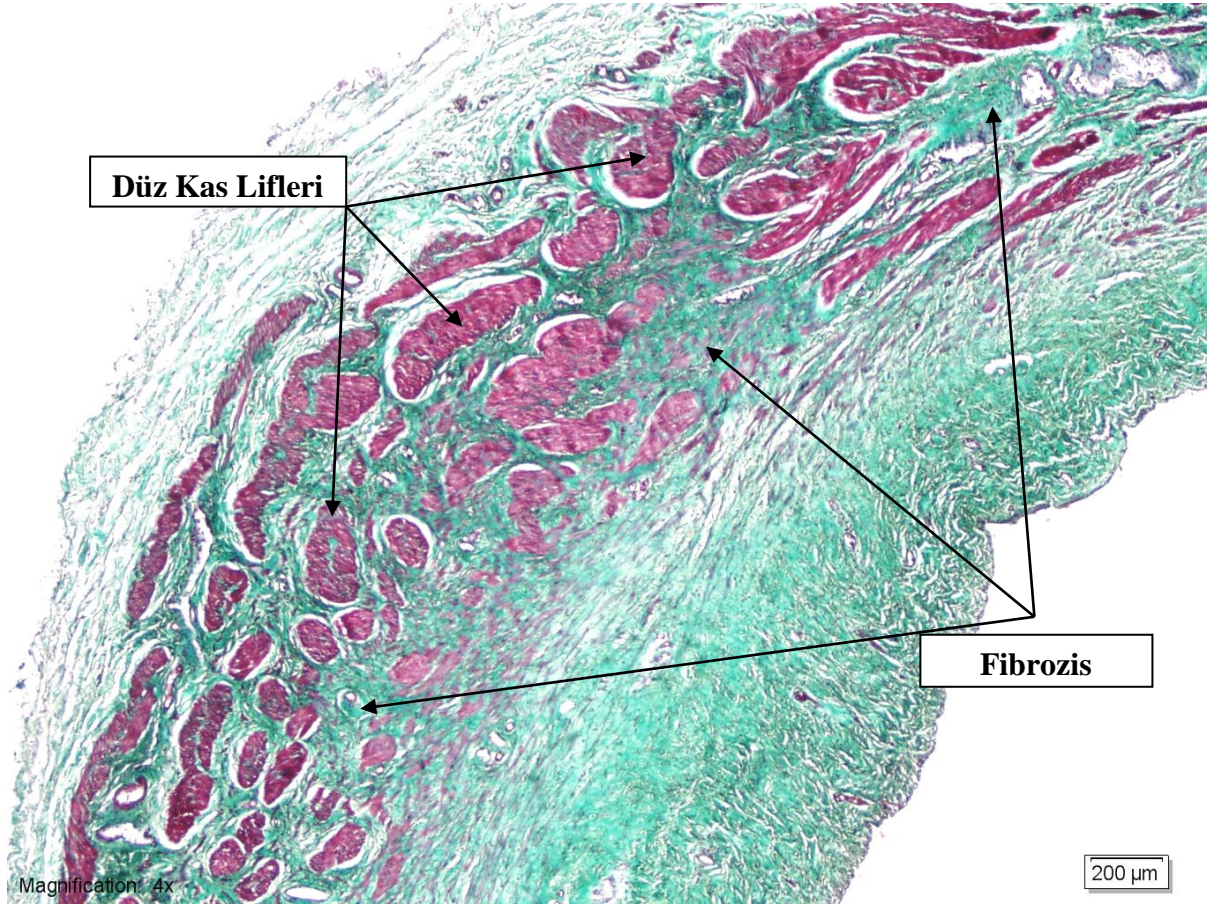


Şekil 1: Düzensiz fibromusküler doku artışı ile belirgin olarak kalınlaşmış üreteropelvik bileşke segmenti, H&EX40.

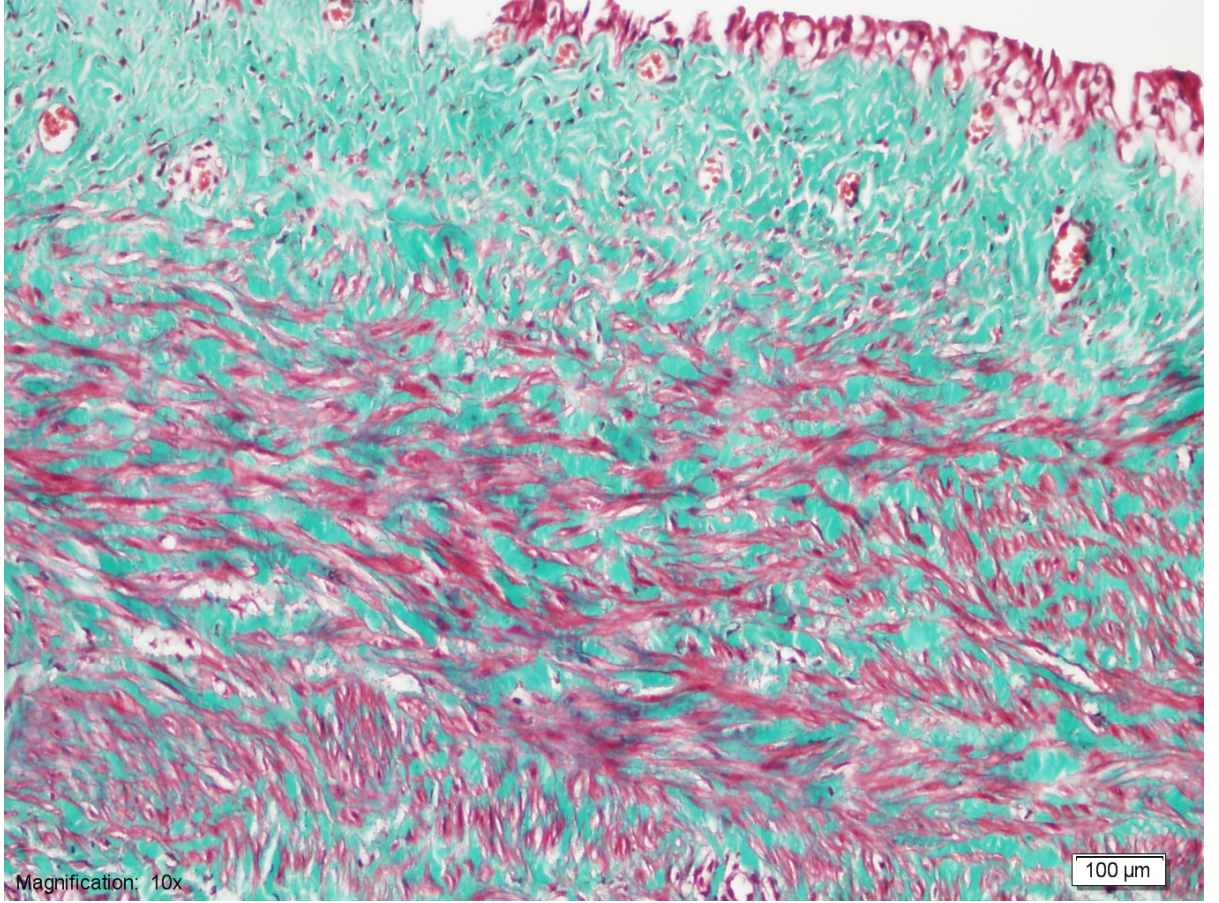
Şekil-1 ve Şekil-2’de görüldüğü gibi üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olan vakalarda aşırı derecede kollajenizasyon mevcuttu. Bu kollejenizasyon sonucunda oluşan fibrozis üreter duvarının kalınlaşmasına neden oluyordu.



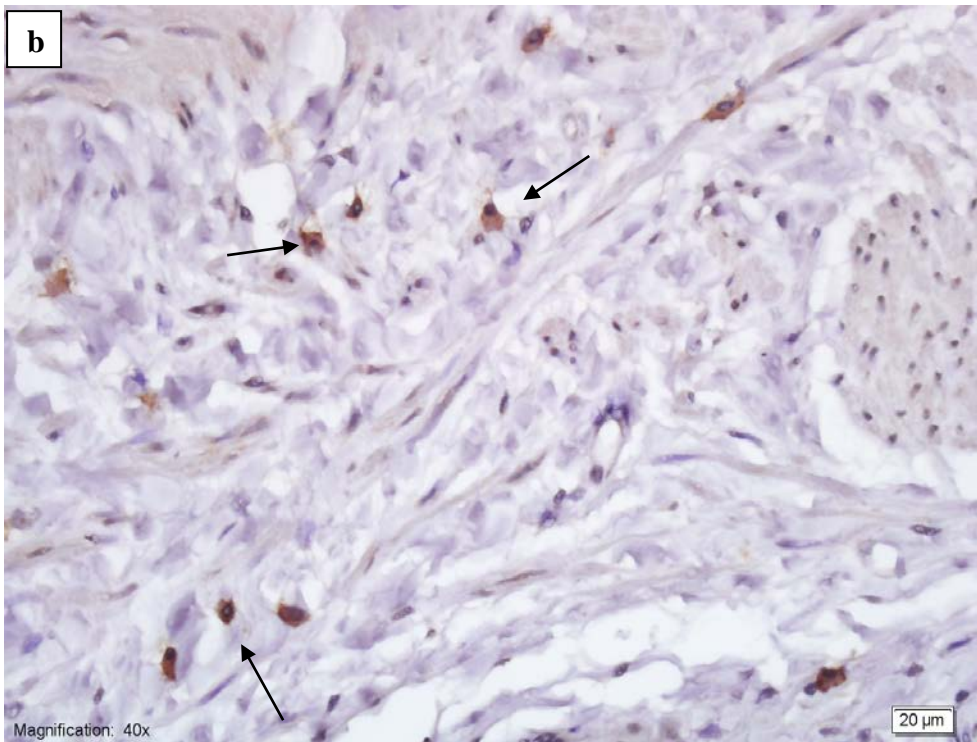
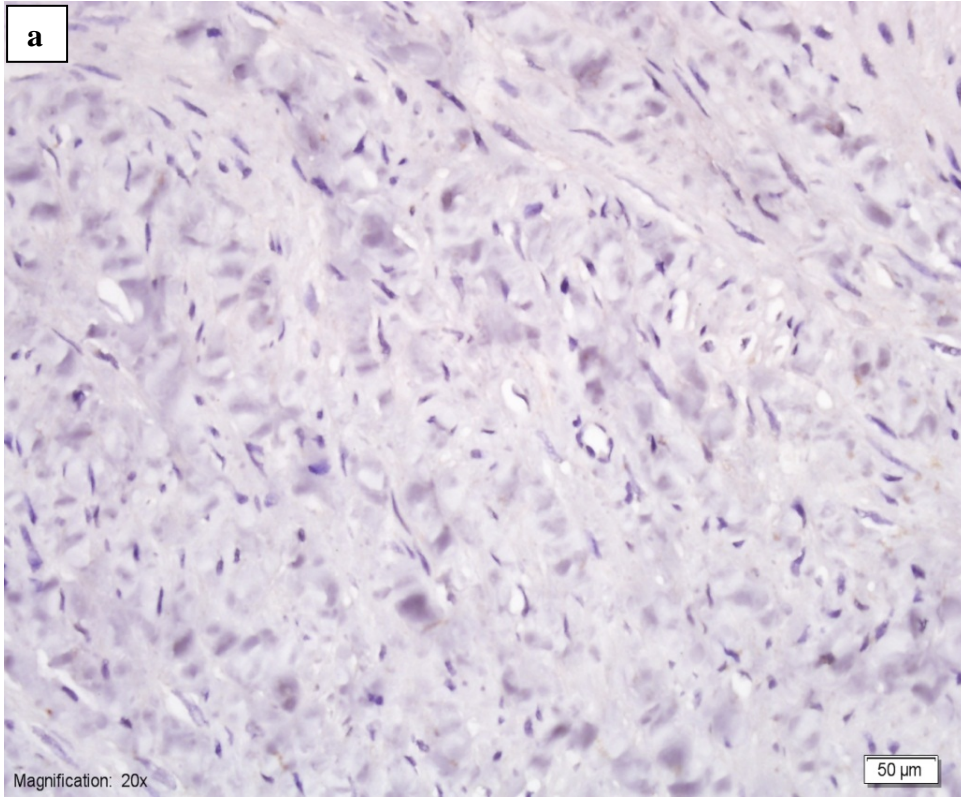
Şekil 2: Üreteropelvik bileşke duvarında sklerotik görünümde belirgin kollajenizasyon, H&EX10 (inset: H&EX20)



Şekil 3 : Subepitelyal alanlarda ve intramusküler belirgin kollajenize bağ doku artışı ile karakterli fibrozis (yeşil boyalı alanlar), üreteropelvik bileşke, trikrom boyasıX40.



Şekil 4 : Trikrom boyası ile pelvis duvarında musküler tabaka liflerinde attenüasyona neden olan, subepitelyal bağ dokuda sklerotik görünümde fibrozis, trikrom boyasıX10.



Şekil 5 İmmünohistokimyasal incelemede, CD117(+) interstisyel cıjal hücresi içermeyen üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu segmenti, streptavidin biotin peroksidaz X20 b. Kas lifleri arasında izlenen CD117 (+) stellat şekilli Cajal hücreleri, normal üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin peroksidazX40.

Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılan immünohistokimyasal boyama ile her olguda 10 büyük büyütme alanı sayılarak, Cajal hücrelerinin sayısı kantitatif olarak belirlendi. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu grubundaki Cajal Hücre sayıları istatistiki olarak anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($p < 0.0001$). Obstrüksiyon olan grupta ortalama Cajal hücre sayısı 2.37 ± 2.19 , olmayan grupta ise 24.5 ± 9.73 olarak bulundu (Tablo – 2).ÜPB obstrüksiyonu bulunan grupta incelenen kesitlerde, alanlarda en fazla 7 Cajal hücresi sayılırken, kontrol grubunda 43 hücreye kadar sayım yapıldı. Ayrı ayrı taranan 10 alandaki hücre sayıları üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu ve kontrol grubunda toplam olarak hesaplandı. Alanlardaki Cajal hücrelerinin toplam sayısına göre 0-3 hücre seyrek, 4-6 hücre az ve 7'den fazla hücre çok olarak değerlendirildi. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu grubunda 13 (%68,4) hastada seyrek, 5 (%26,3) hastada az ve 1 (%5,3) hastada ise hücre sayımı çok olarak bulundu. Kontrol grubunda tüm hastalarda 7'den fazla hücre tespit edildi (Tablo – 3). Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu grubunda ortanca değer 2 (0-7) iken, kontrol grubunda ortanca değer 22.5 (12-43) olarak hesaplandı.

Tablo 2: UPB obstrüksiyonu ve kontrol gruplarının Cajal hücre yokluğu açısından Mann – Whitney U testi ile karşılaştırılması

	Obstrüksiyon (n=19)	Kontrol (n= 12)	P değeri
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	
Cajal Hücreleri	2.37 ± 2.19 (0 – 7)	24.5 ± 9.73 (12 – 43)	P < 0,0001

Tablo – 3. Gruplara göre Cajal Hücrelerinin dağılımının ki – kare testi ile karşılaştırılması ($k^2= 27.1$ p = 0.0001)

Grup	Cajal Hücre Sayısı		
	Seyrek	Az	Çok
Çalışma	13	5	1
Kontrol	0	0	12

4. TARTIŞMA

Konjenital üreteropelvik bileşke (UPB) obstrüksiyonu en önemli yenidoğan hidronefroz nedenlerinden biridir ve insidansı 1/1000 ile 1/2000 yeni doğan arasında değişmektedir (56). Murnagham'a göre obstrüksiyonun nedeni UPB segmentinde lamina muskularisteki anormallik iken, Notley ve Hanna'ya göre sebep, adventisyada bulunan kas demetleri ve elastin arasındaki kollajen miktarının artmasıdır (72,73, 36). Kim ve ark. yaptıkları çalışmada kollajenin düz kasa oranının UPB darlığı gelişiminde prognostik öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır (75). Biz de çalışmamızda eksize edilen darlık segmentlerinde subepitelyal ve intramusküler alanda belirgin kollajenize bağ dokusu artışı ile karakterize fibrozis saptadık. Bir başka çalışmada ise Kiil, fetal hayatta böbreğin alt polünü besleyen çaprazlayan damarların üst üretere basısı sonucu gelişiminin engellediğini belirtmektedir (74).

Bu konuda yapılan ileri çalışmalarda, İnterstisyel Cajal Hücreleri (İCH) olarak adlandırılan hücrelerin üst üriner sistemin peristaltik hareketlerinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. İCH ilk defa 1893 yılında Ramon Y. Cajal tarafından gastrointestinal sistemde primitif nöronlar olarak tariflenmiştir (52). İCH'nin duvarlarında bir tirozin kinaz reseptörü olan c-kit'in bulunmasından sonra bu hücrelerin insan üriner sisteminde saptanması da kolaylaşmıştır (65). Gastrointestinal sistemdeki İCH'ni üriner sistemdekilerden ayırt etmek için, üriner sistemdeki İCH'ne İnterstisyel Cajal Hücreleri- Benzeri Hücreler de denilmektedir (76).

İCH'nin nöronlar ve düz kas hücreleri arasında yer alan ve peristaltik hareketler için gerekli olan yavaş dalga elektrik potansiyellerinin iletiminden sorumlu hücreler olduğu ve asıl kökenlerinin mezenşimal doku olduğu düşünülmektedir (56). Bu

hücrelerin ayrıca interkaliksiyel alandaki koordineli üreteropelvik peristaltik hareketlerden, ve bu hareketler sonucunda idrarın kaliksiyel sistemden üretere ve sonuçta mesaneye iletiminden de sorumlu oldukları ileri sürülmektedir (77). İCH'nin interkaliksiyel bölgede, üreteropelvik peristaltik hareketlerin başlamasından, koordinasyonundan ve ilerletilmesinden sorumlu oldukları gösterilmiştir (56).

Hayvanlarda yapılan araştırmalarda İCH'nin barsak motilitesinin kontrolünde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir (78). İCH'nin yokluğunda Hirschsprung Hastalığı (79, 80), akalazya (81), yavaş geçiş zamanlı kabızlık (82, 83), hipertrofik pilor stenozu (84) ve intestinal psödoobstrüksiyon (85) gibi gastrointestinal hastalıkların görüldüğü bulunmuştur.

Gastrointestinal sistemde bulunan bu kanıtlardan sonra, bazı araştırmacılar bu hücreleri üriner sistemde de araştırmışlardır. McCloskey ve ark. 2002'de gine domuzu mesanesindeki düz kas demetlerine paralel şekilde seyreden ve nöronlarla sıkı ilişkileri bulunan İCH'nin varlığını, ve bunların asetilkolin stimülasyonu ile spontan elektrik aktiviteleri başlatmak üzere Ca iyonları saldıgını göstermiştir (68). Klemm ve ark. gastrointestinal sistemdeki İCH'ne benzeyen hücreleri gine domuzunun renal pelvis ve kalisklerinde bulmuşlardır. Kalikslerdeki pacemaker hücrelerden daha yavaş spontan ritmleri olan bu hücrelerin elektrik aktivitelerini ilettiğini ve yükselttiğini ileri sürmüşlerdir (86). Pezzone ve ark. farenin üreter duvarında c-kit pozitif olan İCH'nin yavaş dalgalar başlattığını, ve bunların üreter duvarı boyunca ilerletilip sonuçta idrarın böbrekten mesaneye doğru akışını sağlayan bir peristaltik kontraksiyon oluştuğunu belirtmişlerdir (87).

Solari ve ark. ilk defa İCH'ni insanların patolojik spesmenlerinde c-kit antikorlar kullanarak immünohistokimyasal yöntemlerle göstermeyi başarmıştır (56). Bu

interstisyel hücreler, iç ve dış kas tabakaları arasında, iç longitudinal kas tabakasına daha yakın olarak, ürotelyumun hemen altında, ürotelyal hücreler ve duysal hücreler ve düz kas hücreleri arasında yapısal ve fonksiyonel bir bağlantı kuracak şekilde yerleşirler (79). Bu hücrelerin sayısal olarak en fazla proksimal renal pelviste bulunduğu ve ÜPB'den distale gittikçe sayılarının azaldığı ile ilgili genel bir kanı mevcuttur (80). Biz taradığımız patolojik spesmenlerde İCH'nin özellikle sinir hücreleriyle çok sıkı bağlantılar kurduğunu gözlemledik.

İCH gibi c-kit pozitif boyanan bir başka hücre grubu da mast hücreleridir. İCH, ince sitoplazmalı fusiform bir hücre duvarına, büyük oval bir nükleusa ve 2 adet dendritik çıkıntıya sahipken, mast hücrelerinin halka şeklinde santral bir nükleusları vardır. Mast hücreleri submukoza, muskularis mukoza ve mukozada bulunurken, c-kit pozitif İCH sadece kas tabakada bulunurlar (56).

Renal pelvis ve üreteral peristaltizm arasındaki koordinasyon üst üriner sistemin hidrodinamiklerinin önemli bir parçasıdır. Üst üriner sistemden yükselen kontraksiyon dalgalarının ilerletilmesi ve artırılması düz kas hücrelerindeki pacemaker hücreler olan İCH'ne bağlıdır. ÜPB obstrüksiyonunda bu hücrelerin sayısının azalması sonucunda peristaltik dalgaların geçişi azalacak ve sonuçta idrarın renal pelvisten üretere ve mesaneye geçişi bozulacaktır (56).

Solari ve ark. ÜPB obstrüksiyonu bulunan spesmenlerin kas tabakalarında İCH yoğunluğunun ileri derecede azaldığını belirtmişlerdir. Solari'nin çalışmasında ortalama yaşları 2.3 yıl (2 ay- 12 yaş) olan 19 ÜPB darlığı olup pyeloplasti yapılmış ve ortalama yaşları 4.5 (11 ay- 9 yıl) olan 7 hasta karşılaştırılmıştır. Normal ÜPB'si bulunan kontrol grubunda çok sayıda c-kit pozitif İCH görülürken ÜPB obstrüksiyonu olan gruptaki c-kit pozitif İCH'nin sayılarının ileri derecede azaldığı görülmüştür (56). Benzer olarak çalışmamızda immünohistokimyasal c-kit boyama

yapılan toplam 31 vaka, Cajal hücreleri açısından, ışık mikroskopisi ile ÜPB obstrüksiyonu olanlar ve kontrol grubu şeklinde karşılaştırılmış ve hücre sayılarına göre istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. Elde ettiğimiz bulgular Solari ve ark.'nın bulguları ile paralellik göstermektedir.

Kuzgunbay ve arkadaşlarının 109 Wistar ratı kullanarak yaptıkları bir çalışmada, ratlar 3 gruba ayrılmışlar ve çalışma grubundaki ratların üreterleri üreterovezikal (ÜV) bileşkenin 3 mm proksimalinden bağlanmış, sham grubundaki ratların üreterleri diseke edilmiş fakat bağlanmamış, kontrol grubuna bir operasyon uygulanmamıştır. Takiben tüm ratlara nefroüretrektomi uygulanmıştır. Çalışma grubundaki ratlarda, üreteral ligasyondan 14 gün sonra nefroüretrektomi yapılan grupta İCH'nin anlamlı şekilde yüksek bulunduğunu, ligasyonun 60. ve 90. günlerinden sonra nefroüretrektomi yapılan gruplarda ise İCH'nin sayılarının azalmaya başladığını bulmuşlardır. Kuzgunbay başlangıçta olan bu artışın artmış üreteral peristaltik hareketler sonucunda olduğunu ve ilerleyen zamanla birlikte peristaltik hareketlerde azalma oluştuğunu ve de paralel olark İCH'nin sayısının da azalmış olabileceğini ileri sürmüştür (88). Bizim çalışmamızda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu görülen hastaların tümünde Cajal hücre sayıları ileri derecede azalmıştı. Fakat hastalarımızdaki obstrüksiyonların tam olarak ne zaman başladığını tespit etmemiz mümkün olmamıştır. Bunun yanında düz kas hücre hipertrofisi ve kollajenizasyon artışı aşırı derecede belirgindi. Bu bulgular bize UPB obstrüksiyonundaki patolojinin multifaktöriyel olabileceğini ve Cajal Hücre azlığının birtakım patofizyolojik mekanizmaları başlatıp UPB anatomik yapısını bozabileceğini düşündürmektedir. Kuzgunbay'ın sonuçlarıyla benzer şekilde Koleda ve arkadaşları da UPB obstrüksiyonu olan hastalarda artmış İCH sayılarına rastlamışlar ve bunun UPB obstrüksiyonu sonucunda idrarın renal pelvisten üretere

atılmasının sağlanması için peristaltik hareketlerin artması sonucunda oluşan kompensatuar bir süreç olduğunu düşünmüşlerdir (76).

Biz çalışmamızda ÜPB darlığı olan hastalardaki Cajal hücrelerin ya hiç olmadığını ya da ileri derecede azalmış olduğunu tespit ettik. Tespit edilen Cajal hücrelerinin benzer çalışmalarda olduğu gibi musküler tabakanın iç longitudinal tabakasına daha yakın yerleşimli olduğu görüldü. İCH'nin kas demetlerine paralel seyrettiğini ve nöronlarla yakın ilişki halinde olduğunu tespit ettik. ÜPB obstrüksiyonu olan grupta ileri derecede fibrozis ve sklerotik görünümde belirgin derecede kollajenizasyon olduğu gözlemlendi. ÜPB darlığı olan vakalarımızla literatürdeki kısıtlı dataalar karşılaştırıldığında azalmış İCH sayısının değişen üreteral motiliteyle yakın ilişkiye sahip olduğunu düşünebiliriz. Daha ileri çalışmalar bizi üreteral motilite ve ÜPB patofizyolojisi hakkında detaylı bilgiye sahip olmamızı sağlarken tedavi sürecinde yeni ufuklar açabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birçok memelinin üst üriner sisteminde var olduğu bilinen İnterstisyel Cajal Hücreleri pyeloüreteral peristaltizmi iletmede ve büyütmede kritik role sahiptirler. Çalışmalar, bu hücrelerin interkaliksiyel alandan başlayarak üreteropelvik düzenli peristaltik hareketleri başlatma, koordine etme ve iletme gibi bazı görevleri olduğunu göstermektedir. Bazı gastrointestinal rahatsızlıklarda olduğu gibi İCH'nin sayısındaki azalma, konjenital üreteropelvik bileşke darlığı gibi bazı hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynuyor olabilir.

Bu hücreleri aktive edecek bazı farmakolojik ajanların geliştirilmesi konusunda çalışmalar gelecekte ÜPB darlığının önlenmesi veya medikal tedavisi konusunda alternatifler geliştirmeye açıktır.

Üriner sistemi etkileyen primer vezikoüreteral reflü, primer obstrüktif megaüreter gibi diğer bazı patolojilerde de İCH'nin rolü olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Bu konuda yeni çalışmaların yapılması bu hastalıklara yeni bir bakış açısı getirecektir.

KAYNAKLAR

- 1- **Carr MC, El-Ghoneimi A.** Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 9th Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, **2007**: 3359-3422.
- 2- **Simsek F, Tinay İ.** Çocuklarda üreteropelvik bileşke obstruksiyonları. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. *Temel Üroloji*, 3. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, **2011**: 346-350.
- 3- **Kogan BA.** Üreter ve üreteropelvik bileşek hastalıkları. In: Tanagho EA, McAninch JW. *Smith Genel Üroloji*. 17. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2009**: 559-573.
- 4- **Morita T, Ishizuka G, Tsuchida S.** Initiation and propagation of stimulus from the renal pelvic pacemaker in pig kidney. *Invest Urol.* **1981** Nov;19(3):157-60.
- 5- **Kiil F.** The Function of the ureter and renal pelvis. Philadelphia, WB Saunders, **1957**.
- 6- **Ross JA, Edmond P, Kirkland IS:** Behaviour of the human ureter in health and disease. Edinburgh, Churchill Livingstone, **1972**
- 7- **Duarte-Escalante O, Labay P, Boyarsky S.** The neurohistochemistry of mammalian ureter: a new combination of histochemical procedures to demonstrate adrenergic, cholinergic and chromaffin structures in ureter. *J Urol.* **1969** Jun;101(6):803-11.
- 8- **Del Tacca M.** Acetylcholine content of and release from isolated pelviureteral tract. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **1978** May;302(3):293-7.
- 9- **Vereecken RL.** Dynamical aspects of urine transport in the ureter. Acco, Louvain, **1973**.
- 10- **Longrigg N.** Autonomic innervation of the renal calyx. *Br J Urol.* **1974** Aug;46:357-70.
- 11- **Rose JG, Gillenwater JY.** The effect of adrenergic and cholinergic agents and their blockers upon ureteral activity. *Invest Urol.* **1974** May;11(6):439-51
- 12- **Satani Y.** Experimental Studies of the Ureter. *Am J Physiol* **1919**;49:474.
- 13- **Gibbs O. S.** THE FUNCTION OF THE FOWL'S URETERS *Am J Physiol* January 1, **1929** 87:(3) 594-601

- 14- **Gould DW, Hsieh AC, Tinckler LF.** The behaviour of the isolated water-buffalo ureter. *J Physiol.* **1955** Sep 28;129(3):425-35.
- 15- **Washizu Y.** Membrane potential and tension in guinea-pig ureter. *J Pharmacol Exp Ther.* **1967** Dec;158(3):445-50.
- 16- **Weiss RM, Bassett AL, Hoffman BF.** Adrenergic innervation of the ureter. *Invest Urol.* **1978** Sep;16(2):123-7.
- 17- **McGuire EJ.** Physiology of the lower urinary tract. *Am J Kidney Dis.* **1983** Jan;2(4):402-8.
- 18- **Zimskind PD, Davis DM, Decaestecker JE.** Effects of bladder filling on ureteral Dynamics. *J Urol.* **1969** Dec;102(6):693-6.
- 19- **Rosen DI, Constantinou CE, Sands JP, Govan DE.** Dynamics of the upper urinary tract: effects of changes in bladder pressure on ureteral peristalsis. *J Urol.* **1971** Aug;106(2):209-13.
- 20- **Fredericks CM, Anderson GF, Pierce JM.** Electrical and mechanical responses of intact canine ureter to elevated intravesical pressure. *Invest Urol.* **1972**;9:496.
- 21- **Williams DI, Kenawi MM.** The prognosis of pelviureteric obstruction in childhood: a review of 190 cases. *Eur Urol.* **1976**;2(2):57-63.
- 22- **Brown T, Mandell J, Lebowitz RL.** Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR Am J Roentgenol.* **1987** May;148(5):959-63.
- 23- **Williams DI, Karlaftis CM.** Hydronephrosis due to pelvi-ureteric obstruction in the newborn. *Br J Urol.* **1966** Apr;38(2):138-44.
- 24- **Kelalis PP, Culp OS, Stickler GB, Burke EC.** Ureteropelvic obstruction in children: experiences with 109 cases. *J Urol.* **1971** Sep;106(3):418-22.
- 25- **Uson AC, Cox LA, Lattimer JK.** Hydronephrosis in infants and children. I. Some clinical and pathological aspects. *JAMA.* **1968** Aug 5;205(6):323-6.
- 26- **Notley RG.** Electron microscopy of the upper ureter and the pelvi-ureteric junction. *Br J Urol.* **1968** Feb;40(1):37-52.

- 27- **Hanna MK.** Antenatal hydronephrosis and ureteropelvic junction obstruction: the case for early intervention. *Urology*. **2000** May;55(5):612-5
- 28- **Leiter E.** Persistent fetal ureter. *J Urol*. **1979** Aug;122(2):251-4.
- 29- **Güp A.** Benign mesodermal polyp in childhood. *J Urol*. **1975** Oct;114(4):619-20.
- 30- **Blickman JG, Lebowitz RL.** The coexistence of primary megaureter and reflux. *AJR Am J Roentgenol*. **1984** Nov;143(5):1053-7.
- 31- **Pintér AB, Horváth 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** Aug;80(2):227-33.
- 32- **Cussen L.J.** Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. *Invest Urol* 1967; 5:164.
- 33- **Cussen L.J.** The structure of the normal human ureter in infancy and childhood: a quantitative study of the muscular and elastic tissue. *Invest Urol* 1967; 5:179.
- 34- **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.
- 35- **Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al.** Ureteral structure and ultrastructure, part II: congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. *J Urol* 1976; 116:725.
- 36- **Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M.** Ureteral structure and ultrastructure. Part I. The normal human ureter. *J Urol*. **1976** Dec;116(6):718-24
- 37- **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.
- 38- **Weiss Robert M.** Renal pelvis ve ureterin fizyolojisi ve farmakolojisi. *Campbell*, volume (1), 378
- 39- **Maizels M, Stephens FD.** Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: anatomic, embryologic and clinical aspects. *J Urol* 1980; 123:742.

- 40- **Park JM, Bloom DA.** The pathophysiology of UPJ obstruction. *The Urologic Clinics of North America.* May 1998 25:2 pg:165
- 41- **Berger RM, Lebowitz JM, Carroll PA.** Ureteral polyps presenting as ureteropelvic junction obstruction in children. *J Urol,* 128(4):805 1982
- 42- **Maizels M, Smith CK, Firlit CF.** The management of children with vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction. *J Urol.* **1984** Apr;131(4):722-7.
- 43- **Avni EF, Bali MA, Regnault M, Damry N, Degroot F, Metens T, Matos C.** MR urography in children. *Eur J Radiol.* **2002** Aug;43(2):154-66.
- 44- **Hughes J, Jan W, Goodie J, Lund R, Rankin S.** MR urography: evaluation of different techniques in non-dilated tracts. *Clin Radiol.* **2002** Nov;57(11):989-94.
- 45- **Engin G, Esen T, Rozanes I.** MR urography findings of a duplicated ectopic ureter in an adult man. *Eur Radiol.* **2000**;10(8):1253-6.
- 46- **Rossleigh MA.** Renal cortical scintigraphy and diuresis renography in infants and children. *J Nucl Med.* **2001** Jan;42(1):91-5.
- 47- **Sfakianakis GN, Sfakianaki ED.** Nuclear medicine in pediatric urology and nephrology. *J Nucl Med.* **1988** Jul;29(7):1287-300.
- 48- **Gordon I, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Hahn K, Kabasakal L, Mitjavila M, Olivier P, Piepsz A, Porn U, Sixt R, van Velzen J; Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine.** Guidelines for standard and diuretic renography in children. *Eur J Nucl Med.* **2001** Mar;28(3):BP21-30.
- 49- **Seremetis GM, Maizels M.** TGF-beta mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical ureteropelvic junction obstruction. *J Urol.* **1996** Jul;156(1):261-6.
- 50- **Şimşek F, Tinay İ.** Çocuklarda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonları. *Anafarta, Bedük, Arıkan Temel Üroloji* 3. Baskı, **2007**:328-331
- 51- **Cajal SR .** Histologie du syst`eme nerveux de l'homme et des vert`ebr`es (Abstract). **1911**; 2: 891– 942. Maloine, Paris.

- 52- **Cajal SR.** Sur les ganglions et plexus nerveux d'intestin (Abstract). CR Soc Bio **1893**; 5:217-23.
- 53- **Imaizumi M, Hama K.** An electron microscopic study on the interstitial cells of the gizzard in the love-bird (*Uroloncha domestica*). Z Zellforsch Mikrosk Anat. **1969**; 97(3): 351-7.
- 54- **Yamamoto M.** Electron microscopic studies on the innervation of the smooth muscle and the interstitial cell of Cajal in the small intestine of the mouse and bat. Arch Histol Jpn. **1977** Jun;40(3):171-201.
- 55- **Sanders KM.** A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology. **1996** Aug;111(2):492-515.
- 56- **Solari V, Piotrowska AP, Puri P.** Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. J Urol. **2003** Dec;170(6 Pt 1):2420-2.
- 57- **Costa M, Brookes SJ, Hennig GW.** Anatomy and physiology of the enteric nervous system. Gut. **2000** Dec;47 Suppl 4:iv15-9; discussion iv26.
- 58- **Goyal RK, Hirano I.** The enteric nervous system. N Engl J Med. **1996** Apr 25;334(17):1106-15.
- 59- **Faussone-Pellegrini MS, Thuneberg L.** Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. Microsc Res Tech. **1999** Nov 15;47(4):248-66.
- 60- **Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K, Nishikawa S.** Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. Development. **1992** Oct;116(2):369-75.
- 61- **Rumessen JJ, Mikkelsen HB, Thuneberg L.** Ultrastructure of interstitial cells of Cajal associated with deep muscular plexus of human small intestine. Gastroenterology. **1992** Jan;102(1):56-68.
- 62- **Komuro T, Seki K, Horiguchi K.** Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. Arch Histol Cytol **1999**; 62(4):295-316.

- 63- **Young HM, Ciampoli D, Southwell BR, Newgreen DF.** Origin of interstitial cells of Cajal in the mouse intestine. *Devel Biol* **1996**; 180:97-107.
- 64- **Young HM.** Embryological origin of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* **1999**; 47(5):303- 308.
- 65- **Huizinga JD, Thuneberg L, Klüppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A.** W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*. **1995** Jan 26;373(6512):347-9.
- 66- **Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM.** Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol*. **1994** Oct 1;480 (Pt 1):91-7.
- 67- **Farrugia G.** Ionic conductances in gastrointestinal smooth muscles and interstitial cells of Cajal. *Annu Rev Physiol*. **1999**;61:45-84.
- 68- **McCloskey KD, Gurney AM.** Kit positive cells in the guinea pig bladder. *J Urol*. **2002** Aug;168(2):832-6.
- 69- **Goran Radenković, Ivan Nikolić, Vera Todorović.** Interstitial Cells of Cajal – Pacemakers of the Intestinal Musculature. *Medicine and Biology* Vol.12, No 1, **2005**
- 70- **Grider JR.** Focus on "molecular markers expressed in cultured and freshly isolated interstitial cells of Cajal". *Am J Physiol Cell Physiol*. **2000** Aug;279(2):C284-5.
- 71- **Vanderwinden JM, Rumessen JJ, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ, Schiffmann SN.** CD34 immunoreactivity and interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res*. **2000** Nov;302(2):145-53.
- 72- **Murnaghan GF.** The physiology of hydronephrosis. *Postgrad Med J*. **1958** Mar;34(389):143-8.
- 73- **Notley RG.** Electron microscopy of the upper ureter and the pelvi-ureteric junction. *Br J Urol*. **1968** Feb;40(1):37-52.
- 74- **Kiil F.** Analysis of myogenic mechanisms in renal autoregulation. *Acta Physiol Scand*. **2002** Apr;174(4):347-55.

75- **Kim WJ, Yun SJ, Lee TS, Kim CW, Lee HM, Choi H.** Collagen-to-smooth muscle ratio helps prediction of prognosis after pyeloplasty. *J Urol.* **2000** Apr;163(4):1271-5.

76-**Koleda P, Apoznanski W, Wozniak Z, Rusiecki L, Szydelko T, Pilecki W, Polok M, Kalka D, Pupka A.** Changes in interstitial cell of Cajal-like cells density in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Int Urol Nephrol.* **2012** Feb;44(1):7-12. doi: 10.1007/s11255-011-9970-5. Epub 2011 May 6.

77- **Gevaert T, De Vos R, Van Der Aa F, Joniau S, van den Oord J, Roskams T, De Ridder D.** Identification of telocytes in the upper lamina propria of the human urinary tract. *J Cell Mol Med.* **2012** Sep;16(9):2085-93. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01504.x.

78- **Metzger R, Schuster T, Till H, Stehr M, Franke FE, Dietz HG.** Cajal-like cells in the human upper urinary tract. *J Urol.* **2004** Aug;172(2):769-72.

79- **Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H, Descamps D, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ.** Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology.* **1996** Oct;111(4):901-10.

80- **Rolle U, Piotrowska AP, Nemeth L, Puri P.** Altered distribution of interstitial cells of Cajal in Hirschsprung disease. *Arch Pathol Lab Med.* **2002** Aug;126(8):928-33.

81- **Khelif K, De Laet MH, Chaouachi B, Segers V, Vanderwinden JM.** Achalasia of the cardia in Allgrove's (triple A) syndrome: histopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* **2003** May;27(5):667-72.

82- **Lyford GL, He CL, Soffer E, Hull TL, Strong SA, Senagore AJ, Burgart LJ, Young-Fadok T, Szurszewski JH, Farrugia G.** Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut.* **2002** Oct;51(4):496-501.

83- **He CL, Burgart L, Wang L, Pemberton J, Young-Fadok T, Szurszewski J, Farrugia G.** Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology.* **2000** Jan;118(1):14-21.

84- **Vanderwinden JM, Liu H, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ.** Study of the interstitial cells of Cajal in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Gastroenterology.* 1996 Aug;111(2):279-88. Erratum in: *Gastroenterology* **1996** Nov;111(5):1403.

- 85- **Feldstein AE, Miller SM, El-Youssef M, Rodeberg D, Lindor NM, Burgart LJ, Szurszewski JH, Farrugia G.** Chronic intestinal pseudoobstruction associated with altered interstitial cells of cajal networks. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2003** Apr;36(4):492-7.
- 86- **Klemm MF, Exintaris B, Lang RJ.** Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. *J Physiol.* **1999** Sep 15;519 Pt 3:867-84.
- 87- **Pezzone MA, Watkins SC, Alber SM, King WE, de Groat WC, Chancellor MB, Fraser MO.** Identification of c-kit-positive cells in the mouse ureter: the interstitial cells of Cajal of the urinary tract. *Am J Physiol Renal Physiol.* **2003** May;284(5):F925-9. Epub 2003 Jan 21.
- 88- **Kuzgunbay B, Doran F, Bayazit Y, Turunc T, Satar N, Kayis AA.** The effects of ureteral obstruction on Cajal-like cells in rats. *J Pediatr Urol.* 2009 Aug;5(4):269-73. doi: 10.1016/j.jpuro.2008.12.006. Epub 2009 Jan 21.