



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞINDA ROL OYNAYAN
HÜCRESEL YAPILARIN KALİTATİF VE KANTİTATİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ufuk YAVUZ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ-2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞINDA ROL OYNAYAN
HÜCRESEL YAPILARIN KALİTATİF VE KANTİTATİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ufuk YAVUZ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Levend ÖZKAN
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali GOKALP
Etik Kurul Onayı: 26.03.2013, Karar No: 7/10 Proje No: KOÜ KAEK 2013/75

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleğimi uyguladığım her anda unutmayacağım eğitim ve öğretimi veren, iyi bir hekim olmak için tecrübe ve nasihatlerini esirgemeyen, öğrencileri olmaktan onur duyduğum başta Üroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali GÖKALP' e, Prof. Dr. Melih ÇULHA' ya, Prof. Dr. Özdal DİLLİOĞLUGİL' e, Prof. Dr. Nazım MUTLU' ya, Prof. Dr. Sıtkı ÖZDAMAR' a, Prof. Dr. Cüneyd ÖZKÜRKÇÜGİL' e, Doç. Dr. Levend ÖZKAN' a, ve Yrd. Doç. Dr. Hasan YILMAZ' a, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Tezimi hazırlamamda desteğini ve tecrübesini benden esirgemeyen Doç. Dr. Levend ÖZKAN' a ayrıca teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Kürşat YILDIZ' a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, gururlandığım, yardımlarını hiçbir zaman eksik etmeyen emektar mesai arkadaşlarım Dr. Murat ÜSTÜNER' e, Dr. Seyfettin ÇİFTÇİ' ye, Dr. B. Serkan AYNUR' a, Dr. Kerem TEKE' ye, Dr. Emrah ŞİMŞEK' e, Dr. Mustafa YÜKSEKKAYA' ya, Dr. Ali Kemal USLUBAŞ' a, Dr. Ersin İLGÜZ' e, Dr. M. Esat KÖSEM' e, sorumlu servis hemşiremiz Serap GÜRSEL nezdinde tüm hemşire ve sağlık memuru arkadaşlarıma, başta Nevriye SEZER, Zuhâl KULAÇ ve Mustafa KAVAS olmak üzere tüm ameliyathane hemşire, sağlık memuru ve yardımcı sağlık personeline teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Beni türlü fedakârlıklarla yetiştiren, bu günlere getiren, her zaman yanımda olan, minnettar olduğum sevgili anneme, babama ve kardeşime kucak dolusu sevgilerimi sunarım.

Bir yıl önce hayatıma giren, yaşam sevincim sevgili eşime ve yolunu gözlediğimiz oğluma, Kerem'ime kucak dolusu sevgilerimle...

Dr. Ufuk YAVUZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL DİZİNİ	IV
TABLO DİZİNİ	V
KISALTMA DİZİNİ	VI
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ ve YÖNTEM	31
BULGULAR	35
TARTIŞMA	42
SONUÇ ve ÖNERİLER	49
ÖZET	50
ABSTRACT	51
KAYNAKLAR	52

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

- Şekil 1.** Üreter sirküler kas tabakası arasında uzantılı sitoplazması olan İCH (CD117x400) 27
- Şekil 2.** Üreter sirküler kas tabakası arasında CD117 immün pozitif İCH (CD117x400) 28
- Şekil 3.** Kontrol grubuna ait olguda sirküler kas tabakası arasında dendritik uzantılarıyla belirlenen hücrelerin yanısıra, yuvarlak granüllü sitoplazmalarıyla dağınık mast hücreleri izlenmektedir (CD117x200) 34
- Şekil 4.** Cx 43 ile yaygın zemin boyanması değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (Cx43x400) 37

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ÜPB Darlık ve Kontrol Grubunun Özellikleri	35
Tablo 2. ÜPB ve Kontrol Grubundaki Kesitlerde CD 117, S100 ve sinaptofizin Yoğunluğunun Karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)	36
Tablo 3. ÜPB Darlık grubunda 18 yaş Altı ve Üstü gruplarda CD117, S100 ve sinaptofizin Yoğunluğunun Karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)	36
Tablo 4. ÜPB Darlık Grubunda Histolojik Değişikliklerin Karşılaştırılması	38

KISALTMA DİZİNİ

ÜPBD: Üreteropelvik Bileşke Darlığı

DKH: Düz Kas Hücreleri

İHK: İmmünohistokimyasal

ÜVB: Üreterovezikal bileşke

VÜR: Vezikoüreteral reflü

ÜPB: Üreteropelvik Bileşke

AT 2 : Anjiotensin 2

LP: Lamina propriya

MP: Müskularis propriya

NOS: Nitrik oksit sentetaz

COX-1, 2: Siklooksijenaz 1,2

USG: Ultrasonografi

RI: Rezistif indeks

VSÜG: Voiding sistoüretrografi

İVP: İntravenöz pyelografi

MR: Manyetik rezonans

MAG-3: Merkaptoasetiltriglisin

DTPA: Diethylenetriamine

Pentaacetic acid

SFU: Society of Fetal Urology

NAG: N asetil beta D glukozaminidaz

ZnI₂ : Çinko iyodür

RT-PCR: Reverse Transcriptase

Polymerase Chain Reaction

Cx 43: Connexin 43

PGP: Protein gene product

H-E: Hematoksilen-Eosin

CBS: Citrate Buffer Solüsyonu

PBS: Fosfat Buffer Saline

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üreteropelvik bileşke darlığı (ÜPBD), konjenital hidronefrozun en sık nedeni olmakla birlikte etiyojisi hakkında net bir fikir birliği yoktur. Darlık segmentlerinde ilk yapılan histolojik araştırmalar daha çok düz kas hücreleri (DKH)'nin dağılım ve sayısındaki değişikliklerle ilgili olmuştur. Bu çalışmalarda sıklıkla kaydedilen histolojik değişiklikler arasında DKH hipertrofisi ve kollajen depozisyonundaki artış olmuştur. DKH disfonksiyonu sonucunda, peristaltizmin kesintiye uğrayarak idrarın üretere iletiminde soruna neden olan adinamik segmentin meydana geldiği düşünölmüştür.

Myojenik komponentin yanında üreterin nöronal innervasyonundaki değişiklikler araştırılmıştır. Buradan yola çıkılarak üreter kontraksiyonunda, sinirsel innervasyonla birlikte özelleşmiş hücrelerin de rol oynadığı düşünölmüştür. İlk kez Ramon Y. Cajal tarafından barsak DKH arasında tanımlanan bu hücrelerin, *pacemaker* aktivite göstererek peristaltizmin başlatılması ve koordinasyonunda görev aldığı düşünölmüştür.

Günümüze değin üriner sistemin pek çok dokusunda interstisyel Cajal hücrelerinin (İCH)'nin varlığı gösterilmiştir. C-kit (CD117) ile yapılan immünohistokimyasal (İHK) çalışmalarda, intrinsik ÜPBD olgularında İCH yoğunluğunun normale oranla anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Bunun yanında sinirsel innervasyon göstergeleri olarak S100 protein ve sinaptofizin ile yapılan İHK çalışmaları, bu yapıların dağılım ve sayısında da değişiklikler kaydetmiştir. Bu yapılardaki değişikliklere paralel olarak üreter DKH ve İCH arasında etkileşimi sağlayan '*gap junction*' yoğunluğunun, üreterovezikal bileşke (ÜVB) darlığı ve vezikoureteral reflü (VÜR) gibi disfonksiyonel distal ureteral segmentlerde azaldığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda, kliniğimizde ÜPBD tanısıyla opere olan hastalarımızda patofizyolojide etkili olduğu düşünölen bu faktörlerin, histolojik değişikliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üreter

2.1.1. Anatomi

Böbrek toplayıcı sistemin makroskopik ilk major elemanları olan minör kaliksler, bir araya gelerek major kaliksleri oluşturur. Ardından major kalikslerde 2 veya 3'ü bir araya gelerek renal pelvise açılırlar. Renal pelvis inferiorda ureteropelvik bileşke (ÜPB) olarak devam eder.

Üreterler renal arter ve venin posteriorunda yerleşimli olan, ÜPB'den mesaneye uzanan, idrarın renal pelvisten mesaneye dek iletilmesinden sorumlu, erişkinde 22-30 cm uzunluğunda tubüler organlardır. Sağ üreter; anteriorda çıkan kolon, çekum, çıkan kolon mezosu ve appendiks ile yakın komşuluk içerisindedir. Sol üreter ise inen kolon ve sigmoid kolon ve mezolarıyla anteriorda yakın komşuluk gösterir.

Üreter, pelvise iliak arterleri bifurkasyon düzeyinde çaprazlayarak girer ve mesane fundusunda sonlanırlar. Üreter, cerrahi sınıflamada abdominal ve pelvik üreter şeklinde değerlendirildiği gibi, radyolojik olarak da sakrum üst ve alt kenarına göre üst, orta ve alt üreter şeklinde de sınıflandırılabilir. Renal pelvisten sakrum üst çizgisi seviyesine kadar üst üreter, sakrum alt ve üst çizgisi arasındaki segment orta üreter, sakrum alt çizgisi ile mesane arasındaki kısım ile alt üreter olarak adlandırılır. Abdominal üreter seyri boyunca anteriorda gonadal arter, posteriorda ise genitofemoral sinir tarafından çaprazlanmaktadır. Üreter pelvise girdiğinde ise sağda genellikle eksternal iliak arterin, solda ise kommon iliak arterin önünden geçerek çapraz yapar. Üreter kemik pelvise girdiğinde pelvik duvar lateralinde devam ederek *spina ischiadica* seviyesinde anteromedial seyir izleyerek mesaneye açılır. Üreterin pelvik parçası erkeklerde duktus deferens tarafından lateralden mediale çaprazlanırken, kadınlarda ise uterin arter ile yakın komşuluk göstererek bu arter tarafından çaprazlanır.

Üreterin proksimalden distale doğru seyrinde üç fonksiyonel darlık alanı mevcuttur. Bu darlık alanları sırasıyla ÜPB, iliak arterlerin çaprazlandığı alan ve

ÜVB olarak sıralanır. Bu darlık alanları üriner sistem taşlarının üreteral geçişinde, üreterde takılma ihtimalinin yüksek olduğu yerlerdir. Bu darlık alanlarından en dar olanı ÜVB'dir. Bu alan üreteral enstrümantasyonda dilatasyon için önemli anatomik darlık alanıdır (1-3).

Üreterin arterleri renal, abdominal aortik, gonadal, hipogastrik ve vezikal arterlerden gelmektedir. Üreterin renal arterden aldığı dallar üreteral seroza altında distale kadar uzanır. Üreterin venleri ise arterlere simetrik seyreder. Lenfatik drenaj ise proksimalde böbrek, ortada lateral aortik, distalde ise internal iliak lenf nodlarına olur.

2.1.2. Embriyoloji

Metanefrik divertikül (üreterik tomurcuk), gebeliğin 4. haftasında mezonefrik kanalın kloakaya giriş yerine yakın bir lokalizasyonda dışa doğru oluşan bir divertikülle meydana gelir. Metanefrik blastem ise nefrojenik kordonun kaudal kısmından köken alır. Gestasyonel 28. gün civarında üreterik tomurcuk metanefrik blastemayı invaze ederek nefron farklılaşmasını başlatır. Üreter tomurcuğu metanefrik blastemin indüksiyonu ile bölünüp dallanarak toplayıcı kanalların, minör ve major kalikslerin, renal pelvis ve üreterlerin oluşumunu sağlar. Üreter tomurcuğunun distalinde kalan mezonefrik kanalın distal ucu mesanenin dorsal duvarına katılarak trigonun bağ dokusunu oluştururlar.

Üreter embriyolojik gelişim esnasında orta üreteral seviyede obstrüksiyon ve rekanalizasyon olaylarına maruz kalır. Bazı araştırmacılara göre obstrüksiyon etiolojisinde rekanalizasyon seviyesindeki yetersizlikler rol alsada, bu durumun yalnızca orta üreterde meydana geldiği ve bu seviyenin ÜPB'ye ulaşmadığı görülmüştür.

Üreteral gelişimde renin anjiotensin sisteminin önemi, yapılan hayvan deneyi çalışmalarında gösterilmiştir. Üreteral gelişimin erken safhasında Anjiotensin 2 (AT2) geninin daha fazla lokalize olduğu üreteral tomurcuk bölgesinin, deneysel fare

modellerinde tahrip edilmesiyle ÜPBD'nin de eşlik ettiği konjenital üreteral anomalilerin sık olduğu görülmüştür. Üreterik tomurcuk ve metanefrik blastem arasındaki indüksiyonun herhangi bir aşamasında anomali gelişmesi durumunda (metanefrik veya üreterik faktörler), üreter tomurcuğu gelişmeyerek renal hipoplazi veya renal agenezi meydana gelebilir. Aksi durumda yani indüksiyon artışı durumunda ise duplikasyon veya overproliferasyon anomalileri oluşabilir (2, 4).

2.1.3. Histolojik Yapı

Üreter, lüminal yüzeyi saran mukoza, mukozayı saran musküler tabaka ve en dışta da adventisyadan oluşmaktadır. Üreteral epitelyum değişici epitelyal hücreler (ürotelyum) olarak da adlandırılır. Ürotelyum lamina propria (LP) ile desteklenmiş olup pelviste 2-3 hücre ve üreterde ise 4-5 hücre kalınlığındadır. Epitel ince bir bazal lamina üzerine oturmuştur ve LP nisbeten dens fibröz bağ dokusundan meydana gelmiştir. LP içerisinde bulunan elastik lifler oldukça belirgindir. LP'de zaman zaman gevşek lenfatik doku izlenebilir. LP'nin dış yaprağı gevşek karakterdedir; burası bazı otörlerce submukoza olarak kabul edilir. LP'de bez yoktur.

Üreteral kontraksiyonda transvers kesitte, lümen yıldız şeklinde görülür. Bu görünüm mukozanın longitüdünel katlantılarına bağlıdır. Üreter genişlediğinde, idrar basıncına bağlı olarak katlantılar yok olur. Üreterin kas tabakası myofibrolastlardan meydana gelen demetlerden oluşur. İçte longitüdünel, dışta ise sirküler ve oblik olarak seyretmektedir. Üreterin mesaneye açılan intramural segmentinde ise bu kas tabakasından yalnızca longitüdünel tabaka yer almaktadır. Üreterin en dışında fibroelastik bağ dokusundan meydana gelen adventisya tabakası yer almaktadır. Bu tabaka pelviste böbrek kapsülü ile kaynaşır. Tunika adventisya üreterin uzunluğu boyunca çevredeki posterior abdominal duvarın bağ dokusu ile devam eder. Adventisyada üreteral kan damarları ve lenfatikler yoğun pleksuslar ve zengin sinir ağı oluştururlar.

Üreter, müskülaris propria (MP) ve LP içerisinde bulunan vasküler ve lenfatik ağlar ile birlikte zengin kan akımına sahiptir. Bazı ganglion hücreleri ile ilişkili

sinirler görülmektedir. Sinirler MP'ye otonomik sistemin motor liflerini gönderir. Duyu lifleri, MP'yi katederek epitel hücrelerinin arasına sokulur (2, 5).

2.1.4. Vasküler Yapılar

Üreteri besleyen arteryal dallar renal arter, abdominal aorta, kommon iliak arter, internal iliak arter, süperior vezikal arterden köken almaktadır. Bu dallara ek olarak erkeklerde inferior vezikal ve testiküler arter, kadınlarda ise uterin ve ovaryan arterden çıkan dallar da üreterin beslenmesine katkıda bulunmaktadır. Üreterin retroperitoneal seyri sırasında komşuluk gösterdiği bu arteryel yapılardan gelen dallara, venleri de eşlik etmektedir. Arteryal yapılar adventisya tabakasında longitudinal seyir gösterirken birbirleriyle anastomoz yaparlar. Bu seyir ve anastomozun önemi, üreterin adventisya korunarak yapılan disseksiyon esnasında üreteral beslenmenin devamının sağlanmasıdır. Birbirleriyle pleksus oluşturan üreteral lenfatikler submukoza, MP ve adventisya tabakasında yer alırlar. Üreterin lenfatik drenajı ise proksimalde lateral aortik lenf nodlarına, ortada kommon iliak ve internal iliak lenf nodlarına, distalde ise perivezikal ve hipogastrik lenf nodlarına olur (4, 6).

2.1.5. İnnervasyon

Üreterlerin preganglionik sempatik innervasyonu T10-L2 spinal segmentten sağlanır. Postganglionik lifler, aortikorenal, süperior ve inferior hipogastrik otonomik sinir pleksusları gibi değişik gangliyonlardan gelir. Parasempatik uyarı proksimal üreterde nervus vagustan, distalde ise 2-4. sakral spinal segmentlerden sağlanır. Normal üreter peristaltizmi için otonomik uyarı gerekmez. İntrensek düz kas *pacemaker* alanı renal toplayıcı sistemde minör kalikslerde lokalizedir, peristaltizm bu bölgeden başlar ve yayılır. Otonom sinir sistemi bu süreçte bazen düzenleyici rol oynayabilir ancak üreteral peristaltizmdeki kesin rolü net değildir (4).

Şiddeti oldukça yüksek olabilen kolik ağrı, akut üreteral obstrüksiyonu takiben renal pelvis ve üreteral düz kasılmasıyla ile beraber renal kapsülde gerilme ile başlar. Ağrı trasesi kostovertebral bölgeden üreter trasesi boyunca ortak innervasyon alanları nedeniyle değişik lokalizasyonlara yansıyabilir. Bunlar; üst üreter obstrüksiyonunda aynı taraf testiste (T11-12), orta üreter obstrüksiyonlarında sağda McBurney noktasında, solda bu bölgenin simetriğinde (T12-L1) hissedilebilir. Distal üreteral obstrüksiyonlarında erkeklerde skrotal, kadınlarda labial ciltte hissedilen kolik ağrıya, mesane irritasyon bulguları da eşlik edebilir (6).

Böbrek, renal pelvis ve üreterin ağrı lifleri sempatik sinirlerle seyredir. Renal kapsülde, toplayıcı sistemde ya da üreterde oluşan distansiyon ilk olarak duyarlı noziseptörler tarafından uyarılır. Ağrı sempatik sinir köklerine (T10-L2) uyan somatik alanlarda hissedilir. Ağrı ve refleks kas spazmı subkostal, iliyohipogastrik, iliyoinguinal ve genitofemoral sinirlerin innerve ettiği flank, kasık ve skrotal bölgelerde hissedilir (7) .

Pyeloüreteral kompleksin en önemli fonksiyonlarından biri idrarın tek yönlü olarak renal pelvisten mesaneye taşınmasıdır. Üreteral peristaltizm; membran potansiyelleri diğer hücrelerden düşük olma özelliğiyle bilinen, *pacemaker* adı verilen hücreler tarafından oluşturulan elektriksel aktivitenin mekanik aktiviteye dönüşmesiyle gerçekleşir. Böylelikle idrarın üreter boyunca bolus şekilde proksimalden distale transportu sağlanır (8) .

Üreteral peristaltizm esas olarak miyojenik mekanizmalarla regüle edilse de nörojenik faktörler de bu süreçte önemli rol oynar (9).

Renal pelvisin idrarla dolmasıyla artan hidrostatik basınç sayesinde idrar çökük durumdaki üretere iletilir. Üreterin en proksimalinde başlayan ve distale doğru tek yönde ilerleyen bu kontraksiyon, idrarın bolus biçimde mesaneye taşınması için üreteral duvarların birbiri üzerine çökmesini sağlamalıdır. Bu peristaltik dalga her 2-3 dakikada bir 10 saniye boyunca devam eden ve yaklaşık 3 cm/sn hızla yayılan aktivitedir. Bu peristaltik dalga idrarı 50-100 mmHg basınca karşı iletecek kapasitedir. Üreter çeperindeki sinsityum yapan DKH boyunca yayılan aksiyon potansiyeli sayesinde bu peristaltik aktivite oluşur. Üreteral longitudinal lifler

peristaltik aktiviteye katkıda bulunurken, sirküler lifler ise böbreği intralüminal üreteral basınçtan korur. Bu basınç üreterin istirahati esnasında 0-5 cmH₂O iken; dakikada 2-6 arasında değişen kontraksiyonlarla 20-80 cmH₂O seviyelerine yükselebilir. Üreterler distalde mesaneye trigonda oblik olarak girerler. İdrarın mesaneye aktarılması esnasında mesane içerisinde seyreden üreter segmenti mesane içi basıncın etkisinde olduğundan, idrarın akışı üreterden mesaneye doğru gerçekleşir ve üretere geri akış engellenir. Üreteral innervasyon olmadan da üreteral peristaltizmin gerçekleşmesi transplantasyon veya denervasyon sonrası üreteral peristaltizmin devam etmesiyle de kanıtlanabilmektedir. Ancak otonom sinir sistemi, üreteral peristaltizmde bolus hacmini ve kontraksiyon sıklığını etkileyerek modülasyon sağlamaktadır (10) (11).

Üreter, kolinerjik (parasempatik), adrenerjik (sempatik), non kolinerjik non adrenerjik komponentler içeren afferent ve efferent innervasyona sahiptir. Üreterdeki peristaltik aktivitenin şiddeti otonom sinir sistemi tarafından da regüle edilir. Parasempatik uyarı peristaltizmin sıklığını artırırken, sempatik aktivasyon sonucunda peristaltik aktivite frekansı azalır (9).

Kolinerjik ajanlar üreter peristaltizmini stimüle ederek artışa yol açarken, adrenerjik ajanlar üreter kontraksiyonunda inhibisyona yol açarlar. Hernandez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada domuz distal üreterinde muskarinik reseptörlerin, karbakol verilerek stimüle edildiği ve intravezikal üreterde kontraksiyonun arttığı gözlenmiştir (12).

Ancak insanları da içeren pek çok çalışmada sempatomimetik bir ajan olan atropinin, üreteral kontraksiyon üzerine etkisi ortaya konamamıştır. Sempatomimetik ajan olan norepinefrin, üreter kontraksiyon gücünü artırırken; sempatolitik ajan olan fentolamin, üreteral kontraksiyonları inhibe eder. Ancak β -adrenerjik agonist olan izoproterenol, üreter kontraktilesini inhibe eder. Histamin ve prostoglandinler üreteral aktiviteye katkıda bulunurken, bunların inhibitörü antihistaminikler ve indometazin üreteral kontraksiyonu azaltırlar. İndometazinin bu etkisinden dolayı renal kolikte klinik kullanımı mevcuttur. Üreteral persitalizmde ve üreterovezikal motilitenin düzenlenmesinde rol oynayan nitrik oksit sentetaz (NOS) pozitif sinir

hücreleri, özellikle distalde daha fazla olmak üzere insan üreterinde tespit edilmiştir (13).

Şahin ve arkadaşları üreterin spontan ritmik aktivitesi için hem endojen prostaglandin sentezi hem de ekstraselüller alandan hücre içine Ca^{++} iyon girişinin gerekli olduğunu göstermişlerdir (14). Buna bağlı olarak Ca^{++} kanal blokerleri ve steroidler üreteral kontraksiyonu inhibe edeceğinden, üreter taş tedavisinde kullanılmaktadır. Bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin ve α_1 adrenerjik reseptör blokörü metilürapidil, in vitro ortamda insan üreter doku örneklerinde, diklofenaka oranla özellikle distal üreterde daha büyük amplitüdümlü relaksasyon sağladığı gösterilmiştir (15).

Antibiyotiklerden ampisilinin, üreteral düz kasa direkt etki ile relaksasyona yol açtığı görülürken, tetrasiklinin üreteral peristaltizmi artırdığı gözlenmiştir. Gebeliğin 2. trimestrinde başlayan gebelik hidronefrozunda etiolojide fetus basısının yanında progesteronun üreteral düz kas gevşemesine yol açtığı düşünülmektedir. Bunun yanında östrojenin ise üreteral aktiviteyi artırdığı öne sürülse de, hem östrojen hem de progesteronun bu etkisi hayvan ve insan çalışmalarında gösterilememiştir (1, 2, 16).

Morita ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmalarda üst kalikse salin injeksiyonu sonrasında peristaltik dalgaların elektromyogram ile diğer kalikslerde ve üreterde kayıt edilerek ilerlediği görülmüştür. Üretilen idrar miktarına göre renal pelvisten üretere ilerleyen kontraksiyonların değiştiği kaydedilmiştir (17). Fazla miktarda idrar üretiminde pelvisten üretere iletilen kontraksiyon miktarının arttığı tespit edilmiştir (18, 19). Prostaglandilerin sentezi araşidonik asitten COX-1 ve COX-2 enzimi aracılığıyla olmaktadır. Bunlardan COX-1 normal fizyolojik olayların regülasyonunda rol oynarken, COX-2 enzimi ise mitogenez ve inflamasyon gibi durumlarda indüklenirler. Bu enzim inhibitörlerinin kullanımı pyeloüreteral DKH'nin *pacemaker* aktivitesini bozacağından, üreteral relaksasyona yol açabilmektedir. Prostaglandinlerin taşikininlerle birlikte ekstraselüler ortamdan hücre içine kalsiyum girişini kolaylaştırdığından *pacemaker* aktivitenin korunmasıyla otoritmisitenin devam ettiği öne sürülmüştür (20-22).

2.2.Üreteropelvik Bileşke Darlığı

2.2.1. İnsidans

ÜPBD, yenidoğanda 1: 1000-2000 oranında görülmekle birlikte; en sık yeni doğan ve çocukluk dönemi hidronefroz nedenidir. Antenatal ultrasonografi (USG) kullanımının yaygınlığı ve modern görüntüleme tekniklerinden dolayı tanısı erken ve daha sık konulmaktadır. Özellikle yeni doğan döneminde erkek çocuklarda kız çocuklara oranla 2 kat daha fazla görülür (23, 24).

Olgular %67 oranında solda görülmekle birlikte %10-40 arasında her iki tarafta görülebilir. Ancak klinik pratikte hastaların %5'inden azında bilateral darlık onarımı gerekmektedir (25).

Erken dönemde tanısı konan vakalarla birlikte pediatrik ÜPBD tedavisinin yönetimi önem kazanmıştır.

2.2.2. Etiyoloji

İntrinsik Anomaliler

Embriyolojik gelişimde ÜPB, gestasyonel 5. haftada şekillenir. 10-12. gestasyonel haftalarda üreter tomurcuğunun başlangıç tubuler lümeni rekanalize olur ve ÜPB ise en son rekanalize olur (26) .

Değişik büyüme faktörlerinin ÜPB embriyolojisini regüle ettiği düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda ÜPBD patogeneğinde, azalmış sinaptik veziküllerin eşlik ettiği düzensiz innervasyonun etkili olduğu düşünülmüştür. Bu durum, rezeke edilen ÜPB'lerde, protein gen ürünü 9.5 (PGP) (nöronal işaretleyici), sinaptofizin (sinaptik vezikül işaretleyici), S100 protein (sinir destek hücre işaretleyicisi) ve sinir büyüme faktörü reseptör sayılarının azalmasıyla açıklanabilir.

İyi bilinen bir büyüme faktörü olan *transforming growth factor* (TGF), obstrükte renal pelvisteki anormal mükülarizasyondan sorumlu olabilir (27). Bir başka dikkat çeken teori ise, kaslar tabakadaki devamsızlığın koordine myofibroblast kontraksiyonunun devamı ve iletiminde sorun yaratmasına sekonder gelişen darlık teorisi. Bu düz kas liflerinin elektron mikroskopisinde atrofi veya hipertrofi bulgularına ek olarak kas dokusunun yerine yaygın kollajen depolanması ve sinir sonlanmalarının azalması bulguları tespit edilmiştir (28) (29). İntrensek nedenler olarak ayrıca valvular mukozal kıvrımlar, persistan fetal kıvrımlar ve üst üreteral polipler de düşünülmektedir.

Bir çalışmada ÜPBD’de, DKH ve sinir hücreleri arasında nörotransmisyonu düzenleyen İCH’nin değişken ekspresyonu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak ÜPBD, ÜPB boyunca peristaltik dalgaların aktarımındaki eksikliğe neden olarak idrarın üretere geçişinde yavaşlamaya neden olmaktadır (30).

Ekstrinsik Anomaliler

Üreterik bandlar, kinkler ve aberran damar basısına bağlı sekonder obstrüksiyonlar, ÜPBD’nin en sık ekstrinsik nedenleridir. ÜPBD’li olguların, %40’ında aberran, aksesuar ya da erken dallanan bir alt pol arteri üretere bası yapması sonucunda mekanik obstrüksiyona neden olur. Buna bağlı olarak intrapelvik idrar miktarında ve hidrostatik basınç artışına bağlı olarak ÜPB açılanması artarak daha fazla direnç ve kinkleşmeye neden olmaktadır (31). Bu yüksek açılanmaya çevre dokudaki inflamasyon da eşlik edebilir. Aberran damar çaprazlarını içeren vakalarda yapılan incelemede %65 oranında pelvis ön yüzünde, %6 oranında da pelvis arka yüzünde damar basısı izlenmiştir. Bu durum ÜPBD’nin endoskopik tedavisinde insizyon güvenliği açısından önemlidir (32).

Ekstresek nedenlere bağlı ÜPBD vakaları, çocukluk döneminde aralıklı abdominal veya flank ağrı ile prezente olabilir. Bu anomalilere %5 sıklıkla ünilateral renal agenezi, atnalı böbrek, pelvik böbrek, duplike sistem ve diğer rotasyonel anomaliler eşlik edebilir (33, 34). Üreterin renal pelvise yüksek insersiyonu, primer

etiyojiden ziyade; obstrüksiyona sonucu pelvis dilatasyonuna sekonder, ÜPB yüksek açılanmanın sonucu geliştiği sanılmaktadır.

Sekonder Nedenler

ÜPBD'ye neden olan en sık sekonder durum, vakalara %10-40 oranında eşlik eden VÜR'dür. Üreterde ciddi reflüye bağlı elongasyon ve tortüozite durumunda ÜPB'de kinkleşme ve dejenerasyon eşlik edebilir. Bu durumlarda reflüden önce sekonder gelişen obstrüksiyonun tedavi edilmesi gerekmektedir.

2.2.3. Üreteropelvik Bileşke Darlığında Histopatoloji

Pinter ve arkadaşları, ÜPBD kesitlerini histopatolojik görüntülerine göre derecelendirerek 5 farklı gruba ayırmıştır.

1.Grup: Normal ÜPB

2.Grup: ÜPB lümeni parsiyel komprese durumdadır. Sirküler ve longitudinal kas lifleri rahatlıkla seçilebilmektedir. Proksimalde hafif musküler hipertrofiye, kısmi kollajen birikimi eşlik etmektedir.

3.Grup: ÜPB lümeni daralmış ve komprese olmuştur. Longitudinal ve sirküler kas lifleri rahatlıkla fark edilmektedir. Böbrek pelvisi ve ÜPB proksimalinde kas hipertrofisi belirginken, submukozada ise kollajen birikimi mevcuttur.

4.Grup: ÜPB duvarında aşırı kalınlaşma ve buna bağlı lümen daralmıştır. Düz kas atrofisinin yanında kollajen birikimi belirgindir. ÜPB'ye komşu pelvis duvarında düz kas hipertrofisi vardır.

5.Grup: Fonksiyonel lümeni olmayan ve duvarı aşırı derecede kalınlaşmış ÜPB mevcuttur. ÜPB duvarını infiltre eden kollajen depozitleri arasında komprese düz

kaslar seçilmektedir. ÜPB proksimalindeki renal pelvis duvarı, düz kas hipertrofisi nedeniyle kalınlaşmıştır (35).

2.2.4. Semptomatoloji

İntrauterin 16-18. haftalardan itibaren fetal böbrekler USG ile değerlendirilebilir. Günümüzde yaygın kullanılan antenatal USG'nin, fetal böbreklerin değerlendirilmesi için hassas dönem olan intrauterin 28. haftadan itibaren antenatal hidronefroz tanısı rahatlıkla konabilmektedir. Yenidoğanlar genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olan yenidoğanlarda emme güçlüğü, huzursuzluk gibi nonspesifik semptomlar görülebilir.

Antenatal hidronefroz nedeniyle etkilenen yenidoğanların çocukluk dönemlerinde %30 oranında enfeksiyona rastlanabilir. Daha fazla etkilenen infantlarda beslenme güçlüğü, gelişme geriliği, hematüri, ağrı ya da ürosepsis görülebilir. Antenatal hidronefrozlu olguların yaklaşık yarısı spontan rezolüsyona uğradığından; prenatal USG'nin sık kullanılmasıyla artan tanı oranları nedeniyle, gereksiz takip ve tedavi seçenekleri ortaya çıkabilmektedir. Çocukluk döneminde ise aralıklı flank ya da abdominal ağrıya beraber bulantı kusma da görülebilir. Asemptomatik olgular, üriner enfeksiyon nedeniyle tetkik edilirken, ÜPBD tanısı alabilir. Bu bulgulara ek olarak vakaların %25'inde hematüri, ileri derecede hidronefrotik böbreğin travmasına bağlı bulgular, üriner sistem taşları ve nadiren de hipertansiyona da rastlanabilir (36) (37).

2.2.5. Tanı Yöntemleri

Günümüzde antenatal USG ile çoğu ÜPBD tanısı konulmaktadır. USG, hidronefroz değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir.

Yenidoğanın ilk iki gününde geçici dehidratasyona bağlı oligüri görülebileceğinden, postnatal USG değerlendirilmesi 3. güne ertelenmesi uygun olabilir (36). Postnatal USG değerlendirmede, postnatal ilk 3 ayda renal pyramislerin matürasyonu tamamlanmadığından, sonolusent görünümünden dolayı yanlış kaliektazi görünümü değerlendirilebilir. Prenatal ve postnatal USG değerlendirilmesinde hidronefroz tayininde %98'in üzerinde doğruluk payı vardır. USG incelemenin dezavantajı, değerlendirmeyi yapan kişiye bağımlı olmasıdır. Ancak USG, dilatasyona sebep olan obstrüksiyonun lokalizasyonunu değerlendirmede ve dilatasyonun obstrüktif veya nonobstrüktif ayrımında yetersiz kalabilir. Büyük ekstrarenal pelvis, peripelvik kist, nonobstrüktif hidronefroz ve VÜR olan olgularda yanlış pozitif ÜPBD bulguları elde edilebilir.

USG ile renal pelvis ön-arka çap değerlendirilmesi obstrüksiyon ile ilişkilendirilebilir (38, 39). Antenatal değerlendirmede, ön-arka çap 10 mm'nin üzerinde saptanırsa ÜPBD açısından anlamlı kabul edilmektedir. Postnatal 3. aydaki USG'de, ön-arka çap 12mm'nin üzerinde olan vakalarda diüretikli renal sintigrafik değerlendirme yapılmalıdır. Yine bu dönemde ölçülen değer, 21 mm'nin üzerinde olan vakalarda %75 'i cerrahi girişim gerektirmektedir.

Doppler USG incelemede, böbrekte rezistif indeksin artması ($RI > 0,7$) obstrüksiyon lehinedir (40). USG'nin belli başlı avantajları; kolay uygulanır olması, hastanın çok iyi tolere edebilmesi, noninvaziv olması, iyonizan radyasyon kullanılmaması, oldukça ucuz olması ve hemen her yerde uygulanabilmesidir. Dezavantajları sinyal gürültü eşiğinin oldukça düşük olması, doku spesifitesinin olmaması, kontrast sağlayan bir ortamın bulunmaması, görüş alanının darlığı ve operatörün becerisi ve hastanın beden yapısına bağımlılığıdır.

Yenidoğanlarda %13-42 oranında VÜR bildirildiğinden, postnatal USG'de hidronefroz saptanan hastalarda reflüyü ekarte etmek için konvansiyonel veya radyonüklidli voiding sistoüetrogram (VSÜG) yapılmalıdır (41). İntravenöz pyelografi (İVP), pelvikalisiyel sistemde dilatasyon, künt sonlanan ÜPB ve kontrast maddenin geç eksresyonu bulgularıyla ÜPBD tanısında kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemidir. Ancak iyonizan radyasyon maruziyeti, kontrast madde kullanımı gerektirmesi nedeniyle sık tercih edilmemektedir.

Son yıllarda kullanımı sıklaşan manyetik rezonans (MR) ürografi, fonksiyonel ve anatomik detayları ortaya koymada oldukça başarılı iyonizan radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemi olarak, İVP'nin yerini almıştır. MR ürografi; anatomi, üriner atılım ve renal perfüzyon değerlendirilmesiyle benzersiz bir tetkiktir. MR ürografinin dezavantajları ise pahalı olması, yaygın olmaması ve küçük yaştaki hastalarda anestezi gerektirmesi olarak sıralanabilir.

Ekstresek ÜPBD'de çaprazlayan aberran damar varlığının değerlendirilmesinde, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve BT anjiyografik inceleme yapılabilir. Prenatal dönemde USG ile tespit edilen pelvikalisiyel dilatasyonların muhtemelen %32-50'si ÜPBD'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (42).

ÜPBD tanısında altın standart tanı, pelvik basıncın direkt olarak ölçüldüğü Whitaker testi ile konulur. Ancak Whitaker testinin uygulama zorluğu, invaziv olması, vakaların bir kısmında şüpheli sonuçlar vermesi ve renal fonksiyonları değerlendirememesi gibi nedenlerden ötürü rutinde kullanılmamaktadır (43).

Günümüzde diüretikli dinamik böbrek sintigrafisi, obstrüksiyon varlığının değerlendirilmesinde ve takibinde en sık tercih edilen noninvaziv yöntemdir. MAG3 (merkaptasetiltriğlisin), tübüler sekresyonla atıldığından ekstraksiyon oranı glomerüler filtrasyona uğrayan DTPA'ya (diethylenetriamine pentaacetic acid) oranla daha yüksektir. Bu nedenle son yıllarda çocukluk çağındaki obstrüktif böbreklerin fonksiyonel incelemesinde pek çok merkezde ^{99m}Tc-MAG3 tercih edilmektedir. Diüretikli sintigrafik değerlendirme antenatal hidronefroz olgularında renal fonksiyonlar ve obstrüksiyon tayini için en sık kullanılan radyonüklid böbrek taramasıdır. Diüretik injeksiyonu sonrası radyoizotopun %50'sinin ekskrete olması için gereken süre $t_{1/2}$ olarak ifade edilir. $T_{1/2}$ 'nin 10 dakika'nın altında olduğu değerler, obstrüksiyon açısından düşük olasılıklı, 10-20 dakika arası şüpheli ve 20 dakikanın üzerinde olduğunda anlamlıdır. Ancak obstrüksiyon değerlendirilmesinde bölünmüş renal fonksiyon ölçümleri de göz önüne alınmalıdır. Bölünmüş renal fonksiyon değeri %40'dan düşükse obstrüksiyon açısından anlamlı kabul edilir. Takip süresinde renal fonksiyonlarda %10'dan fazla kayıp olması ve tek taraflı hidronefrozlu olgularda bölünmüş renal fonksiyonun %30-40'ın altında olduğu durumlarda da cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

2.2.6. Üriner Sistem Biyokimyasal Belirteçler

Tübüler lümeden fagositoz ve lizozomal sindirimle reabsorbe edilen β -2 mikroglobulin, proksimal tubül bütünlüğü bozulduğunda idrar konsantrasyonları artar (44). Üriner obstrüksiyona bağlı tübüler patolojilerde idrar konstantrasyonu yükselen β -2 mikroglobulinin fonksiyonel obstrüksiyon belirlenmesi ve tedavisinde idrardaki seviyesi takip edilebilir (45).

İdrar β -2 mikroglobulin seviyesi obstrüksiyonun yanında, immatür nefron yapısındaki yenidoğanlarda renal patoloji olmadan da yüksek olabilir.

N-asetil β d-glukozaminidaz (NAG), çocuklarda çeşitli renal hastalıklarda idrarda saptanan bir lizozomal enzimdir. Fareler üzerinde yapılan deneysel parsiyel üreteral obstrüksiyonda idrar NAG düzeyi, obstrüksiyonu takip eden 2 hafta içerisinde yükselirken; obstrüksiyonun giderilmesinin ardından idrar düzeyinin tekrar normal seviyeye geldiği saptanmıştır. Pyeloplasti operasyonu yapılan hastalarda operasyon sırasında renal pelvisteki idrar NAG düzeyi, kontrol grubundaki mesane idrar düzeyine göre 7 kat yüksek saptanmıştır. Cerrahi sonrası ÜPBD olgularında NAG düzeyinin 6. haftadan itibaren normale gerilediği görülmüştür (46).

İdrarda epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF) ve platelet derived growth factor (PDGF) düzeylerinin incelenmesi gelecekte üriner obstrüksiyonu değerlendirmede yardımcı parametreler olarak değerlendirilebilir.

2.2.7. Tedavi ve İzlem

ÜPBD'nin takibinde; diüretikli renal sintigrafide $t_{1/2}$ 20 dakikanın üzerinde olduğunda, bölünmüş böbrek fonksiyonunun %40'ın altında olduğunda, ardışık sintigrafilerde %10'un üzerinde renal fonksiyon kaybında, kompensatريف hipertrofidan bağımsız renal parankim kalınlığında incelme saptandığında, SFU'ya

göre grade 3-4 hidronefroz varlığında ve renal pelvis ön-arka çapta artış olduğunda cerrahi düzeltme endikasyonu mevcuttur (47). Aynı zamanda ağrı, hipertansiyon, hematüri, sekonder renal kalkül oluşumu ve tekrarlayan üriner infeksiyonlar da cerrahi düzeltme endikasyonları arasında yer alır.

Cerrahi düzeltme operasyonları açık, laparoskopik, robot yardımcı laparoskopik ve endoskopik yöntemlerle yapılır. Flep tip, insizyonel-intube tip ve dismembered tip pyeloplasti açık cerrahi yaklaşımlardır. İlk defa 1949 yılında tarif edilen ve günümüzde altın standart yaklaşım olan Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti, en sık kullanılan açık cerrahi yöntemdir. Dismembered pyeloplasti; anormal damarların korunmasını da içeren geniş uygulanabilirliği, patolojik ÜPB'nin eksizyonu ve uygun repozisyonu ve başarılı redüksiyon pyeloplasti özelliklerinden dolayı genel kabul görmüş bir tekniktir. Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti operasyonunun başarısı, %93-%100 arasında değerlendirilmektedir (37).

Endoürolojik cerrahide, perkütan endopyelotomi, koterli balon endopyelotomi, üreteroskopik endopyelotomi veya laparoskopik pyeloplasti teknikleri kullanılabilir (48). ÜPB tamirinin başarı oranları; açık girişim için %92-98, laparoskopik pyeloplasti için %92-100 ve retrograd veya antegrad endopyelotomi için %70-92 arasında değişmektedir. Girişimin başarılı sayılacağı tüm ameliyatlarda; huni şeklinde, yeterli kalibrede su sızdırmaz ve gerilimsiz bir ÜPB anastomozu elde edilmelidir.

Genel olarak yeni doğan ve erken çocukluk dönemi, endoürolojik girişimler için uygun değildir. Bu durumun nedenleri arasında küçük enstrümantasyon ve dar çalışma alanından kaynaklanan teknik zorluklar, floroskopi kullanımı gerekliliği ve açık, laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik onarım ile daha başarılı sonuçların varlığı sayılabilir (2).

Cerrahi onarım yöntemi ne olursa olsun peroperatif *double j* stent kullanımı ve postop 6. haftada çekilmesi, genel yaklaşım da olsa, bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur. ÜPBD tanısıyla opere edilen hastaların, postop izlem protokollerinde farklı merkezlerde ufak farklılıklar olsa da genel eğilim postop 6. haftada USG, 3. ayda diüretikli renal sintigrafi yapılması yönündedir. Eğer sintigrafik incelemede obstrüksiyon

yoksa 1. ve 2. yıllarda kontrol sintigrafik ve USG incelemelerle izlem önerilmektedir. Ameliyat sonrası 2. yıldaki USG'den sonra yılda bir USG yapılması gerektiği, obstrüksiyon yoksa sintigrafik incelemenin gerekli olmadığı vurgulanmaktadır (49).

2.3. Üreterde “*Pacemaker*” Potansiyelleri ve Aktivitesi

Pacemaker hücreler, spontan elektriksel aktivite gösteren hücreler olarak bilinir. Bu hücreler istirahat halindeki membran potansiyellerinin, diğer hücrelerden daha az negatif olmasıyla ayrılır. Bu hücreler stabil kalmaktan çok yavaş depolarizasyon gösterirler (50).

Yapılan çalışmalarda üriner sistemin proksimalinde *pacemaker* özelliği gösteren hücreler gösterilmiştir.

Dixon ve Gosling, insanlarda minör kaliks ve renal parankim arasında yer alan atipik DKH tanımlamışlardır. Bu hücreler minör kalikslerin forniksini saran bir kas tabakasını oluştururlar. Longitudinal yapıdaki bu hücreler; minör, majör kaliks ve renal pelvis kas tabakasının iç yüzeyini oluştururlar. Tipik DKH ile yakın ilişki içinde olan bu hücreler, ÜPB'nin distaline kadar uzanmaktadırlar. Bu atipik hücreler *pacemaker* hücreler olarak görev alır (51).

Üriner sistem peristaltik aktivitesi, idrarın minör kalikslerden mesaneye kadar geri akım ve basınçsız bir şekilde taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Üriner toplayıcı sistemin proksimalinde yer alan *pacemaker* hücrelerin elektriksel aktivitesi sonucu peristaltizm başlar. Oluşan bu elektriksel aktivite, hücreler arasında iletilerek idrarı proksimalden distale tek yönlü iletecek üreter kontraksiyonlarını oluşturur. Toplanan idrarın tek yönlü iletimi üreteral cidar bütünlüğünü gerektirecek aktif ve pasif mekanizmalar ile meydana gelir (52). Pyeloüreterik otoritmisitenin, üst üriner sistemin proksimal alanlarında yerleşimli özel elektriksel aktiviteye sahip hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Son 35 yıllık araştırmalarda bu hücrelerin, kardiyak sinoatrial hücrelerle morfolojik ve elektriksel benzerliklere sahip atipik DKH'ler olduğu düşünülmüştür. Proksimal kalisyel alanlarda yerleşimli bu

atipik DKH'lerin sayısı, renal forniksten uzaklaştıkça azalmakla birlikte üreterde bu hücrelerin varlığı gösterilememiştir. Ancak domuz ve insanlarda renal pelvisten bağlantısı kesilen üreterin in vitro ortamda peristaltizm gösterdiği ve üreter cerrahilerinden sonra in vivo ortamda da peristaltizmine devam ettiği bilinmektedir (9, 53). Lang ve arkadaşları, kobay böbrek pelvis proksimalinde *pacemaker* aktivite gösteren İCH benzeri fibroblast hücreleri tanımlamıştır (8).

Morita ve meslektaşları, unikaliksiyel toplayıcı sistemin proksimalinde izole edilen bu hücrelerde hücre dışı elektrodlarla, spontan yavaş gelişen depolarizasyonlar gösterildi. Multikaliksiyel domuz böbreğinde majör ve minör kaliks bileşkelerinde ekstraselüler elektrodlar kullanılarak, düşük voltaj potansiyelleri kaydederek kalikslerin herbirinde farklı kontraksiyon ritimleri olduğunu kaydetti (52).

İCH, başlangıçta gastrointestinal sistemde keşfedilmiş olup, yavaş dalga potansiyelleri oluşturarak peristaltik aktivitenin koordinasyon ve iletiminden sorumlu olduğu düşünülmüştür (54). İCH'lerde bir tirozin kinaz olan c kit (CD117) ekspresyonunun keşfi önemli bir gelişmedir. C-kit büyüme faktörü ve protoonkogen özelliği olan bir membran reseptör proteinidir. Bu proteinin hücre içi tirozin kinaz aktivitesi gösteren komponentiyle hücre dışı ligand bağlanan komponentler içermektedir. Hirschprung, kronik intestinal psödoobstrüksiyon ve yavaş geçişli konstipasyon gibi çeşitli gastrointerstinal sistem hastalıklarında İCH yoğunluğu ve dağılımında değişiklikler saptanmıştır (55). İCH, çevre DKH ve birbirleriyle '*gap junction*' ağıyla bağlı olarak, kesintisiz hızlı sinyal iletimi sağlayan nöronal bir yapı oluşturur (56).

Connexin proteinler; '*gap junction*' yapılarında yer alarak bu hücreler arası ağda elektriksel impulsların iletilmesinde önemli rol oynar (57). Bu nedenle connexin protein yapılarında eksiklik ya da kayıp durumunda bu elektriksel impulsların iletimi bozulur. Üriner toplayıcı sistemde, proksimalden kaynaklanan primer *pacemaker* hücrelerin yanında, tüm üreter duvarında bulunan primer *pacemaker* aktivitenin kontrolünde, latent *pacemaker* hücreler de yer alır.

Köpek üreteri ÜPB'den kesildiğinde; ÜVB'den de primer peristaltizmin aksi yönünde daha düşük frekansta peristaltizm saptanmıştır. Orta üreter seviyesinde

kesildiğinde ise proksimaldeki peristaltizm etkilenmezken; distalde yine düşük frekansta antiperistaltik aktivite gözlenmiştir. ÜVB bileşmeden kesildiğinde ise proksimaldeki primer peristaltizmin etkilenmediği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda pyeloüreteral komplekste sinirsel yapıların dağılımının homojen olmadığı görülmüştür. Akson sonlanmalarının çoğunluğunun mukozada olduğu, renal pelvisteki düz kasların üreterden daha fazla innervasyona sahip olduğu gösterilmiştir (58, 59).

Kobay pyeloüreteral bileşkesinde, birbiriyle ilişkili devamlılık gösteren, biri submukozada diğeri musküler tabakada yer alan iki sinirsel ağ tespit edilmiştir (60). İnsan üreterinde ise üst üreterdeki innervasyon yoğunluğunun distale doğru giderek azaldığı tespit edilmiştir (61). Peristaltizm elektriksel işlev sonucu oluşan mekanik bir aktivitedir.

İdrarın renal papilladan boşaltılmasını sağlayan koordine kaliksiyel kontraksiyonlar ile böbrek parankimi idrarın oluşturduğu basınçtan korunmuş olur. Normal fizyolojide kalikslerde dakikada ortalama 6 *pacemaker* kontraksiyonu görülür. Normal idrar akımında kalikslerden kaynaklanan *pacemaker* aktiviteler, renal pelvis ya da ÜPB’de kesintiye uğratılırken; idrar miktarının arttığı durumlarda üreter kontraksiyonları da kaliksiyel *pacemaker* aktiviteyle eş zamanlı olur. Yine idrar miktarının azaldığı durumlarda ise kaliksiyel kontraksiyonlar daha fazla bloke edilerek üreter kontraksiyonları daha da azalır (51, 52). Üreterdeki elektriksel iletim hızı 2-6 cm/sn olmakla birlikte bu hız; ortam ısısı, üreteral basınç ve uyarılar arasındaki süreye bağlı olarak değişiklik gösterir. Dinlenme esnasındaki üreter içi basınç 0-5 cmH₂O iken kontraksiyonlar esnasında bu basınç 20-80 cmH₂O arasında değişir. Üreterdeki elektriksel aktivitede parsiyel ileti bloğu görülmesi kalp kasındaki Wenkebach fenomeni ile benzerlik gösterir (52).

2.4. İnterstisyel Cajal Hücreleri

2.4.1.Tarihçesi

İCH, ilk kez 1893 yılında barsakta primitif nöron olarak tanımlanmış sonrasında 1911 yılında İspanyol nöro-histolog Ramon y. Cajal tarafından tariflenmiştir (62). Ramon y. Cajal yaptığı çalışmasında kendi adıyla anılan bu hücreleri, periferik sinirlerle innerve edilen organların motor nöron sonlanmalarında sinir hücresi benzeri hücreler şeklinde tanımlamıştır (62). Thuneberg bu hipotezi bu hücrelerin kalptekine benzer şekilde barsaklarda *pacemaker* aktivite gösterdiğini öne sürerek geliştirmiştir. Bu hücrelerin DKH ile *'gap junction'* kurarak bu görevi gördüğü düşünülmüştür (63). İCH, intestinal peristaltik aktivitenin ritmik kontraksiyonlarından sorumlu, sempatik sinir uçlarının sonlanmaları olarak tarif edilmiştir. Bu hücrelerin, özefagustan anüse kadar gastrointestinal sistemde yavaş dalga oluşması ve/veya yayılmasında görevli *pacemaker* hücreler oldukları düşünülmüştür.

İCH'nin varlığı ve fonksiyonu, farklı türde ve farklı organlarda yapılan pek çok çalışmada araştırılmıştır. Cajal hücreleriyle ilgili araştırmalar daha çok gastrointestinal sistemde yapılmış olup bu hücrelerin yavaş dalga oluşumu ve/veya yayılmasında görevli *pacemaker* hücreler olduğu düşünülmüştür.

Sinir sonlanmalarıyla yakın ilişkide olan ve spesifik kas tabakalarında yer alan bu hücrelerin gastrointestinal sistem nörotransmisyonunda rol aldığı düşünülmüştür (64). Hirschprung, kronik intestinal psödoobstrüksiyon ve yavaş geçişli konstipasyon gibi çeşitli gastrointerstinal sistem hastalıklarında İCH yoğunluğu ve dağılımında değişiklikler saptanmıştır (55). Kedi özefagusu ve sıçan ince barsaklarında yapılan çalışmalarda sinir sonlanmaları ve İCH'ler arasında bağlantılar gösterilmiştir (65).

Metzer ve arkadaşları domuzlarda renal kaliks, renal pelvis, ÜPB, üreter, üreter orifisi, mesane fundus ve korpusunda İCH 'yi araştırmıştır (66). EM'deki gelişmelerle birlikte Imaizumi ve Hama muhabbet kuşlarının kursaklarında İCH varlığını değerlendirmiştir (67). İCH'lerin bir tirozin kinaz olan c kit (CD117)

ekspresyonunun keşfi önemli bir gelişmedir. C-kit, büyüme faktörü ve protoonkogen özelliği olan bir membran reseptör proteindir. Bu proteinin hücre içi tirozin kinaz aktivitesi gösteren komponentiyle, hücre dışı ligand bağlanan komponentler içermektedir. C-kit boyanan hücreler sirküler kas tabakasının yanında DKH'ye paralel şekilde gözlenir. Bu hücreler çevre mast hücrelerinden iğsi dendritik uzantılar, granüler sitoplazma ve oval nükleuslarıyla ayrılırlar. C-kit pozitif boyanan hücreler aynı zamanda mesane, üretra, prostatik stroma, vaz deferens, korpus kavernosum ve spermatogoniumlarda da rastlanmıştır (55). C-kit düzeyi, mRNA düzeyinde değerlendirilmiş olup, üreteral dokuda en yüksek oranda ÜPB'de saptanmıştır (68).

2.4.2 Embriyolojisi

İCH, başlarda nörona benzeyen yapısından dolayı nöral krest kaynaklı olduğu düşünülse de daha sonraki çalışmalarda enterik nöronlardan köken aldığı düşünülmüştür. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu interstisyel hücrelerin mezenkimal hücrelerden köken aldığı gösterilmiştir (69).

2.4.3. Yapısı

İnterstisyel hücreler, Ramon y Cajal tarafından keşfedilmeden önce ultrastrüktürel olarak Scwhann hücresi, makrofaj, nöronlar ve fibroblastlara benzerlik gösterdiğinden ayırt edilememiş ve atipik spesifik DKH sanılmıştır. Bu hücrelerin yapısal özellikleri EM incelemeleriyle daha detaylı anlaşılmıştır. Tipik olarak oval çekirdekli, uzun, yuvarlak ve yassı çıkıntıları olan iğsi veya yıldızlı bipolar yapıları göze çarpmaktadır. Bazal lamina ve kollajenden oluşan kalın kapsüler tabaka ile sarıldığı görülmüştür (70).

EM'deki gelişmelerle birlikte yapılan ayrıntılı incelemelerde bu hücrelerin intraselüler mitokondri, endoplazmik retikulum ve ara filaman farklılıklarına göre en az 3 alt tipi olduğu tespit edilmiştir. Barsak duvarı boyunca bir ağ oluşturmak için bu hücrelerin birbirleriyle yoğun *gap junction* aracılığıyla bağlantı kurdukları görülmüştür (71). Bariz bir bazal laminaları yoktur. Sitoplazmik boşluklar, golgi aparatı, düz endoplazmik retikulum, mitokondri ve membranla ilişkili yoğun bantlar diğer hücrelerden ayrılan özellikleridir. Bağ dokusu hücrelerinden ise yoğun boyanan sitoplazmaları, düzleşmiş sisternaları olan kaba endoplazmik retikulumları, mitokondrileri ve orta büyüklükteki filamanları ile ayrılır. Farklı yönlere uzanan sitoplazmik çıkıntılarda daha fazla olmak üzere bol miktarda mikrotübül, mikroflamanlar, ara filamanlar ve vimentin içerirken miyozin filamanlar bulunmamaktadır. Bu sitoplazmik çıkıntılarında nörofilaman içermemesiyle nöronlardan farklıdır. Hücre zarında çok sayıda kaveola ve invajinasyonlar mevcuttur (72) (73).

2.4.4. Saptama Yöntemleri

İCH, ilk kez metilen mavisi kullanılarak Ramon y Cajal tarafından tanımlanmıştır. Boyanmış hücrelere zarar vermeyen vital boya olan metilen mavisi, deney hayvanlarında İCH alt tiplerinin belirlenmesinde kullanılmıştır (63). Yine çinko iyodür (ZnI_2) ile sinir hücreleri ve interstisyel hücreler selektif boyanmıştır (74). EM kullanılarak lipofilik karbosiyanin boyama yöntemi ile interstisyel hücreler gösterilmiştir (75). Rodamin 123 farklı hücre tiplerinde mitokondrilerin boyanması esasına dayanır. Ward ve arkadaşları tarafından köpek kolonun submusküler pleksusunda yer alan interstisyel hücreler, bu boya kullanılarak gösterilmiştir (76).

Yapılan çalışmalarda NADH-diaforez, NOS, Manganez süperoksit dismutaz ve hem oksijenaz 2 gibi enzimatik yöntemlerle kobay gastrointestinal sisteminde İCH gösterilmiştir (77) (78, 79). İmmünolojik boyama yöntemlerinden vimentin kullanılarak köpek ve kemirgenlerin kolon ve ince barsaklarında İCH gösterilmiştir (74).

DKH ve İCH'nin elektriksel uyarı sonucu, GMP-IR'de artış olması nedeniyle siklik GMP immün boyama ile İCH gösterilmiştir (80). Maeda ve arkadaşları İCH'yi saptamada bugün en sık kullanılan c-kit İHK antikoru yöntemini ilk kez kullanmışlardır. Büyüme faktörü ve protoonkogen olan c-kit, CD117 eksternal ligand bağlayıcı komponent ve sitoplazmik tirozin kinaz aktivitesi gösteren transmembran reseptör proteindir. Bu yöntemle pozitif olarak boyanan İCH, yakın komşuluk ve iletişim gösterdiği ve c-kit negatif boyanan fibroblast ve DKH'den ayırt edilebilmektedir (81).

2.4.5. Üriner Sistem ve İnterstisyel Cajal Hücreleri

İlk kez 1999 yılında Kleem ve arkadaşları tarafından, elektrofizyolojik ve morfolojik özellikleri ortaya konarak üst üriner sistemde İCH gösterilmiştir (82). Ardından Burton ve arkadaşları sıçan, fare ve domuz vaz deferens submukozasında İCH'nin ATP bağımlı kanallarda P_2X_2 reseptörlerini göstermiş olup, semen iletimi için gerekli düz kas aktivasyonu ve ATP bağımlı mukozal sekresyon regülasyonunda bu hücrelerin rol oynadığı düşünülmüştür (83). Postmortem domuzların tüm üriner sistemlerinin incelendiği başka bir çalışmada, üriner sistem; renal kaliksler, renal pelvis, ÜPB, proksimal-orta-distal üreter, üreter orifisi, mesane fundusu, korpusu ve iç üretral orifis olarak 10 ayrı bölümde değerlendirilmiştir. Tüm sistemde farklı yapısal özelliklere sahip c-kit (CD117) reseptörü pozitif boyanan 3 tip hücre görülmüştür. Çoğunlukla MP'de lokalize olmakla birlikte submukoza ve adventisya tabakaları boyunca DKH arasında bulunan bu hücrelerin; içsi yapıda, oval nükleuslu, iki adet ince dalgalı uzantılara sahip bipolar yapıda olduğu görülmüştür. Çalışmadaki diğer hücre grupları epitelyumda bazal ve vertikal yerleşimli hücreler ve mast hücreleri olarak tanımlanmıştır. Aynı şekilde domuz ürotelyal dokusunda RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) yöntemiyle c-kit mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. C-kit mRNA düzeyinin en yüksek tespit edildiği dokular ÜPB, distal üreter, ÜVB ve mesane gövdesi olarak kaydedilmiştir (68).

Huni şeklinde kaliks veya tek papilla yapısı içeren toplayıcı sisteme sahip kobay, fare, sıçan, koyun, kedi ve köpek gibi memelilerde toplayıcı sistemin iç katmanı renal papilladan başlayıp üretere kadar uzanan ağısı yapıda kontraktıl filamanlar içeren tipik DKH oluşturur. Dış tabakada morfolojik olarak tipik DKH'den farklı, daha az sayıda atipik DKH'ler yer alır. Bu atipik hücreler renal papilladan başlayıp ÜPB'de sonlanırlar. Bu hücrelerin etrafında zengin kollajen dokusu ve akson demetleri yer alır (84). Major ve minör kalikslerin birleşerek renal pelvisi oluşturduğu çoklu papiller yapıda toplayıcı sisteme sahip insan ve domuzlardaki bu atipik DKH, minör kalikslerin kas tabakasını tek başına oluşturmakta ve majör kaliks ve renal pelvisin iç kas tabakasını oluşturmak üzere ÜPB'ye kadar renal pelvis boyunca uzanmaktadır (85).

EM ve İHK yöntemlerdeki gelişmelere paralel olarak, zamanla CD117 pozitif interstisyel hücreler, alt üriner sistem doku örneklerinde araştırılmıştır. İnsan mesanesi LP ve subürotelyum bölgesinde sinirlerle yakın ilişkide DKH ile iletişim sağlayan vimentin pozitif ve zayıf c-kit pozitif boyanan İCH gösterilmiştir. Ancak bu kobay mesanesinde LP ve detrusorda yaygın c-kit pozitif hücreler gösterilmişken, insan ve fare mesanesinde gösterilememiştir (86) (87). İğ şeklindeki c-kit pozitif hücreler DKH arasında onlara paralel yerleşimli iken, yıldız benzeri c-kit pozitif hücreler hem subürotelyum hem de detrusorda bulunmaktadır. Bu c-kit pozitif hücreler, antinöronal NOS ve PGP 9.5 gibi nöronal belirteçlerle belirlenen sinir lifleri ile yakın ilişki içindedir (88).

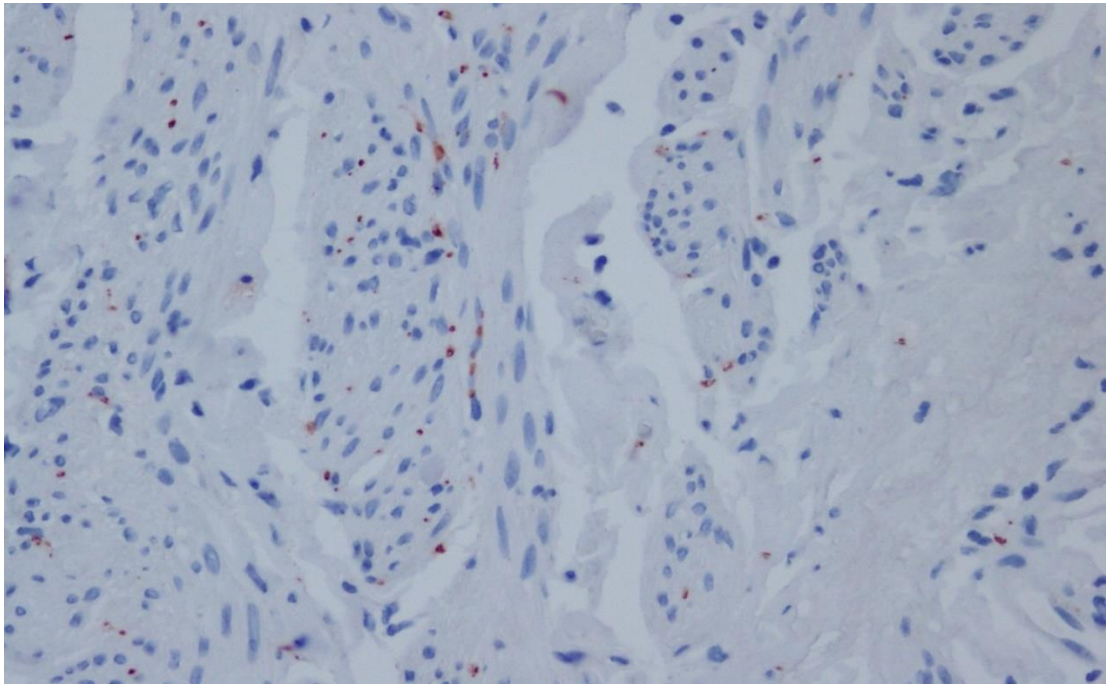
Bir başka çalışmada kobay mesanesinde düz kas liflerine paralel yerleşimli kolinerjik uyarıya yanıt olarak ya da spontan Ca^{++} dalgalarını ateşleyerek sinir hücreleri ve DKH arasında nörotransmisyonu sağlayan İCH saptanmıştır (89).

2002'de Exintaris ve arkadaşları, kobay prostat dokusunda c-kit immunreaktivite gösteren hücreleri göstermişlerdir. Bu hücrelerin prostat düz kası ve sinir lifleriyle yakın ilişkide olduğu görülmüştür. Bununla ilişkili olarak spontan elektriksel aktivitenin *pacemaker* görevini üstlendiği ve asiner hücrelerde üretilen glandüler sekresyonun prostatik kanallara ve üretraya transportunda rol aldığı düşünülmüştür (90).

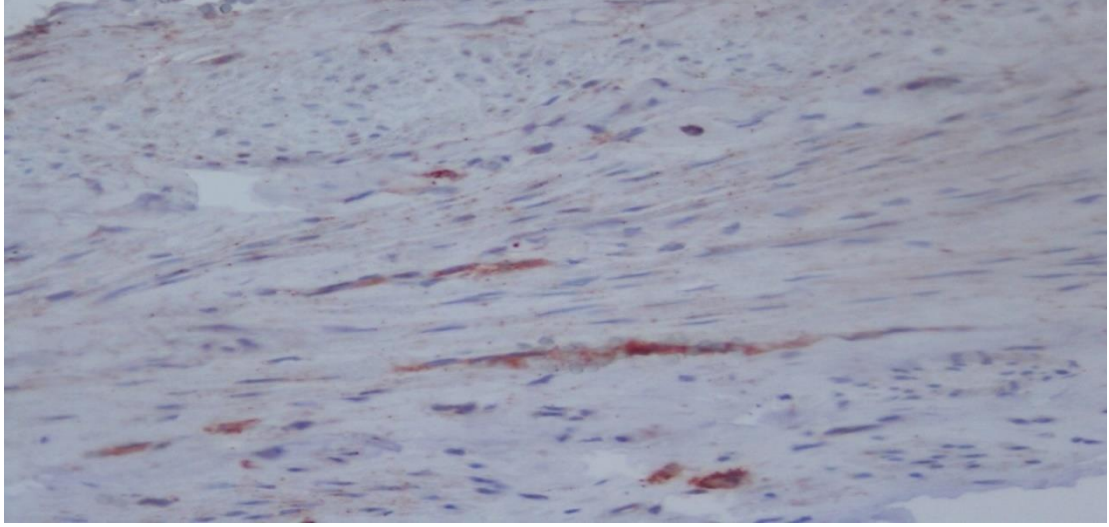
Değişik derecelerde VÜR'ü olan 32 hasta ve 8 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, intramural üreter segmentlerinde kontrol grubuna oranla c-kit pozitif boyanan hücrelerin, azalan kas dokusunun yerini alan kollajen dokusu arasında belirgin azaldığı kaydedilmiştir. Yine reflülü segmentte intralüminal üreteral bazal ve maksimal basınçlarda azalmanın, c-kit pozitif boyanan hücre sayısının azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (91).

Konjenital obstrüktif megaüreteri olan 14 olgu ve reflüye bağlı megaüreteri olan 9 olgunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, reflüye bağlı megaüreter dokusunda DKH ve c-kit pozitif interstisyel hücre dağılımının normal olduğu kaydedilmiştir (92). Primer obstrüktif megaüreteri olan 8 olgulu bir çalışmada; obstrüksiyon proksimalindeki dilate segmentlerde longitudinal ve sirküler kas tabakalarında c-kit pozitif boyanan hücre sayı ve dağılımları normalken, dar segmentlerde DKH sayısındaki azalmaya ek olarak c-kit pozitif boyanan İCH'lerin ya hiç olmadıkları ya da çok az oldukları kaydedilmiştir (93).

Bir çalışmada, insan üretrasında ürotelyum ve LP sınırında ve düz kas lifleri arasında c-kit pozitif hücrelerin varlığı belirtilmiştir (94). İCH'nin üreteral sirküler kas tabakası çevresinde yerleştiği görülmüştür (Şekil 2 ve 3).



Şekil 1. Üreter sirküler kas tabakası arasında uzantılı sitoplazması olan İCH (CD117x400).



Şekil 2. Üreter sirküler kas tabakası arasında CD117 immün pozitif İCH (CD117x400)

Tavşan üretrasının EM’de incelendiği bir çalışmada, başlıca üriner inkontinans ve tonus gelişiminden sorumlu yapısal olarak İCH’ye benzer *pacemaker* aktiviteye sahip hücreler görülmüştür. Bu hücrelerin c-kit negatif boyandığı ve barsaktaki İCH gibi elektriksel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Koyun ve sıçan üretrasında kas tabakası içinde kas lifleri yanında c-kit ve vimentin pozitif boyanan İCH görülmüş ve bu hücrelerin nitrinerjik sinir lifleriyle yakın ilişkide olduğu görülmüştür. Ancak üretranın diğer tabakalarında bu hücelere rastlanmamıştır. (95, 96).

Metzger ve arkadaşlarının üreteral dokuda yaptıkları inceleme sonucunda İCH yoğunluğunun proksimalden distale doğru gidildiğinde azaldığını öne sürmüşlerdir. (66). İnsan vaz deferensinde yapılan İHK çalışmada, doku örnekleri proksimal, orta ve distal segmentler olarak incelenmiş ve tüm segmentlerde epitel dışı alanlarda, CD117 pozitif oval nukleuslu mast hücreleri gösterilmiştir. İğsi şeklindeki interstisyel hücreler ise LP’de, daha seyrek olarak epitelyum, iç ve dış kas tabakalarında görülmüştür. Bu hücrelerin vaz deferensin katmanlarında hücreler arası nöronal iletişimi düzenlediği düşünülmüştür (97). Turunç ve arkadaşları, sıçan vaz

deferensinde obstrüksiyon sonrasındaki 1. ayda İCH yoğunluğunun artmasına karşın 3. ayda sayının azaldığını ortaya koymuşlardır (98).

Üst üriner sistemde İCH'nin üreteral peristaltizmdeki önemini kavramak adına yapılan çalışmalarda, üreteral doku örnekleri c-kit antikoru olan ve onu nötralize eden ACK45'E maruz bırakıldığında tek yönlü üreteral peristaltizmin azaldığı gözlenmiştir. Sonrasında bu doku örneklerinde büyük yapısal değişikliklerin gözlemlendiği bildirilmiştir (99).

Kuzgunbay ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada; fare üreterinde distalde oluşturulan deneysel obstrüksiyon sonrasında üst üriner sistemde İCH yoğunluğunun arttığını tespit etmişlerdir. Bu durumu ÜPBD'de İCH'nin eksikliğine bağlı olarak peristaltik aktivitenin azalmasıyla; distal üreter obstrüksiyonu sonrası ise proksimalde persitaltizmin artması sonucu İCH yoğunluğunun artmasıyla açıklamışlardır (100).

Exintaris ve arkadaşlarının kobay prostatındaki çalışmalarında, prostatik interstisyel hücreler olarak tanımlanan hücrelerin c-kit pozitif boyandığını göstermişlerdir. Bu hücrelerin DKH ve asiniler arasında yer aldıkları ve birbiriyle aksonal yapılarla iletişim ağı içinde oldukları görülmüştür. Bu interstisyel hücreler, çok sayıda kaba endoplazmik retikulum, çok sayıda mitokondri, kaveola ve inkomplet bazal membran içermesiyle miyofibroblastlardan ayırt edilebilmektedir. Yakın komşulukta olduğu DKH ve sinir demetleriyle iletişim ağı oluşturmuştur. Ayrıca CD117 pozitif boyanan bu hücrelerin *pacemaker* hücreler olabileceği ve glandüler sekresyonun asiner hücrelerden majör ve minör prostatik kanallar aracılığıyla üretraya taşınmasından sorumlu olabileceği gösterilmiştir (90).

Yine yapılan çalışmalarda insan prostatik dokusunda c-kit pozitif boyanan *pacemaker* özelliği gösteren İCH gösterilmiştir (101). Shafik ve arkadaşları erektil kavernöz cisimciklerde interstisyel hücre dağılım ve yapılarının erektil disfonksiyon üzerindeki etkileri araştırmak amacıyla değişik derecelerde erektil disfonksiyonu olan 62 hasta ile 15 olgulu kontrol grubunu karşılaştırmıştır. Kavernöz cisimlerden aldığı 3 mm'lik örneklerde İHK çalışmalarda nörojenik ve venöz erektil disfonksiyonu olan hastalarla, kontrol grubunda c-kit pozitif hücreler saptanmıştır.

Ancak c-kit pozitifliği arteriyel kaynaklı erektil disfonksiyon gösteren 15 hastanın 13'ünde doku örneklerinde c-kit pozitif hücreler saptanmıştır. Elektriksel yavaş dalga deşarjında farklılıklara neden olan interstisyel hücre dağılımındaki değişiklikler ve hücre eksikliklerinin erektil disfonksiyon patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (102).

Peyronie hastalığı nedeniyle opere olan hastaların korpus kavernozumlarından alınan örneklerin İHK boyama ile c-kit pozitif boyanan hücrelerin saptanması, bu hücre yapılarındaki değişiklik ve Peyronie hastalığı etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (103). Turunç ve arkadaşlarının, sıçan vaz deferensinde obstrüksiyon oluşturduktan 3 ay sonra yaptıkları İHK incelemede, submukoza ve MP'de İCH'nin azaldığını tespit etmişlerdir (98).

2.5. Connexin 43

Gap junction'lar, connexin adı verilen kanal proteinlerinden oluşmaktadır. 6 adet connexin protein alt birimi bir araya gelerek komşu iki hücre arasında iletişimi sağlayan '*connexon*'u oluşturmaktadır. Connexin protein alt birimi transmembran protein olup 2 adet ekstraselüler birim (exon) ve 2 adet intraselüler terminal birim (intron) içerir. Bu sitoplazmik alanlardan biri C veya N terminal ucudur. Connexin proteinler 28-60 kDa arasında ağırlığında ve ortalama 380 aminoasit uzunluğundadır. İCH'nin birbirleri ve DKH arasındaki hücresel iletişim ağını *gap junction* aracılığıyla sağladığı bilinmektedir (54). *Gap junction*, komşu hücrelerin sitoplazmaları arasında iyonlar, metabolitler, 1000 daltondan küçük moleküller, cAMP, İnozitol trifosfat, Ca^{+2} gibi ikincil mesajcıların geçişine izin veren transmembran kanallardır (104, 105).

Gap junction'a bağlı hücreler arası sinyalleşme çok hücreli organizmalarda homeostaz, morfogenez, hücre farklılaşması ve büyüme kontrolü gibi yaşamsal faaliyetlerin gerçekleştirilmesinde hayati öneme sahiptir (106).

Kemirgenlerde 14, insanlarda 8 farklı homolog connexin protein tipi tanımlanmıştır (107). Omurgalı memelilerde majör *gap junction* proteini olarak Connexin 43 (Cx 43) bilinmektedir (108). DKH'lerde hücre zarı depolarizasyon-repolarizasyon döngüsü ile kontraksiyon ve relaksasyon oluşmaktadır. Aksiyon potansiyeli oluşturan hücreleri içeren

tüm dokularda oluşan elektriksel aktivitenin komşu hücreler arasında yayılmasında bu yapılar yer alır. *Gap junction*, komşu hücreler arasında elektriksel ve metabolik aktivite etkileşimine neden olan küçük molekül ve iyon transferine izin veren hücreler arası kanallardır. Sitoplazmik alanlara uzanan bu kanallar connexin proteinlerinden oluşur.

İnsan doku örneklerindeki en önemli connexin proteini, Cx 43 olarak bildirilmiştir (106, 107). Hirschprung hastalığı olan kolonik segmentlerde yapılan İHK çalışmalarda; İCH ve kolon sirküler kas tabakası ile sirküler ve longitüdünel kas tabakaları arasındaki alanlarda Cx 43 proteini miktarında anlamlı ölçüde azalma tespit edilmiştir. Aganglionik kolon segmentindeki bu değişikliğe bağlı olarak, hücreler arası sinyal iletişiminin bozulduğu ve elektriksel aktivitenin hücreler arasında yayılması ve düzenlenmesinde eksikliğin olduğu düşünülmüştür. Miyokardiyal enfarktüs gelişen alanda İHK çalışmalarıyla *gap junction* kanal protein miktarının azaldığı gösterilmiştir (106).

2.6. S100 protein

S 100 proteinleri molekül ağırlıkları 9-13kDa arasında değişen, alfa ve beta alt üniteleri olan ve çeşitli dokularda dağılım gösteren kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir. İlk kez 1965 yılında Moore tarafından sığır beyninden izole edilmiştir. Memelilerde S100 proteini glia hücrelerinde, Schwann hücrelerinde, melanositlerde, Langerhans hücrelerinde, kondrositlerde, dendritik hücrelerde, adipositlerde, iskelet kasında, myokarda ve böbrek hücrelerinde bulunduğu çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur (109). S100 antikoru ise klinik ve deneysel olarak nöral kaynaklı hücrelerin lokalize edilmesinde kullanılan bir belirteçdir. Üreterdeki sinirsel ağı dokümanete edebileceği düşünülmektedir.

Oswald ve arkadaşları reflü üreterlerinde azalmış S100 pozitif sinir liflerinin defektif innervasyondan sorumlu olduğunu bildirmiştir (110). Wang ve ark, S100 İHK boyamada hem ÜPB’de hem de kontrol gurubunda MP’de minimal boyandığını ve yer yer hiç boyanmadığını kaydetmiştir. ÜVB darlık olgularında Uçan ve ark, ÜVB kesitlerinde İHK boyama ile S100 protein miktarında, normal ÜVB alanına oranla istatistiksel anlamlı fark bulamamıştır (111).

Kuvel ve arkadaşlarının yaptığı İHK çalışmada ÜPBD olan hastaların darlık segmentindeki MP'de S-100, darlık alanın proksimal ve distaldeki segmentine oranla azaldığı ancak adventisya dokusunda belirgin farklılık izlenmediğini kaydetmiştir. Bununla beraber darlık segmentindeki MP'de, S-100 yoğunluğunun normal gruba göre farklılık göstermediğini belirtmişlerdir.

Harish ve arkadaşlarının ÜPBD kesitleri ile yaptığı S100 İHK çalışmada, S100 yoğunluğunun darlık segmentinin distalinde de darlık alanıyla birlikte azaldığını ve distal üreterde de innervasyon bozukluğunun devam ettiğini rapor etmişlerdir (112).

Demirbilek ve arkadaşlarının ÜPB kesitlerinde yaptıkları incelemede, darlık segmenti ile normal grup arasında protein S100 ve diğer nöral filamanların ekspresyonunda değişiklik kaydetmemişlerdir (113).

2.7. Sinaptofizin

Sinaptofizin (protein p38) 38kDa ağırlığında sinir hücrelerinde presinaptik vezikül membranlarında ve adrenal medulla kromaffin hücrelerinde tanımlanmış, nörotransmisyonundan sorumlu bir glikoproteindir (114). Bu protein yapı aynı zamanda tüm pankreas endokrin hücrelerinde tespit edilmiştir (115). Wang ve arkadaşlarının ÜPBD histolojik kesitlerinde, MP'de kontrol grubuna oranla sinaptofizin pozitif boyanan sinir liflerinin azaldığını ve yer yer olmadığını tespit etmişlerdir. ÜPBD patogenezinde sinirsel yapıların etkisini araştırdığı çalışmasında, Protein gen ürünü 9.5 (PGP 9.5)'nü İHK yöntemle ÜPB'de hem darlık olan vakalarda hem de kontrol grubunda MP'de yoğun olarak göstermiştir. Bunun yanında kontrol grubuna oranla anlamlı fark saptanmadığını belirtmiştir. Ancak üreteral duvarda submukoza ve adventisya tabakasında PGP 9.5 'in daha az eksprese olduğunu kaydetmiştir (116).

Demirbilek ve arkadaşlarının normal ÜPB kesitlerinde İHK boyamada sinaptofizin varlığını gösterememişken, ÜPBD olan vakalarda tüm kesitlerde üreteral katmanlarda yoğun sinaptofizin varlığını göstermişlerdir (113). Kuvel ve arkadaşları

ÜPBD kesitlerinde İHK yöntemlerle sinaptofizin boyanmasının kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir (117).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2006- Temmuz 2013 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ÜPBD tanısı alan ve dismembered pyeloplasti operasyonu yapılan 54 hastanın ÜPB eksizyon materyalleri değerlendirmeye alındı. Preoperatif radyolojik görüntülemeler ve intraoperatif değerlendirmeler sonucunda ekstresek ÜPBD olan 13 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bunun üzerine kalan 41 hastanın patoloji piyesleri tek bir üropatolog tarafından incelendi. 11 olgu yetersiz eksizyon materyali nedeniyle çalışma dışı bırakılarak 30 olgu üzerinden değerlendirilme yapıldı. Bu hastaların ÜPB eksizyon materyalleri %10 'luk formalinde fikse edildikten sonra sirküler kas tabakası ve çevresi değerlendirilebilecek şekilde enine kesitler alınarak rutin takibe alındı. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eosin (H-E) ve Masson'un trikrom boyası ile boyanarak yeterlilik bakımından mikroskopta incelendi. Uygun kesitlere CD 117, S100 Protein, sinaptofizin ve Cx 43 antikorlarıyla İHK boyama yapıldı. CD117 monoklonal antikoru İCH'yi, S100 protein sinir kas kavşağındaki ganglion ağını, sinaptofizin üreteral duvardaki sinirsel ağı ve Cx 43 ise İCH ve DKH arasındaki *gap junction*'ları göstermek amacıyla kullanılan antikorlardı. Bunlara ek olarak darlık grubundaki olguların kesitlerine H-E boyaması yapılarak fibrozis, düz kas hipertrofisi ve kronik inflamasyon olup olmadığı incelendi.

Çalışma olgularına ek olarak Kasım 2012- Mayıs 2013 tarihleri arasında böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi operasyonu yapılan ve ÜPB'de patolojisi olmayan 10 hasta kontrol grubu olarak değerlendirmeye alındı. Yine bu grubun ÜPB'den alınan kesitlerine de CD117, Protein S100, sinaptofizin ve Cx 43 İHK boyama yapıldı. Darlık grubu ve kontrol grubu arasında hücresel parametrelerde kantitatif farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Aynı şekilde fibrozis, kronik yangı ve düz kas hipertrofisi eşlik eden olgularda nöral elemanlarda ve İCH'de anlamlı değişiklik arandı.

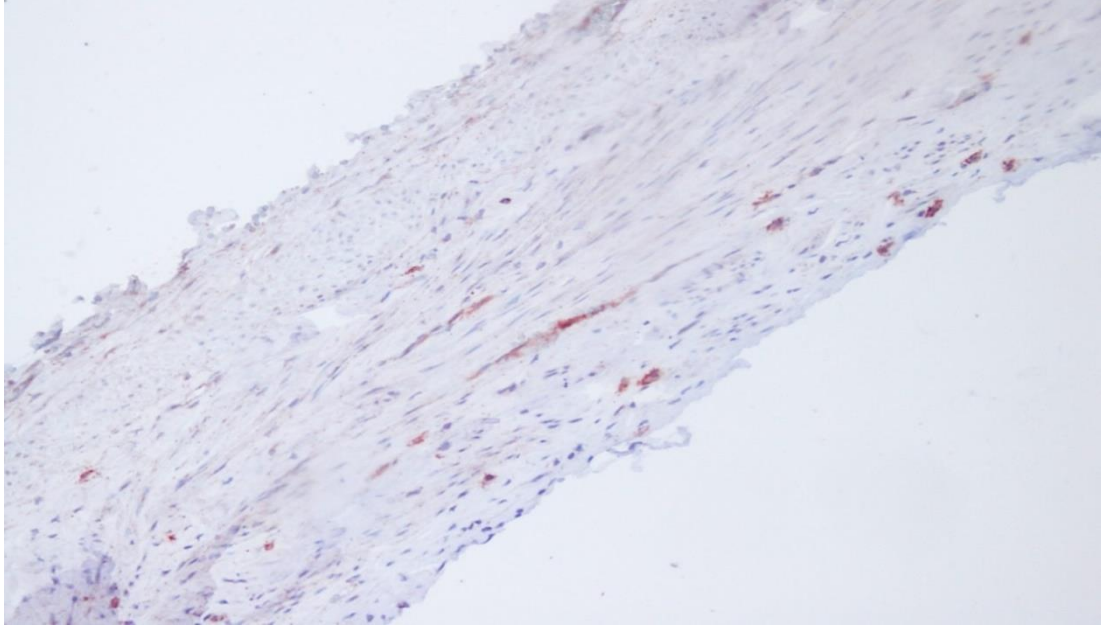
3.1. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

ÜPBD nedeniyle dismembered pyeloplasti operasyonu yapılan hastaların eksize edilen pelviüreterik bileşke örneklerinden yaklaşık 1-2 cm' lik darlık alanını içeren kesitler alındı. Alınan doku örnekleri Patoloji Anabilim dalında histolojik değerlendirme için %10 formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Ardından ototeknikon cihazında fiksasyon işlemi tamamlandı parafin blok haline getirildi. Parafine gömülü dokulardan kaplı lam üzerine alınan 5-6 mikron kalınlığında kesitler 56 °C etüvde 1 gece bekletildi. Kesilen içine alınan kesitler toplam 30 dakika bekletildi. (15+15 dk). Kesitler absolü alkolden geçirildi. 1. alkol döküldü, ikincisinde 15 dakika bekletildi. Kesitler %96'lık alkolden geçirildi. Aynı şekilde ilk alkol döküldü, ikinci alkolde 15 dk bekletildi. Musluk suyunda yıkandıktan sonra distile sudan geçirildi. Daha sonra 10 cc citrat buffer ve 90 cc distile su ile % 10 'luk Citrat Buffer Solüsyonu (CBS) hazırlandı. Lamlar mikrodalga fırına dayanıklı plastik şale içerisine yerleştirildi. Üzerine % 10'luk CBS konuldu. Ayrıca mikrodalga fırın içerisine bir kap içerisine su konularak maksimum güçte 10 dakika çalıştırıldı. Süre bitiminde fırın gücü % 50 azaltılarak (%40) 5 dakika+ 5 dakika çalıştırıldı. Süre bitiminde Şale mikrodalga fırından çıkarıldı. Soğuması için dışarıda 20 dakika bekletildi. Ardından preparatlar distile su ile yıkandı. % 3 'lük hidrojen peroksit ile peroksitaz blokajı yapıldı. Kesitler bu karışım içerisinde 20 dakika bekletildi. Kesitler tekrar distile su ile yıkandı. Kesitler *Phosphate Buffer Saline* (PBS) içerisine alındı ve 15 dakika bekletildi. Bu aşamada preparatlar pappen ile işaretlendi. Kesitler çıkarılarak immün boyama kabı içerisine alındı ve protein blokajı yapıldı. Kesitler üzerine Large Volume Ultra V blok damlatıldı ve 15 dakika bekletildi. Preparatlar üzerindeki blokajlar silkelenecek akıtıldı. Kesitler üzerine CD117/c-Kit/SCF-Receptor antikoru damlatıldı ve 90 dakika bekletildi. Preparatlar PBS içerisine alındı, çalkalandı ve döküldü. İkincisinde PBS içinde 15 dakika bekletildi. Preparatlar PBS içerisinden silkeleyerek çıkarılarak boyama kabına alındı. Kesitlerin üzerine Goat-

Ant-Polyvalent (sarı) damlatılarak 20 dakika beklendi. Preparatlar PBS içerisine alındı çalkalandı ve döküldü. İkincisinde PBS içerisnde 15 dakika bekletildi. Preparatlar PBS içerisinden silkeleyerek çıkarıldı ve boyama kabına alındı. Kesitler üzerine Streptavidin peroksidaz (kırmızı) damlatıldı ve 20 dakika bekletildi. Preparatlar tekrar PBS içerisine alındı çalkalandı ve döküldü. Preparatlar PBS içerisinden silkeleyerek çıkarılarak boyama kabına alındı. Ardından 1 AEC Cromogen+ 1 ml AEC substrat karıştırılarak hazırlanan Cromogen kesitler üzerine damlatıldı. 20 dakika bekletildi. Musluk suyu ile kesitler iyice yıkandı. Mayer hematoksilende kesitler 2 dakika boyandı. Tekrar musluk suyunda yıkandı. Kesitler amonyaklı sudan geçirildi. Musluk suyunda yıkandı. Sonrasında kesitler distile su içerisinden silkelerek çıkarıldı. Sonrasında kesitlerin kurumamasına dikkat edilerek sulu kapama malzemesi ile kapatıldı. Aynı işlemler Rabbit Anti-Human Connexin 43 (Polyclonal Antibody Clone Designaton: N/A), S100 protein Ab-1 (Clone designation: C3C.9) ve Synaptophysin (neuroendocrine marker) (Clone designation: SP11) antikorları için de uygulandı.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyamanın Işık Mikroskopuyla İncelenmesi

Antijenik yansımalar, Olympus BX51 ışık mikroskopunda 400 büyütmede 10 alanda sirküler kas tabakasının yakın komşuluğunda reaksiyon veren hücre sayısı belirlenerek gözden geçirildi. Her bir hücresel yapının immün boyanma sayısı toplamı; **0:** Yok, **1:** 1-5 hücre, **2:** 6-10 hücre, **3:** 10'dan fazla hücre olarak skorlandı. ÜPB'de mukozal inflamasyonun yoğun olduğu olgularda özellikle CD 117 ve Cx 43 antikor reaksiyonun yaygın olduğu ve İCH'yi değerlendirmenin zorlaştırdığı görüldü. Aynı şekilde CD117 ile kuvvetli reaksiyon veren mast hücrelerinden ve kısmen reaksiyon veren endotel hücrelerinden ayırt etmede güçlük yaşandığı görüldü. Bu durumda damar endotelinin yerleşim yeri ve histolojik özellikleriyle ayırt edilmesi, mast hücrelerinden farklı olarak yalnızca dendritik özellikleri belirgin olanların İCH olarak kaydedilmesi yöntemi benimsendi (**Şekil 1**).



Şekil 3. Kontrol grubuna ait olguda sirküler kas tabakası arasında dendritik uzantılarıyla belirlenen hücrelerin yanı sıra, yuvarlak granüllü sitoplazmalarıyla dağınmık mast hücreleri izlenmektedir (**CD117x200**)

3.3. İstatiksel İnceleme

Çalışma sonucunda elde edilen veriler Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Science) 21 kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi

4. BULGULAR

ÜPBD nedeniyle dismembered pyeloplasti yapılan çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik özellikleri Tablo 1 ' de özetlenmiştir.

Tablo 1.ÜPB darlık ve kontrol grubunun özellikleri

	ÜPB darlık grubu		Kontrol grubu	
Yaş	<i>Ortanca</i>	<i>Min-Maks</i>	<i>Ortanca</i>	<i>Min-Maks</i>
	7,5	0,5-61	51,5	27-78
Cinsiyet	<i>Bay</i>	<i>Bayan</i>	<i>Bay</i>	<i>Bayan</i>
	19 (63,4 %)	11 (36,6 %)	7 (70%)	3 (30%)
Taraf	<i>Sağ</i>	<i>Sol</i>	<i>Sağ</i>	<i>Sol</i>
	11 (36,6 %)	19 (63,4 %)	6 (60 %)	4 (40 %)

Darlık grubunun patolojik piyeslerinin makroskopik incelenmesinde ortalama segment uzunlukları $26,8 \pm 15,63$ mm idi. Makroskopide değerlendirmeye uygun olan preparatlarla yapılan ölçümlerde, darlık segmentinin ortalama en dar çapı $2,2 \pm 1,25$ mm idi.

ÜPBD grubunda toplam CD117, S100 protein, sinaptofizin ve Cx 43 immün pozitif boyanma ortanca sayıları sırasıyla 3 (0-18), 17 (2-50), 2,5 (0-48) ve 0 (0-6) idi. Kontrol grubunda CD117, S100 protein, sinaptofizin pozitif boyanan hücrelerin ortanca sayısı sırasıyla 7 (0-20), 11,5 (0-21) ve 0 (0-6) idi (**Tablo 2**).

ÜPB darlık grubunda CD117 pozitif boyanan hücre yoğunluğu kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı olarak az bulundu ($p < 0,005$). S100 protein ve sinaptofizin boyanan hücre yoğunluğu, kontrol grubunda ÜPB darlık grubuna oranla fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi (**Tablo 2**).

Tablo 2. ÜPB ve kontrol grubundaki kesitlerinde CD117, S100 ve sinaptofizin yoğunluğunun karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi).

	CD117			S100			Sinaptofizin		
	ortanca	min- maks	p	ortanca	min- maks	p	ortanca	min- maks	p
ÜPBD Grubu	3	0-18	0,031	17	2-50	0,221	2,5	0-48	0,123
Kontrol grubu	7	0-20		11,5	0-21		0	0-6	

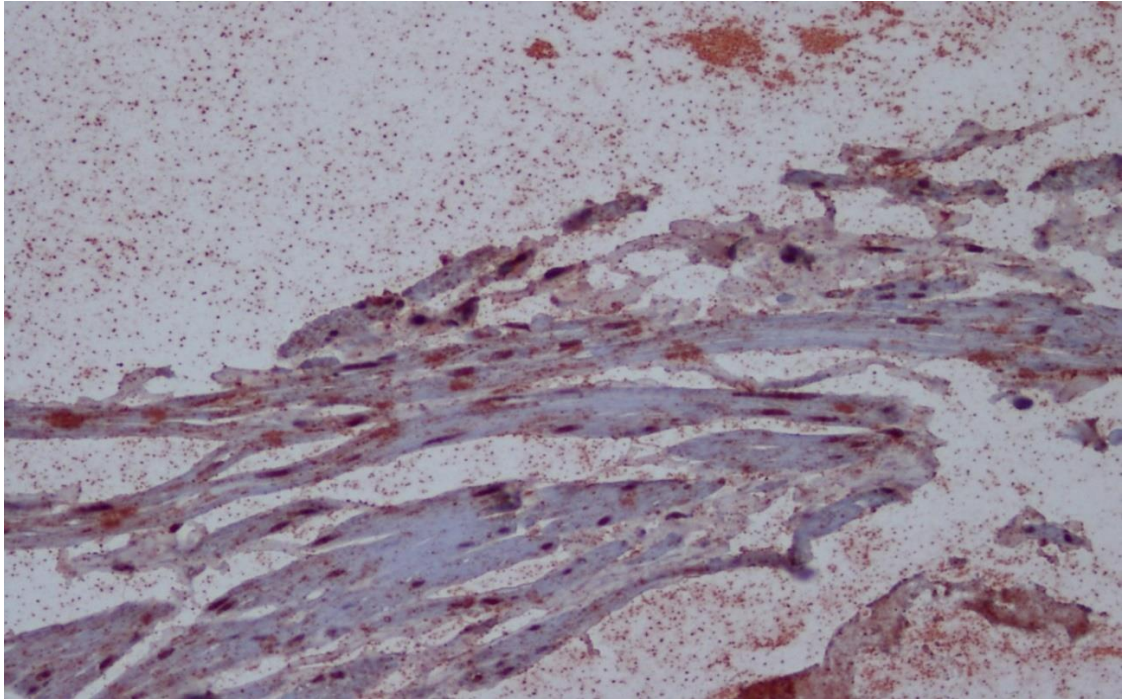
ÜPB darlık grubunda 18 yaşın altındaki hastalardaki CD117 yoğunluğu, 18 yaş üstündeki hastalara oranla istatistiksel anlamlı az bulundu ($p < 0,005$). Yine ÜPB darlık grubunda S100, sinaptofizin ve Cx 43 ortalaması 18 yaşın altındaki hastalarda, 18 yaş üstünlere göre fazlaydı ancak istatistiksel anlamlı değildi ($p > 0,05$)

(**Tablo 3**).

Tablo 3. ÜPB darlık grubunda 18 yaş altı ve üstü gruplarda CD177, S100 ve sinaptofizin yoğunluğunun karşılaştırılması (Mann-Whitney U test)

yaş	CD117			S100			Sinaptofizin		
	ortanca	min-maks	<i>p</i>	ortanca	min-maks	<i>p</i>	ortanca	min-maks	<i>p</i>
<18	3	0-11	0,03	16	2-50	0,626	2	0-48	0,302
>18	7	0-20		13	0-38		0	0-20	

Kontrol grubunda yaygın zemin boyanması nedeniyle Cx 43 immün pozitif reaksiyon değerlendirilemediğinden iki grup arasında karşılaştırma yapılamadı (Şekil 4).



Şekil 4. Cx 43 ile yaygın zemin boyanması değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (Cx 43 x 400).

Hücresel yapıların skor ortalaması sırasıyla $2\pm0,94$; $2,2\pm1,03$ ve $0,4\pm0,69$ idi. ÜPBD grubunda ise CD117, S100, sinaptofizin ve Cx 43 sırasıyla $1,1\pm,98$ $2,53\pm0,73$; $0,96\pm1,12$ ve $0,43\pm0,62$ idi. Darlık grubunda kontrol grubundan bağımsız olarak, en düşük skor ortalaması Cx 43' te iken kontrol grubunda ise sinaptofizin boyanmasında elde edildi. Kontrol grubunda en yüksek skor ortalaması $2,2\pm1,03$ ile S100 iken, benzer şekilde darlık grubunda da ortalama $2,53\pm0,73$ ile S100'de bulundu.

ÜPBD kesitlerinde hücresel yapılarının kalitatif değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular Tablo 4' de özetlenmiştir.

Tablo 4. ÜPB darlık grubundaki histopatolojik değişikliklerin karşılaştırılması

	Var	Yok
Kas hipertrofisi	26 (86,7)	4 (13,3 %)
Fibrozis	4 (13,3 %)	26 (86,7 %)
Kronik yangı	24 (80%)	6 (20 %)

5. TARTIŞMA

ÜPBD, idrarın renal pelvisten üretere iletiminde yetersizliğe neden olan konjenital bir patolojidir. Fetal böbrekteki hidronefrozun en sık sebebidir. Her ne kadar patofizyolojisi net bir şekilde ortaya konamamış olsa da, multifaktöryel bir patoloji olduğu düşünülmektedir (118).

İntrinsik ÜPBD patofizyolojisi üzerinde kesin bir görüş birliğine varılamamıştır. Pinter ve arkadaşları ÜPBD olgularının histolojik incelemesinde ayrıntılı değerlendirmeler yapmıştır. Darlık alanındaki kas dokusunda meydana gelen atrofinin yerini fibrozis sonucu oluşan kollajen depozitlerinin aldığını belirtmiştir. Her ne kadar pek çok histolojik bulgu edilmiş olsa da, ÜPB darlığında hidronefroza yol açan sebebin anatomik darlıktan ziyade fonksiyonel darlık olduğu üzerinde daha çok durulmuştur (35).

Fonksiyonel obstrüksiyon patofizyolojisi araştırıldığında, hücresel yapılardaki değişiklikleri kaydeden çalışmalar dikkati çekmektedir. Gosling ve arkadaşları, ÜPBD kesitlerinde DKH tabakasında değişiklik gözlememekle birlikte, kollajen liflerde belirgin artış olduğunu kaydetmiştir (119). Yurtçu ve arkadaşları ÜPBD kesitlerinde normal gruba oranla kas tabakası ve özellikle mukozal tabaka kalınlığında değişiklik olmadığını kaydetmişler. Ancak subepitelyal alanda kollajen birikiminde belirgin fark olduğunu gözlemiş ve fonksiyonel darlığın patogenezinde önemli rol oynadığını iddia etmişlerdir. Bu görüşle dismembered pyeloplasti esnasında dar segmentin yetersiz eksizyonu sonrası fibrozisin devam edebileceğini ve cerrahi başarı oranını düşürebileceğini iddia etmişlerdir (118). Çalışma grubumuzdaki hastaları postop cerrahi başarı açısından değerlendirmedığımızdan, az sayıda fibrozisi olan hastamızın fibrotik reaksiyondan ne ölçüde etkilendiği hakkında yorum yapamamaktayız.

Kajbafzadeh ve arkadaşları 23 ÜPB darlığı olan vaka ile 25 kontrol gurubuyla ilgili yaptığı çalışmada, darlık alanında DKH apoptozisinde artış saptamışlardır. Bu histopatolojik özelliklerin fonksiyonel darlığın en fazla olduğu kesitlerde daha

belirgin olduğuna dikkat çekmişlerdir (120). Bizim ÜPBD kesitlerimizdeki hücrel reaksiyonların kalitatif değerlendirilmesinde, olguların çoğunda düz kas hipertrofisi mevcut olmasına rağmen, fibrozisin aynı sıklıkta eşlik etmediğini gözlemledik.

Chuang ve arkadaşları deneysel üreteral ligasyonu sonrasında üreteral DKH apoptozisinin artışı sonucu fibrotik sürecin hızlandığını tespit etmişlerdir (121). Bu görüşlerin paralelinde bazı araştırmacılar, apoptozisin altında yatan asıl nedenin, defektif sinirsel gelişim ve nöropatik denervasyon olduğu sonucuna varmışlardır (122). Bu görüşler ışığında, ÜPBD olgularımızın çoğunda düz kas atrofisi ve fibrozis görülmemesi sinirsel yapılardaki yoğunlukta azalma gözlenmemesiyle açıklanabilir. Darlığı olan olgularımızın kesitlerindeki kronik inflamasyona düz kas hipertrofisinin eşlik etmesi, Zhang ve arkadaşlarının ÜPB darlık segmentlerindeki musküler hipertrofi ve inflamasyon gözlemleriyle benzerdi (123).

İdrarın renal pelvisten üretere iletiminde rol oynayan peristaltik aktivitenin düzenli bir şekilde gelişmesi için üreteral DKH'nin arasında *pacemaker* aktivite gösteren özelleşmiş hücreler olduğu gösterilmiştir. Gosling ve Dixon'un üst üriner sistem histolojik incelemelerinde bu hücrelerin atipik DKH olabileceğine değinilmiştir (124). Pyeloüreteral peristaltizm için gerekli bu *pacemaker* aktivitenin, Ramon y. Cajal tarafından barsak primitif nöronu olarak tanımlanan interstisyel hücreler tarafından meydana getirildiği düşünülmektedir. DKH'ye elektriksel iletim sonucunda senkronize bir kasılma aktivitenin oluştuğu düşünülmüştür. Yapılan ileri araştırmalar sonucunda, insan ve domuz üreterinin renal pelvisle bağlantısı kesilmesine rağmen, in vitro ortamda spontan aktivasyon ve in vivo ortamda rudimenter peristaltizm görülmesi bu hücrelerin fonksiyonlarını yeterli ölçüde göstermesi gerektiğini destekler niteliktedir. Yine böbrek nakli sonrasında ve üreteral anastomoz cerrahilerinin ardından, üreteral peristaltizmin in vivo devam etmesi de bu görüşe katkıda bulunmaktadır (125).

Üriner sistemde olduğu gibi, gastrointestinal sistemde de motiliteden sorumlu tutulan İCH'nin, Hirschprung hastalığı, yavaş geçişli konstipasyon gibi gastrointestinal motilite bozukluklarında sayılarında azalma ve dağılımlarında değişiklikler izlenmiştir. Peristaltik hareketteki bu yetersizliğin hücrel yapıdaki bu değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür (126-128). Bu bilgidan yola çıkılarak

yapılan araştırmalarda ÜPBD kesitlerinde İCH yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (30, 129). Klemm ve Lang, üreteral kas tabakası boyunca yayılım gösteren bu hücrelerin ÜPB’de, proksimalden distale gidildikçe sayısının azaldığını tespit etmişlerdir. Kobaylarda yaptıkları İHK çalışmada renal pelvis ve ÜPB’de, üreterde bulunmayan CD117 (c-kit) immün pozitif reaksiyon gösteren hücreler tespit etmişlerdir (130). Bu hücrelerin üreteral duvarda nörojenik ve miyojenik komponentler ile ilişkili özelleşmiş fonksiyonel hücreler olduğu düşünülmüştür. Bu histolojik tanımlı hücreler, üreter sirküler kas tabakasına paralel seyreden ince uzun dendritik çıkıntılara sahip yapıdadırlar. Ancak ÜPBD olgularımızda, renal pelvis ve proksimal üreter kesitlerine İHK inceleme yapılmadığından, bu hücresel elemanların organa özgü yoğunluğu hakkında değerlendirmede bulunamamaktayız.

Solari ve arkadaşları, konjenital ÜPBD olan 19 olguda CD117 (c-kit) ekspresyonu gösteren hücrelerin kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde azaldığını keşfetmişlerdir. Bu hücreleri “iki dendritik sitoplazmik uzantıları olan, az miktarda nükleoplazma içeren, büyük oval nükleuslu fuziform yapılarıyla çevredeki santral küçük nükleuslu mast hücrelerinden ayrılan hücreler” şeklinde tanımlamışlardır. Bu hücrelerin idrarın renal pelvisten üretere iletiminde rol oynayan, peristaltik aktiviteden sorumlu hücreler olduğunu öne sürmüşlerdir (30).

Koleda ve arkadaşları ise sanılanın aksine, konjenital ÜPBD olgularında İCH’lerin normal gruba oranla daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı zamanda bu yoğunluğun ilerleyen yaş ile birlikte azaldığını kaydetmişlerdir. Fonksiyonel obstrüksiyon alanında peristaltik aktiviteyi artırmak amacıyla bu hücrelerin sayılarının arttığını düşünmüşlerdir. Çalışmamızda, Koleda ve arkadaşlarının bulgularının aksine yaş ilerledikçe İCH sayısında azalma yerine artış tespit edilmiştir. Çalışma grubundaki olgularımızı çocukluk ve erişkin yaş grubu şeklinde belirlemek amacıyla 18 yaş sınırını göz önüne alarak değerlendirdik. Olguların yaş dağılımının benzer olduğu prospektif randomize araştırmalarla, İCH’lerin yaşa bağımlı değişiklikleri hakkında daha fazla fikir sahibi olabiliriz. Yine ÜPBD olgularımızdaki İCH yoğunluğunun, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak az bulunması literatürdeki pek çok araştırma sonucuyla benzer olsa da Koleda ve arkadaşlarının iddiasıyla uyumlu değildi (131).

Kuzgunbay ve arkadaşları ratlarda yaptığı deneysel çalışmada, üreter ligasyonunun ardından 14. günde obstrüksiyon proksimalinde İCH artışı kaydetmiştir. Bu artışın obstrüksiyonu yenmek için gerekli persitaltizmi oluşturmaya sekonder geliştiğini düşünmüştür. Ancak ligasyondan sonraki 60. ve 90. günlerde peristaltik aktivitelerin azalmasıyla İCH yoğunluğunun azaldığını kaydetmiştir (100). Benzer olarak Koleda ve arkadaşları obstrüksiyona sekonder olarak ÜPB kesitlerinde normale oranla İCH'lerin arttığını öne sürmüşlerdi (131). Ancak darlığa maruz kalınan değişik zamanlarda İCH yoğunluğu tekrar değerlendirilmediğinden, bu reaktif değişikliğin ne kadar sürdüğü konusunda fikir edinemeyiz. Olgularımızın obstrüksiyona maruz kalma sürelerini tespit edemediğimizden, obstrüksiyona ilk tepki olarak sayıları artan bu hücrelerdeki yoğunluk azalmasının sonuçlara etkisi hakkında yorum yapamamaktayız.

Eken 2009 yılında intrensek ÜPBD olan 35 hasta ve 7 normal olgu ile yaptığı tez çalışmasında; darlık grubunda İCH'nin kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde azaldığını kaydetmiştir (132). Bu bulgular, benzer olgu sayılarına sahip çalışmamızla uyumlu gözükmektedir. Şenol'un 19 ÜPB darlığı olan ve 12 normal grup ile yaptığı bir başka tez çalışmasında, çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde İCH yoğunluğunun, darlık alanında kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde az olduğu tespit edilmiştir (133).

Üreteral peristaltizmde İCH'ler kadar nöronal innervasyonun etkisini araştıran çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bununla ilgili sinaptofizin, S100 protein, Sinir Büyüme Faktörü, PGP 9,5 gibi yapıların sayı ve dağılımındaki değişimlerin ÜPBD patogenezindeki rolü gösterilmeye çalışılmıştır. Murakumo ve arkadaşları intrensek ÜPBD olan olgularda nöronal innervasyon göstergesi olan sinir hücreleri ve yapılarının yoğunluğunda azalma tespit etmişken, ekstrinsik ÜPBD'de bu yapılarda değişiklik kaydetmemişlerdir. Bu değişikliklerin özellikle üreteral MP'de belirgin olduğunu ve bunun DKH'de atrofiye eşlik ettiğini saptamışlardır. Buradan yola çıkarak, üreteral peristaltizmde mürsküler tabakadaki disfonksiyonu doğrudan sinirsel yapıların dağılımındaki eksiklik ve düzensizlikle ilişkilendirmişlerdir (134). Bizim çalışmamızda ise, ÜPBD olgularımızın

kesitlerindeki sinir yapılarında azalma olmamakla birlikte, düz kas atrofisi yerine düz kas hipertrofisi daha belirgindi.

Wang ve arkadaşlarının ÜPB darlığı olan 45 olgu ve 32 normal grup ile yaptıkları İHK çalışmada, darlık alanında S100 protein ve sinaptofizin pozitif boyanmasının kontrol grubuna oranla anlamlı derecede az olduğunu göstermişlerdir (116). Buna karşın çalışmamızda, darlık grubunda bu iki yapının yoğunluğu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmasa da daha fazla idi. Demirbilek ve arkadaşları 12 ÜPB darlığı olan ve 10 normal ÜPB'li kontrol grubuyla yaptığı İHK çalışmada; sinaptofizin, S100 protein ve nörofilaman pozitif yoğunluğunda her iki grup arasında fark izlememiştir. Buna ek olarak darlık segmentlerinde düz kas hipertrofisi ve LP'de fibrozis olduğunu kaydetmiştir (113). Ancak, biz olgularımızda düz kas hipertrofisine rağmen LP'de belirgin kollajen artışı izlemedik. Yine S-100 protein ve sinaptofizin boyanmasının kontrol ve darlık grubunda anlamlı farklı bulunmaması, Demirbilek ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik göstermekteydi.

Kuvel intrensek ÜPBD olan 32 olgu ile kronik obstrüksiyona maruz kalan 15 hasta ve ÜPB darlığı olmayan 30 hasta ile yaptığı tez çalışmasında hücrel yapıları kantitatif değerlendirmiş, S100 ve sinaptofizin yoğunluğunu, kronik obstrüksiyonlu ve normal grupta darlık grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulmuştur. Ancak sinaptofizinin renal pelviste dar ÜPB'ye oranla anlamlı bir şekilde az görülmesinin, darlık alanındaki innervasyon bozukluğunu destekler nitelikte olduğunu öne sürmüştür. Bizim çalışmamızda ise Kuvel'in çalışmasına benzer olarak darlık alanındaki sinaptofizin boyanması kontrol grubuna oranla anlamlı olmasa da daha fazla idi. Ancak Kuvel'in çalışmasında S100 boyanması doğrudan kontrol grubu ve darlık grubuyla karşılaştırılmamış olsa da darlık proksimalindeki normal segmentte daha fazla S100 boyanması sonuçlarımızla uyumlu değildi. Bizim olgu grubumuzda nöronal yapılardaki yoğunluk azalması tespit edilmemiş olsa da, olabilecek üreteral innervasyona rağmen İCH sayısının azalması, üreterde idrar iletiminde yetersiz peristaltik aktivite oluşmasıyla sonuçlanmış olabilir. Bunun yanında, İCH yoğunluğu azalmasına düz kas hipertrofisinin eşlik etmesi peristaltik aktivitenin artırılmasına yönelik hücrel reaksiyon olarak değerlendirilebilir. Fakat azalan İCH'ye bağlı yetersiz *pacemaker* aktivite oluşumu düz kas hipertrofisine rağmen, üreterin

koordine kontraksiyonlarına engel olarak proksimalden gelen peristaltik dalgalar distale iletilemediğinden idrarın distale taşınmasında yetersizlikle sonuçlanması öngörülebilir. Literatürdeki çalışmalarda genelde darlık kesitlerinde İCH azalmasının yanında DKH apoptozisinin arttığı ve bunun sonucu olarak bağ dokusu elemanlarında artış olduğu belirtilmiştir. Ancak çalışmamızda darlık grubunda yoğun fibrozis görülmedi. Olgularımızın kesitlerindeki hücresel yapıların kalitatif değerlendirilmesinde, düz kas hipertrofisine paralel şekilde yoğun kronik yangı tespit edilmiştir. Ancak bu durumun İCH sayısına ve sinirsel yapıların fonksiyonlarına etkisi hakkında yorum yapabilmek için daha fazla olgu sayılı çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız. Darlık alanında görülen anormal bağ dokusu artışının üreteral innervasyonun düzenlenmesinde ne kadar rol oynadığı net değildir. Fibrozisin üreterin sinirsel yapılarının fonksiyonunu ne derece etkilediği de bilinmemektedir.

Arena ve arkadaşları VÜR patolojisi olan 32 olgu ile VÜR olmayan 8 olguda, distal üreteral segmentlerinde artan reflü derecesiyle bağlantılı olarak İCH yoğunluğunun anlamlı olarak azaldığını ve fibrozisin eşlik ettiğini kaydetmiştir. Bu bulgular ışığında üst üriner sistemdeki pyeloüreteral ritmisitenin (PÜR) distal üreterde valv mekanizmasıyla benzer fonksiyonel özellikleri olduğunu düşünmüştür (91). Arena ve arkadaşlarının bu tespiti çalışmamızdaki fonksiyonel darlık olgularının sonuçları ile uyumlu olmakla beraber distal üreterdeki bozulmuş peristaltik aktivitenin patofizyolojisi, ÜPB'deki fonksiyonel yetersizliğin etiolojisi ile aynı olabilir.

Uçan ve arkadaşları ÜVB darlık olgularında darlık alanında İCH ve S100 protein pozitif sinir lifi sayısının azaldığını tespit etmişlerdir. Buna ek olarak kesitlerde artan kollajen miktarının hücreler arası etkileşimi bozarak kontraksiyon faaliyetini engellediğini öne sürmüşlerdir (111).

Nemeth ve arkadaşları CD117 ve Cx 43 ile yaptıkları İHK çalışmada aganglionik kolonda düz kas tabakasında yer alan İCH'lerin ve *gap junction* proteinlerinin normale göre belirgin oranda azaldığını kaydetmişlerdir. Luminal organlardaki DKH'lerin kasılma ve gevşeme sekanslarının hücre membranlarında meydana gelen siklik depolarizasyon ve repolarizasyon ile meydana geldiği bilinmektedir. Hücreler arası bu elektriksel aktivitenin iletilmesinde rol oynadığı

düşünülen *gap junction*' ların azalmasıyla motilitede azalma olduğunu düşünülmüştür (56).

VÜR'deki benzer patofizyolojiden hareketle, Schwentner ve arkadaşları VÜR'ü olan hastalarda yaptıkları İHK çalışmada intravezikal üreteral segmentlerinde İCH ve *gap junction* göstergesi olan Cx 43 proteinin normal gruba göre azaldığını tespit etmişlerdir. Buna ek olarak bu hücrelerin DKH'lerle iletişimini sağlayan *gap junction*' lardaki eksiklikten dolayı DKH disfonksiyonu meydana gelerek üreteral motilite bozukluğu oluştuğunu öne sürmüşlerdir. Musküler ve nöronal displaziye bağlı aktif valv mekanizmasında meydana gelen yetersizliğin primer VÜR'e neden olduğunu düşünmüşlerdir (135). Bu araştırmalardan esinlenerek Cx 43 'ün üreteral peristaltizmin nörofizyolojisine olan etkisini diğer parametrelerle birlikte değerlendirmek disfonksiyonel peristaltizm nedenini ortaya koymada daha fazla yardımcı olabilir. Ancak kontrol grubumuzda optimal bir İHK boyama sonucu elde edemediğimizden, değerlendirme için gerekli veri elde edemedik.

Üreteral histolojideki motor fonksiyonlara sahip hücrelerdeki atrofik ve fibrotik değişiklikler pek çok histolojik incelemeden farklı sonuçlar öngörmüş olabilir. Nitekim ÜPB patofizyolojisinde motor ve/veya nöronal fonksiyonların ne derecede etkili olduğu bilinmemektedir. Buradan yola çıkılarak olgularımızdaki düz kas hipertrofisini, fonksiyonel obstrüksiyonu yenmek amacıyla meydana gelen sekonder kompanse edilebilir değişiklik olarak değerlendirebiliriz. İCH yoğunluğunda azalmaya ek olarak Cx 43 yoğunluğu değerlendirildiğinde, bu hücrelerin fonksiyonlarını göstermede sayı ve kalitatif özellikleri de öngörülebilir. Distal üreteral segmentlerde Cx 43 yapılarındaki azalmaya bağlı üreteral valv mekanizmasının bozulduğunu gösteren çalışmalar bu görüşü destekler nitelikte görülebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ÜPBD piyeslerinin histolojik incelemesinde, İCH yoğunluğunun azaldığını tespit ettik. Buna karşın üreteral innervasyonu değerlendirebilecek sinirsel ve hücrelerarası yapıların normal gruptan farklı olmaması, öncelikli İCH disfonksiyonunun esas patolojide daha önemli olduğunu göstermiş olabilir. Aynı zamanda İCH ve DKH arasındaki etkileşimi değerlendiren ‘gap junction’ yapıları ile daha fazla olgu sayısı ile prospektif çalışmalar yapılabilir.

Normal ÜPB dokusunda İCH ve sinirsel elemanların yoğunlukları ve fonksiyonları üzerine yapılacak ileri araştırmalar, her iki yapının üreter kasılması üzerine etkisi üzerinde yeni ufuklar açabilecektir.

ÜPBD patofizyolojisinin ortaya konmasıyla, cerrahi tedavi seçeneğinin yerine, fonksiyonel darlığın gelişmesine ve ilerlemesine engel olacak medikal tedavi seçenekleri olabilecektir.

ÖZET

Üreteropelvik Bileşke Darlığında Rol Oynayan Hücresel Yapıların Kalitatif ve Kantitatif Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Üreteropelvik bileşke darlığı (ÜPBD) patogeneğinde interstisyel Cajal hücreleri (İCH)'nin fonksiyon ve yapıları üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda, İCH'lerin ÜPBD'deki yoğunluk ve dağılımındaki değişimlerini incelemenin yanında sinirsel yapılar ve hücresel değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2006-2013 yılları arasında intrensek ÜPBD tanısıyla dismembered pyeloplasti yapılan 30 olgu ile böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi yapılan 10 olgunun ÜPB kesitlerine Hematoksilin-Eosin (H-E) ve Masson'un Trikrom boyamasının yanında CD117, S100 protein, sinaptofizin ve Connexin 43 (Cx 43) antikolarıyla immünohistokimyasal (İHK) boyama yapıldı. Aynı zamanda kesitlerde fibrozis, düz kas hipertrofisi/atrofisi ve kronik yangı gibi değişiklikler kaydedildi.

Bulgular: Sirküler kas tabakası etrafında görülen CD117 pozitif hücre yoğunluğunun darlık grubunda anlamlı bir şekilde az olduğu görüldü ($p < 0,05$). S100 protein ve sinaptofizin pozitif hücre yoğunluğu açısından her iki grup arasında, anlamlı fark izlenmedi. Yine darlık olguları içerisinde 18 yaşından küçük hastalarda, 18 yaş üstündeki olgulara oranla İCH yoğunluğu anlamlı olarak azalmıştı ($p < 0,05$). DKH hipertrofisi ve kronik yangı, darlık grubundaki baskın histolojik değişikliklerdi.

Sonuç: ÜPBD olgularında İCH yoğunluğu normale göre anlamlı olarak az iken, üreteral innervasyonu değerlendiren sinirsel yapılarda fark izlenmedi. Peristaltizm üzerine yapılacak nörofizyolojik çalışmalarla, bu yapıların etkinliği daha iyi anlaşılacaktır. Böylelikle cerrahiye alternatif farmakolojik tedavi seçenekleri ile ÜPBD tedavi edilebilecektir.

Anahtar kelimeler: Üreteropelvik bileşke darlığı, interstisyel Cajal hücreleri

ABSTRACT

The Immunohistochemical Examination of Cytologic Structures in the Pathogenesis of Pelviureteric Junction Obstruction

Introduction and Aim: Functional and structural studies of interstitial Cajal cells (ICCs) were observed in the pathophysiology of pelviureteric junction obstruction (PUJO). We aimed to evaluate these cells' density and distribution changes. Besides, we assessed the cellular changes and neuronal structures in PUJO.

Material and Method: In our institute, the UPJ sections of 30 cases, who underwent dismembered pyeloplasty with the diagnosis of intrinsic PUJO between 2006-2013, and 10 cases, who underwent radical nephrectomy were stained with Haematoxylin - Eosin (H-E) and Masson's Tricrome. Also CD117, S100, synaptophysin and Connexin 43 (Cx 43) immunostaining were performed with all sections using CD117, S100, synaptophysin and connexin 43 (Cx 43) antibodies. At the same time, fibrosis, smooth muscle cell (SMC) hypertrophy/atrophy and chronic inflammation were recorded in the sections.

Results: The positive cell density seen around the circular muscle layer, CD117 was significantly less ($p < 0,05$) in obstructed group. Besides, there was no significant difference in the density of S100 and synaptophysin positive cells between two groups. Also in stenotic UPJ specimens, the density of ICCs were decreased significantly in patients below 18 years old than cases older 18 ($p < 0,05$). SMC hypertrophy and chronic inflammation were the dominant histologic changes in PUJO.

Conclusion: Although ICCs' density was significantly less than normal UPJ segments in PUJO specimens, no difference was observed in neuronal structures considering ureteral innervation. The activity and effects of these structures are going to be seen more clearly in neurophysiologic studies to be carried on ureteral peristalsis. Thus, PUJO will be available to be treated by pharmacological treatment options instead of surgery.

Key words: Pelviureteric junction obstruction, interstitial Cajal cells

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 Ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 3359-3422.
2. Şimşek F, Tınay İ. Çocuklarda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonları. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji, 4. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 2011: 346-351.
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. Walsh CP, Retik BA, Vaughan DE, Wein AC. Campbell Üroloji. Sekizinci Baskı. Cilt 1. 2005.
5. LP Gartner, JL Hiatt. Color Textbook of Histology, 3th Editon. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2007.
6. Weiss Robert M. The ureter. Adult and Pediatric Urology, fourth edition, volume (1);1001.
7. Morita T, Suzuki T. Effects of beta-adrenergic agents on the pacemaker of ureteral peristalsis. Urologia Internationalis. 1984;39(3):154-8. PubMed PMID: 6146214.
8. Lang RJ, Exintaris B, Teele ME, Harvey J, Klemm MF. Electrical basis of peristalsis in the mammalian upper urinary tract. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology. 1998 May;25(5):310-21. PubMed PMID: 9612657.
9. Santicioli P, Maggi CA. Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. Pharmacological Reviews. 1998 Dec;50(4):683-722. PubMed PMID: 9860807.
10. Morita T, Wada I, Saeki H, Tsuchida S, Weiss RM. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. The Journal of Urology. 1987 Jan;137(1):132-5. PubMed PMID: 3795356.

11. Guyton C A. *Tıbbi Fizyoloji*. 7. baskı, İstanbul: Merk Yayıncılık, 1987; 2: 649-664.
12. Hernandez M, Garcia-Sacristan A, Orensanz LM. Muscarinic binding sites of the pig intravesical ureter. *Journal of Autonomic Pharmacology*. 1995 Oct;15(5):351-9. PubMed PMID: 8744975.
13. Iselin CE, Ny L, Larsson B, Schaad NC, Alm P, Graber P, et al. The nitric oxide synthase/nitric oxide and heme oxygenase/carbon monoxide pathways in the human ureter. *European Urology*. 1998;33(2):214-21. PubMed PMID: 9519368.
14. Sahin A, Erdemli I, Bakkaloglu M, Ergen A, Basar I, Remzi D: The effect of nifedipine and verapamil on rhythmic contractions of human isolated ureter. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1993; 101: 245–247.
15. Davenport K, Timoney AG, Keeley FX. A comparative in vitro study to determine the beneficial effect of calcium-channel and alpha(1)-adrenoceptor antagonism on human ureteric activity. *BJU International*. 2006 Sep;98(3):651-5. PubMed PMID: 16925767.
16. Weiss RM. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*, 9th Ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 1891-1921.
17. Morita T, Ishizuka G, Tsuchida S. Initiation and propagation of stimulus from the renal pelvic pacemaker in pig kidney. *Investigative Urology*. 1981 Nov;19(3):157-60. PubMed PMID: 7298283.
18. Constantinou CE. Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. *The American Journal of Physiology*. 1974 Jun;226(6):1413-9. PubMed PMID: 4833997.
19. Constantinou CE, Hrynczuk JR. Urodynamics of the upper urinary tract. *Investigative Urology*. 1976 Nov;14(3):233-40. PubMed PMID: 992977.
20. Santicioli P, Carganico G, Meini S, Giuliani S, Giachetti A, Maggi CA. Modulation by stereoselective inhibition of cyclo-oxygenase of electromechanical coupling in the guinea-pig isolated renal pelvis. *British Journal of Pharmacology*. 1995 Mar;114(6):1149-58. PubMed PMID: 7620704. Pubmed Central PMCID: 1510368.
21. Kimoto Y, Constantinou CE. Regional effects of indomethacin, acetylsalicylic acid and SC-19220 on the contractility of rabbit renal pelvis (pacemaker regions and pelviureteric junction). *The Journal of Urology*. 1991 Aug;146(2):433-8. PubMed PMID: 1677433.

22. Davidson ME, Lang RJ. Effects of selective inhibitors of cyclo-oxygenase-1 (COX-1) and cyclo-oxygenase-2 (COX-2) on the spontaneous myogenic contractions in the upper urinary tract of the guinea-pig and rat. *British Journal of Pharmacology*. 2000 Feb;129(4):661-70. PubMed PMID: 10683190. Pubmed Central PMCID: 1571893.
23. Capello SA, Kogan BA, Giorgi LJ, Jr., Kaufman RP, Jr. Prenatal ultrasound has led to earlier detection and repair of ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of Urology*. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1425-8. PubMed PMID: 16145455.
24. Wiener JS, Emmert GK, Mesrobian HG, Whitehurst AW, Smith LR, King LR. Are modern imaging techniques over diagnosing ureteropelvic junction obstruction? *The Journal of Urology*. 1995 Aug;154(2 Pt 2):659-61. PubMed PMID: 7609149.
25. Carr MC, El-Ghoneimi A. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In: Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR, editors. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007;3359.
26. Ruano-Gil D, Coca-Payeras A, Tejedo-Mateu A. Obstruction and normal recanalization of the ureter in the human embryo. Its relation to congenital ureteric obstruction. *Eur Urol* 1975;1:287-93.
27. Furness PD, 3rd, Maizels M, Han SW, Cohn RA, Cheng EY. Elevated bladder urine concentration of transforming growth factor-beta1 correlates with upper urinary tract obstruction in children. *The Journal of Urology*. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1033-6. PubMed PMID: 10458426.
28. Murnaghan GF. The dynamics of the renal pelvis and ureter with reference to congenital hydronephrosis. *British Journal of Urology*. 1958 Sep;30(3):321-9. PubMed PMID: 13584773.
29. Hosgor M, Karaca I, Ulukus C, Ozer E, Ozkara E, Sam B, et al. Structural changes of smooth muscle in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Journal of Pediatric Surgery*. 2005 Oct;40(10):1632-6. PubMed PMID: 16226997.
30. Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of Urology*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2420-2. PubMed PMID: 14634443.

31. Stephens FD. Ureterovascular hydronephrosis and the "aberrant" renal vessels. *The Journal of Urology*. 1982 Nov;128(5):984-7. PubMed PMID: 7176065.
32. Sampaio FJ. Vascular anatomy at the ureteropelvic junction. *The Urologic Clinics of North America*. 1998 May;25(2):251-8. PubMed PMID: 9633579.
33. Ross JH, Kay R. Ureteropelvic junction obstruction in anomalous kidneys. *The Urologic Clinics of North America*. 1998 May;25(2):219-25. PubMed PMID: 9633577.
34. Ross JH, Kay R, Knipper NS, Strem SB. The absence of crossing vessels in association with ureteropelvic junction obstruction detected by prenatal ultrasonography. *The Journal of Urology*. 1998 Sep;160(3 Pt 2):973-5; discussion 94. PubMed PMID: 9719256.
35. Pinter AB, Horvath A, Hrabovszky Z. The relationship of smooth muscle damage to age, severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies. *British Journal of Urology*. 1997 Aug;80(2):227-33. PubMed PMID: 9284193.
36. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Radmayr Chr, Stein R. Guidelines on Pediatric Urology.
37. Carr CM. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell Urology*, 8. edition, volume (3); 1999-2000.
38. Wiener JS, O'Hara SM. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis. *The Journal of Urology*. 2002 Oct;168(4 Pt 2):1826-9; discussion 9. PubMed PMID: 12352369.
39. Montero M, Fontanillo M, del Campo V, Pais E, Vela D, Outomuro J, et al. [Prognostic value of the ultrasound and diuretic renogram in the evolution of ureteropelvic junction obstruction]. *Cirugia Pediatrica : Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica*. 2008 Apr;21(2):62-9. PubMed PMID: 18624271. Valor pronostico de la ecografia y el renograma diuretico en la evolucion de la estenosis pieloureteral.
40. Tan BJ, Smith AD. Ureteropelvic junction obstruction repair: when, how, what? *Current Opinion in Urology*. 2004 Mar;14(2):55-9. PubMed PMID: 15075831.
41. Anderson NG, Abbott GD, Mogridge N, Allan RB, Maling TM, Wells JE. Vesicoureteric reflux in the newborn: relationship to fetal renal pelvic diameter. *Pediatric Nephrology*. 1997 Oct;11(5):610-6. PubMed PMID: 9323290.

42. Boubaker A, Prior J, Antonescu C, Meyrat B, Frey P, Delaloye AB. F+0 renography in neonates and infants younger than 6 months: an accurate method to diagnose severe obstructive uropathy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001 Dec;42(12):1780-8. PubMed PMID: 11752073.
43. Xavier M, Olivier R. Radiologic evaluation affecting surgical technique in ureteropelvic junction obstruction. *Curr Opin Urol* 2001;11:193-196.
44. Tataranni G, Farinelli R, Zavagli G, Logallo G, Farinelli A. Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: the value of enzymuria and microproteinuria. *The Journal of Urology*. 1987 Jul;138(1):24-7. PubMed PMID: 2885428.
45. Zanardo V, Da Riolo R, Faggian D, Plebani M, Largajolli G, Zacchello G. Urinary beta-2-microglobulin excretion in prematures with respiratory distress syndrome. *Child Nephrology and Urology*. 1990;10(3):135-8. PubMed PMID: 2285918.
46. Huland H, Gonnermann D, Werner B, Possin U. A new test to predict reversibility of hydronephrotic atrophy after stable partial unilateral ureteral obstruction. *The Journal of Urology*. 1988 Dec;140(6):1591-4. PubMed PMID: 2903939.
47. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatric Radiology*. 1993;23(6):478-80. PubMed PMID: 8255658.
48. İlker Y, Yazıcı CM. Erişkin ureteropelvik bileşke darlığında endourolojik tedavi seçenekleri. *Türk Uroloji Dergisi*,31(1):88. 2005.
49. Sheu JC, Koh CC, Chang PY, Wang NL, Tsai JD, Tsai TC. Ureteropelvic junction obstruction in children: 10 years' experience in one institution. *Pediatric Surgery International*. 2006 Jun;22(6):519-23. PubMed PMID: 16736221.
50. Lang RJ, Zhang Y. The effect of K channel blockers on the spontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea pig . *J Urol*, 155:332, 1996.
51. Weiss Robert M.: *The ureter. Adult and Pediatric Urology*, fourth edition, volume (1), 1003.
52. Weiss Robert M. *Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. Campbell Urology*, eight edition, volume (1), 2004,.

53. Sleator W, Butcher HR. Action potentials and pressure changes in ureteral peristaltic waves. *Am J Physiol* 1955;180:261e76.
54. 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. PubMed PMID: 8690216.
55. Eken A, Erdogan S, Kuyucu Y, Seydaoglu G, Polat S, Satar N. Immunohistochemical and electron microscopic examination of Cajal cells in ureteropelvic junction obstruction. *Canadian Urological Association Journal = Journal de l'Association des Urologues du Canada*. 2012 Sep 10:1-6. PubMed PMID: 23069698. Pubmed Central PMCID: 3668404.
56. Nemeth L, Maddur S, Puri P. Immunolocalization of the gap junction protein Connexin43 in the interstitial cells of Cajal in the normal and Hirschsprung's disease bowel. *Journal of Pediatric Surgery*. 2000 Jun;35(6):823-8. PubMed PMID: 10873019.
57. Mambetisaeva ET, Gire V, Evans WH. Multiple connexin expression in peripheral nerve, Schwann cells, and Schwannoma cells. *Journal of Neuroscience Research*. 1999 Jul 15;57(2):166-75. PubMed PMID: 10398294.
58. Notley RG. Electron microscopy of the upper ureter and the pelvi-ureteric junction. *British Journal of Urology*. 1968 Feb;40(1):37-52. PubMed PMID: 5642762.
59. Gosling JA, Dixon JS. Morphologic evidence that the renal calyx and pelvis control ureteric activity in the rabbit. *The American Journal of Anatomy*. 1971 Apr;130(4):393-408. PubMed PMID: 4931924.
60. Rolle U, Brylla E, Tillig B. Immunohistochemical detection of neuronal plexuses and nerve cells within the upper urinary tract of pigs. *BJU International*. 1999 Jun;83(9):1045-9. PubMed PMID: 10368253.
61. Edyvane KA, Trussell DC, Jonavicius J, Henwood A, Marshall VR. Presence and regional variation in peptide-containing nerves in the human ureter. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1992 Jun 15;39(2):127-37. PubMed PMID: 1385511.
62. Cajal SR . *Histologie du syst`eme nerveux de l'homme et des vert`ebr'es* (Abstract). 1911; 2: 891–942. Maloine, Paris. .

63. Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*. 1982;71:1-130. PubMed PMID: 7090872.
64. 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;40(3):171-201.
65. Gonella J, Niel JP, Roman C. Vagal control of lower oesophageal sphincter motility in the cat. *The Journal of Physiology*. 1977 Dec;273(3):647-64. PubMed PMID: 604452. Pubmed Central PMCID: 1353753.
66. Metzger R, Schuster T, Till H, Stehr M, Franke FE, Dietz HG. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. *The Journal of Urology*. 2004 Aug;172(2):769-72. PubMed PMID: 15247779.
67. Imaziumi M, Hama K. An electronmicroscopic study on the interstitial cells of the gizzard in the love bird. *Z Zellforsch Micros Anat* 1969; 97:351-357.
68. Metzger R, Neugebauer A, Rolle U, Bohlig L, Till H. C-Kit receptor (CD117) in the porcine urinary tract. *Pediatric Surgery International*. 2008 Jan;24(1):67-76. PubMed PMID: 18026739.
69. Young HM. Embryological origin of interstitial cells of Cajal. *Microscopy Research and Technique*. 1999 Dec 1;47(5):303-8. PubMed PMID: 10602289.
70. Faussonne-Pellegrini MS, Cortesini C. The muscle coat of the lower esophageal sphincter in patients with achalasia and hypertensive sphincter. An electron microscopic study. *Journal of Submicroscopic Cytology*. 1985 Oct;17(4):673-85. PubMed PMID: 4078952.
71. Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part II: ICC and gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2007 Jan;50(2):190-202. PubMed PMID: 17222247.
72. Faussonne-Pellegrini MS, Thuneberg L. Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microscopy Research and Technique*. 1999 Nov 15;47(4):248-66. PubMed PMID: 10602286.

73. Komuro T, Seki K, Horiguchi K. Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Archives of Histology and Cytology*. 1999 Oct;62(4):295-316. PubMed PMID: 10596941.
74. Komuro T, Tokui K, Zhou DS. Identification of the interstitial cells of Cajal. *Histology and Histopathology*. 1996 Jul;11(3):769-86. PubMed PMID: 8839765.
75. Mikkelsen HB, Thuneberg L, Wittrup IH. Selective double staining of interstitial cells of Cajal and macrophage-like cells in small intestine by an improved supravital methylene blue technique combined with FITC-dextran uptake. *Anatomy and Embryology*. 1988;178(3):191-5. PubMed PMID: 2458056.
76. Ward SM, Burke EP, Sanders KM. Use of rhodamine 123 to label and lesion interstitial cells of Cajal in canine colonic circular muscle. *Anatomy and Embryology*. 1990;182(3):215-24. PubMed PMID: 2268065.
77. Xue C, Ward SM, Shuttleworth CW, Sanders KM. Identification of interstitial cells in canine proximal colon using NADH diaphorase histochemistry. *Histochemistry*. 1993 May;99(5):373-84. PubMed PMID: 7687594.
78. Fang S, Christensen J. Manganese superoxide dismutase and reduced nicotinamide adenine dinucleotide diaphorase colocalize in the rat gut. *Gastroenterology*, 1995; 109:1429-1436.
79. Miller S M, Farrugia G, Schmalz P F, Ermilov L G, Maines M D, Szurszewski J H. Heme oxygenase 2 is present in interstitial cell networks of the mouse small intestine. *Gastroenterology*, 1998; 114: 239-244.
80. Prosser C L, Holzwarth M A, Barr L. Immunocytochemistry of the interstitial cells of Cajal in the rat intestine. *J Auton Nerv Syst*, 1989; 27:17-2562.
81. Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K, et al. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development*. 1992 Oct;116(2):369-75. PubMed PMID: 1283735.
82. Klemm MF, Exintaris B, Lang RJ. Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. *The Journal of Physiology*. 1999 Sep 15;519 Pt 3:867-84. PubMed PMID: 10457097. Pubmed Central PMCID: 2269543.

83. Burton LD, Housley GD, Salih SG, Jarlebark L, Christie DL, Greenwood D. P2X2 receptor expression by interstitial cells of Cajal in vas deferens implicated in semen emission. *Autonomic Neuroscience : basic & clinical*. 2000 Nov 1;84(3):147-61. PubMed PMID: 11111847.
84. Gosling JA, Dixon JS. Species variation in the location of upper urinary tract pacemaker cells. *Investigative Urology*. 1974 Mar;11(5):418-23. PubMed PMID: 4856100.
85. Dixon JS, Gosling JA. The musculature of the human renal calices, pelvis and upper ureter. *Journal of Anatomy*. 1982 Aug;135(Pt 1):129-37. PubMed PMID: 7130046. Pubmed Central PMCID: 1168135.
86. Pezzone MA, Watkins SC, Alber SM, King WE, de Groat WC, Chancellor MB, et al. Identification of c-kit-positive cells in the mouse ureter: the interstitial cells of Cajal of the urinary tract. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 2003 May;284(5):F925-9. PubMed PMID: 12540363.
87. Lammie A, Drobnjak M, Gerald W, Saad A, Cote R, Cordon-Cardo C. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. *The journal of histochemistry and cytochemistry : Official Journal of the Histochemistry Society*. 1994 Nov;42(11):1417-25. PubMed PMID: 7523489.
88. Davidson RA, McCloskey KD. Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationships with smooth muscle and neurons. *The Journal of Urology*. 2005 Apr;173(4):1385-90. PubMed PMID: 15758810.
89. McCloskey KD, Gurney AM. Kit positive cells in the guinea pig bladder. *The Journal of Urology*. 2002 Aug;168(2):832-6. PubMed PMID: 12131376.
90. Exintaris B, Klemm MF, Lang RJ. Spontaneous slow wave and contractile activity of the guinea pig prostate. *The Journal of Urology*. 2002 Jul;168(1):315-22. PubMed PMID: 12050563.
91. Arena S, Fazzari C, Arena F, Scuderi MG, Romeo C, Nicotina PA, et al. Altered 'active' antireflux mechanism in primary vesico-ureteric reflux: a morphological and manometric study. *BJU International*. 2007 Aug;100(2):407-12. PubMed PMID: 17532859.

92. Hyo JK, Hye YL, Mei H. Decreased interstitial cells of Cajal-like cells, possible cause of congenital refluxing megaureters: histopathologic differences in refluxing and obstructive megaureters. *Ped Urol.* 2009; 74: 318-323.
93. Arena F, Nicotina PA, Arena S, Romeo C, Zuccarello B, Romeo G. C-kit positive interstitial cells of Cajal network in primary obstructive megaureter. *Minerva Pediatrica.* 2007 Feb;59(1):7-11. PubMed PMID: 17301719.
94. Van der A, Roskams T, Blyweert W. Identification of kit positive cells in the human urinary tract. *J Urol.* 2004; 171: 2492-2496.
95. Sergeant GP, Hollywood MA, McCloskey KD, Thornbury KD, McHale NG. Specialised pacemaking cells in the rabbit urethra. *The Journal of Physiology.* 2000 Jul 15;526 Pt 2:359-66. PubMed PMID: 10896724. Pubmed Central PMCID: 2270007.
96. Garcia-Pascual A, Sancho M, Costa G, Triguero D. Interstitial cells of Cajal in the urethra are cGMP-mediated targets of nitergic neurotransmission. *American Journal of Physiology Renal Physiology.* 2008 Oct;295(4):F971-83. PubMed PMID: 18632793.
97. Metzger R, Rolle U, Fiegel HC, Franke FE, Muenstedt K, Till H. C-kit receptor in the human vas deferens: distinction of mast cells, interstitial cells and interepithelial cells. *Reproduction.* 2008 Mar;135(3):377-84. PubMed PMID: 18299431.
98. Turunc T, Bayazit Y, Doran F, Bal N, Doran S. Effects of vas deferens obstruction on Cajal-like cells in rats. *Urologia Internationalis.* 2009;83(1):86-91. PubMed PMID: 19641366.
99. David SG, Cebrian C, Vaughan ED, Jr., Herzlinger D. c-kit and ureteral peristalsis. *The Journal of Urology.* 2005 Jan;173(1):292-5. PubMed PMID: 15592099.
100. Kuzgunbay B, Doran F, Bayazit Y, Turunc T, Satar N, Kayis AA. The effects of ureteral obstruction on Cajal-like cells in rats. *Journal of Pediatric Urology.* 2009 Aug;5(4):269-73. PubMed PMID: 19157990.
101. Van der Aa F, Roskams T, Blyweert W, De Ridder D. Interstitial cells in the human prostate: a new therapeutic target? *The Prostate.* 2003 Sep 1;56(4):250-5. PubMed PMID: 12858352.

102. Shafik A, Shafik I, Shafik AA, El-Sibai O. Interstitial cells of Cajal in erectile dysfunction. *Archives of Andrology*. 2006 Jul-Aug;52(4):255-62. PubMed PMID: 16728340.
103. Shafik A. Study of interstitial cells in the penis: human study. *J Sex Med* 2007; 4(1): 66-71.
104. Simon AM. Gap junctions: more roles and new structural data. *Trends in Cell Biology*. 1999 May;9(5):169-70. PubMed PMID: 10322450.
105. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, Izumi H. Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. *Seminars in Perinatology*. 1995 Feb;19(1):41-51. PubMed PMID: 7754410.
106. Lau AF, Kurata WE, Kanemitsu MY, et al: Regulation of Connexin43 function by activated tyrosine protein kinases. *J Bioenerg Biomembr* 28:359-368, 1996.
107. Mikkelsen HB, Huizinga JD, Thuneberg L, et al: Immunohistochemical localization of a Gap junction protein (Connexin43) in the muscularis externa of murine, canine, and human intestine. *Cell Tissue Res* 274:249-256, 1993.
108. Mambetisaeva ET, Gire V, Evans WH: Multiple connexin expression in peripheral nerve, Schwann cells, and Schwannoma cells. *J Neurosci Res* 57:166-175, 1999.
109. Beyaz F. Ankara Tavşanı Derisinde S100 proteini ve Altüniteler S100 α ve S100 β 'nin İmmünohistokimyasal Lokalizasyonu. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 5(2) 85-91, 2008
110. Oswald J, Schwentner C, Brenner E, Deibl M, Fritsch H, Bartsch G, et al. Extracellular matrix degradation and reduced nerve supply in refluxing ureteral endings. *The Journal of Urology*. 2004 Sep;172(3):1099-102. PubMed PMID: 15311048.
111. Uçan B, Yayla D, Ortaç R, Temir G, Diniz G, Karkıner A, Hoşgör M, Karaca İ. Üreterovezikal darlık olgularında bozulmuş pacemaker aktivitesi ve fibrotik değişiklikler. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 21(1):53-58, 2007.
112. Harish J, Joshi K, Rao KL, Narasimhan KL, Samujh R, Choudhary SK, et al. Pelviureteric junction obstruction: how much is the extent of the upper ureter with defective innervation needing resection? *Journal of Pediatric Surgery*. 2003 Aug;38(8):1194-8. PubMed PMID: 12891491.

113. Demirbilek S, Edali MN, Gurunluoglu K, Turkmen E, Tas E, Karaman A, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor and synaptophysin expression in pelviureteral junction obstruction. *Urology*. 2006 Feb;67(2):400-5. PubMed PMID: 16461096.
114. John R, Schber W, Oimet CH, et al: 38,000-dalton membrane protein (P38) present in synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 4137–4141, 1985.
115. Wiedenmann B, Franke WW, Kuhn C, Moll R, Gould VE. Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986 May;83(10):3500-4. PubMed PMID: 3010302. Pubmed Central PMCID: 323544.
116. Wang Y, Puri P, Hassan J, Miyakita H, Reen DJ. Abnormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of Urology*. 1995 Aug;154(2 Pt 2):679-83. PubMed PMID: 7609154.
117. Kuvel M. İntrensek üreteropelvik bileske darlıklarında (UPB) histopatolojik değişiklikler ve bunun cerrahi tedavi sonuçlarına etkisi. Uzmanlık Tezi. S.B. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006.
118. Yurtcu M, Gurbuzer N, Findik S, Avunduk MC, Gunel E. Investigation of histopathologic changes in pelviureteral junction obstruction. *Renal Failure*. 2010 Jan;32(2):162-6. PubMed PMID: 20199176.
119. Gosling JA, Dixon JS. The structure of the normal and hydronephrotic upper urinary tract. In O'Reilly PH, Gosling JA (eds.). *Idiopathic Hydronephrosis*. Berlin, Springer-Verlag;1982;1–15.
120. Kajbafzadeh AM, Payabvash S, Salmasi AH, Monajemzadeh M, Tavangar SM. Smooth muscle cell apoptosis and defective neural development in congenital ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of Urology*. 2006 Aug;176(2):718-23; discussion 23. PubMed PMID: 16813927.
121. Chuang Y, Chuang W, Huang C. Myocyte apoptosis in the pathogenesis of ureteral damage in rats with obstructive uropathy. *Urology*. 2001 Sep;58(3):463-70. PubMed PMID: 11549507.

122. Gradl G, Gaida S, Gierer P, Mittlmeier T, Vollmar B. In vivo evidence for apoptosis, but not inflammation in the hindlimb muscle of neuropathic rats. *Pain*. 2004 Nov;112(1-2):121-30. PubMed PMID: 15494192.
123. Zhang PL, Peters CA, Rosen S. Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies. *Pediatric Nephrology*. 2000 Aug;14(8-9):820-6. PubMed PMID: 10955936.
124. Gosling JA, Dixon JS. Structural evidence in support of an urinary tract pacemaker. *British Journal of Urology*. 1972 Oct;44(5):550-60. PubMed PMID: 5084826.
125. Lang RJ, Klemm MF. Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract, *J Cell Mol Med* 2005; 9:543-556.
126. Rolle U, Piotrowska PA, Nemeth L, Puri P. Altered distribution of interstitial cells of Cajal in Hirschsprung's disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126: 928-933. .
127. Vanderwinden J M, Liu H, De Laet M H, Vanderhaegen J J. Study of interstitial cells of Cajal in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Gastroenterology*. 1996; 111: 279-288.
128. Chong-Liang He, Burgart L, Wang L, Pemberton J, Fadok T Y, Szurszewski J, Farrugia G. Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gasroenterology*, 2000; 118: 14-21.
129. Gosling JA, Dixon JS. Structural evidence in support of an urinary tract pacemaker. *Br J Urol* 1972; 44:550-560.
130. Klemm MF, Lang RJ. Morphological characterization of Guinea pig upper urinary tract. *Proc Aust Neurosci Soc* 1998; 9:87.
131. Koleda P, Apoznanski W, Wozniak Z, Rusiecki L, Szydelko T, Pilecki W, et al. Changes in interstitial cell of Cajal-like cells density in congenital ureteropelvic junction obstruction. *International Urology and Nephrology*. 2012 Feb;44(1):7-12. PubMed PMID: 21547467. Pubmed Central PMCID: 3253995.
132. Eken A. Üreteropelvik bölge darlığında Cajal hücreleri. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı 2009.

133. Şenol C. Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonu Patogenezinde Cajal Hücreleri'nin Rolü. Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı. 2013 Ankara
134. Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T, Ushiki T, Abe K, Koyanagi T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of Urology*. 1997 May;157(5):1963-8. PubMed PMID: 9112572.
135. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Fritsch H, Deibl M, Bartsch G, et al. Loss of interstitial cells of Cajal and gap junction protein connexin 43 at the vesicoureteral junction in children with vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*. 2005 Nov;174(5):1981-6. PubMed PMID: 16217373.