

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PYELOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA
PELVİKALİKSİYEL SİSTEMDEKİ CAJAL HÜCRELERİNİN
DAĞILIMININ SİNTİGRAFİK BULGULAR İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.EDA TOKAT

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. Ö. SERHAT GÜROCAK

ARALIK 2018- ANKARA

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PYELOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA
PELVİKALİKSİYEL SİSTEMDEKİ CAJAL HÜCRELERİNİN
DAĞILIMININ SİNTİGRAFİK BULGULAR İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.EDA TOKAT

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. Ö. SERHAT GÜROCAK

ARALIK 2018- ANKARA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübesini paylaşarak yetişmemde büyük katkısı olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim başta anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.R. Turgut Alkibay olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin hazırlanması aşamasında katkıları olan Prof. Dr. İpek Işık Gönül, Prof.Dr.Seçil İleri Özkan'a ve Yrd.Doç.Dr.Özgür Akdemir'e, uzmanlık eğitimi sürecimde verdikleri emekleri yanında tezimin ortaya çıkmasında katkı ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan hocalarım; tez hocam Prof.Dr. Serhat Gürocak ve değerli ağabeyim Prof.Dr. Özgür Tan'a şükranlarımı sunarım. Bugüne kadar Gazi Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan onur duyduğum başta Serhat Çetin, Ender Cem Bulut ve M.Yavuz Koparal başta olmak üzere adlarını sayamadığım tüm hekim ağabeylerim ve kardeşlerime, bu beş yılda ailemden daha fazla vakit geçirdiğim, kliniğimizin değerli hemşireleri ve personellerine ayrı ayrı teşekkür ederim. Fakültemin bana kazandırdığı kızkardeşlerim Dr. Merve Kalınlı ve Dr.Bilge Batu'ya, bugüne dek desteğini esirgemeyen ağabeyim Alim Tokat'a ,tabi ki varlığımın sebebi, hayattaki en büyük dayanağım annem Yıldız Tokat'a ve son olarak beni gördüğünü, benimle gurur duyduğunu, ve hep yanımda olduğunu hissettiğim en büyük şansım canım babam Hecamil Tokat'a minnetle...

Dr. Eda TOKAT

KISALTMALAR

UPBO	:Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu
UPB	:Üreteropelvik bileşke
İCH	:İnterstisiyel Cajal hücreleri
VUR	:Vezikoüreteral reflü
TGF- β	:Transforming growth faktör- beta
EGF	:Epidermal growth faktör
NO	:Nitrik oksit
NPY	:Nöropeptit-Y
USG	:Ultrasonografi
AP	:Anterior-posterior
SFU	:Fetal üroloji cemiyeti
TGF- β1	:Transforming growth faktör- β 1
MCP-1	:Monosit kemotaktik protein 1
ET-1	:Endotelin 1
NAG	:N-asetil-B-D-glukozaminidaz
H&E	:Hematoksilen eozin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1.GENEL BİLGİLER.....	1
1.1.ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONU (UPBO)	1
1.1.1. Tanım Ve İnsidans	1
1.1.2 Etyoloji.....	1
1.1.3 Patofizyoloji.....	3
1.1.4.Tanı Yöntemleri	4
1.1.5 Tedavi Yöntemleri	6
1.2 CAJAL HÜCRELERİ	8
1.2.1 Tarihçe,Yapısı Ve Görevleri	8
1.2.2 Saptama Yöntemleri.....	10
2.MATERYAL VE METOD	11
3.BULGULAR	13
4.TARTIŞMA.....	25
5.SONUÇ	30
REFERANSLAR.....	31

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Preoperatif ve postoperatif AP çap ölçümleri ile Cajal hücre dağılımı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	20
Tablo 2. Cajal hücre sayısı ile ameliyat sonrası hidronefroz değişimi arasındaki ilişki	21
Tablo 3. Cajal hücre dağılımı ile ameliyat öncesi ve sonrası T1/2 süreleri arasındaki ilişki.....	22
Tablo 4. Differansiyel böbrek fonksiyonları ve Cajal hücre dağılımı arasındaki ilişki	23
Tablo 5. Sintigrafik diüretik yanıtı ile Cajal hücre dağılımı arasındaki ilişki	24

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Üreteropelvik bileşke (UPB) segmentinde muskularis propriada disorganizasyon ve kalınlaşma, H&EX40.....	14
Şekil 2. Üreteropelvik bileşke duvarında, kas tabakasında düzensizlik ve intramusküler fibrozis (Trikrom boyama, X20)	15
Şekil 3. İmmünohistokimyasal incelemede, kas lifleri arasında izlenen CD117 (+) Cajal hücrelerinden zengin üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin peroksidazX20.....	16
Şekil 4. İmmünohistokimyasal incelemede, CD117 (+) Cajal hücreleri sayısı orta düzeyde olan üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin peroksidazX20.	17
Şekil 5. Az sayıda CD117 (+) Cajal hücrelerine sahip olan üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin peroksidazX20.....	18
Şekil 6. CD117 (+) Cajal hücrelerinden fakir olan üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin peroksidazX20	19
Şekil 7. Aynı hastaya ait preoperatif ve postoperatif MAG3 diüretikli sintigrafi görüntüleri, diüretik yanıtında düzelmenin izlenmesi.	24

ÖZET

PYELOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA PELVİKALİKSİYEL SİSTEMDEKİ CAJAL HÜCRELERİNİN DAĞILIMININ SİNTİGRAFİK BULGULAR İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunda (UPBO), Cajal hücre dağılımının preoperatif ve postoperatif radyolojik ve sintigrafik sonuçlar ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: UPBO nedeniyle opere edilen 38 hastanın (13 kadın-25 erkek) 41 renal ünitesi çalışmaya dahil edildi. UPB spesmenleri interstisiyel Cajal hücreleri için CD117 (c-kit) antikoru ile immün boyandı. Cajal hücre dağılımı ile pre-postoperatif radyolojik (AP çap, hidronefroz derecesi) ve sintigrafik parametreler (differansiyel fonksiyonlar, T1/2) değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 8.52 ± 8.863 yıl (0-35) idi. Hastalar Cajal hücre yoğunluğu belirlenerek 0-5 hücre (düşük) ve ≥ 6 hücre (orta-yüksek) olarak iki gruba ayrıldı. 19 (%46.3) renal ünite düşük Cajal hücre yoğunluğuna sahip iken, 22 (%53.6) renal ünite orta-yüksek grupta yer aldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif AP çapları karşılaştırıldı ve her iki grupta da anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.001$ -düşük, $p=0.000$ -orta-yüksek), ancak Cajal hücre dağılımından bağımsızdı. Düşük Cajal hücre grubunda hastaların %77.8’inde, orta-yüksek Cajal hücre grubunun ise %64.7’sinde hidronefroz derecesinde gerileme olduğu görülürken, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.392$). Preoperatif T1/2 süresinin düşük Cajal hücre grubunda anlamlı olarak daha uzun

olduğu görüldü ($p=0.021$). Postoperatif T1/2 süreleri, preoperatif T1/2 sürelerine oranla her iki grupta da anlamlı olarak kısalmıştı ($p=0.000$ -düşük, $p=0.001$ -orta-yüksek), ancak iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p=0.239$). Differansiyel böbrek fonksiyonlarında ameliyat sonrası düzelme sadece düşük Cajal hücre dağılımlı grupta istatistiksel anlamlı olarak bulundu ($p=0.015$). Cajal hücre dağılımı ile diüretik yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.511$).

Sonuç: İnterstisiyel Cajal hücre yoğunluğu-yetmezliği pyeloplasti başarısını tahmin etmede prediktör olarak gösterilemez. Ancak yetmezliği obstrüksiyonun ciddiyetini gösteren bir indikatör olmakla birlikte kesin bir yargıya varabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

RELATION BETWEEN CAJAL CELL DENSITY AND SCINTIGRAPHIC FINDINGS IN PATIENTS TREATED WITH PYELOPLASTY

Aim: To investigate the correlation between cajal cell density and preoperative and postoperative radiological or scintigraphic parameters in ureteropelvic junction obstruction(UPJO).

Materials and Methods: The study group consisted of 41 renal units (38 consecutive patients, 13 female-25 male) surgically treated for UPJO. UPJ specimens from patients were stained with CD117 (c-kit) antibody for interstitial Cajal cells. The relation between Cajal density and pre-postoperative radiological (anteroposterior diameter, degree of hydronephrosis) and scintigraphic parameters (differential function, T1/2) were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 8.52 ± 8.863 (0-35) years. The density of Cajal cells were defined in 2 groups for convenient analysis as 0-5 cells(low) in 19(46.3%) patients and ≥ 6 cells(moderate-high) in 22(53.6%). There was significant difference between the preoperative and postoperative anteroposterior diameters of the related kidneys in both Cajal groups ($p=0.001$ -low, $p=0.000$ -moderate-high) independent of Cajal density . Regression in hydronephrosis postoperatively was determined in both Cajal groups (77.8%-low, 64.7% moderate-high), however there was no difference between($p=0.392$). Preoperative T1/2 was significantly longer in the low Cajal group($p=0.021$). Postoperative T1/2

decreased in both low ($p=0.000$) and moderate-high ($P=0.001$) Cajal groups but no difference was found between ($p=0.239$).

Improvement in differential function after surgery was only significant in the low Cajal group ($p=0.015$). There was no correlation between the diuretic response and Cajal density ($p=0.511$).

Conclusion: Interstitial Cajal cell deficiency-density could not be shown as a predictive factor for the determination of success rate of pyeloplasty. However, the degree of deficiency might be an indicator for the severity of obstruction requiring further studies for confirmation.

1.GENEL BİLGİLER

1.1.ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONU (UPBO)

1.1.1. Tanım Ve İnsidans

Konjenital üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (UPBO) hidronefroza sebep olan üst üriner sistemin en sık görülen patolojisidir. Üreteropelvik bileşke darlığı düzeltilememesi halinde progresif olarak renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olan, renal pelvisten üretere idrar akışının bozulmasıdır [1]. Daralan üreter kısmi veya tam olabilir. Etyolojiden bağımsız olarak renal pelvis bir süre idrar akımını kompanse etmeye çalışırken, renal pelvis viskolelastisitesini kaybedince artan intrapelvik basınca bağlı progresif fonksiyonel bozulma başlar [2]. Müdahale edilmeyen UPBO hidronefroz, kronik enfeksiyon, üriner sistem taşı ve son aşamada böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Erişkin döneme kadar sessiz klinik seyirli olabilir, ancak olguların çoğu konjenitaldir [3]. Antenatal USG takiplerinin artışı ile birlikte tüm gebeliklerdeki konjenital hidronefroz tanısı prevelansı % 0.2-2 arasındadır [4]. Postnatal hidronefrozların da % 44'ünü UPBO'ları oluşturur [5]. Erkek çocuklarda ve sol tarafta daha sık görülür. UPBO olgularının %10-40'ı bilateraldir [6, 7].

1.1.2 Etyoloji

UPBO'nun pediyatrik popülasyondaki yüksek prevelansı pek çok araştırmacının ilgisini çekmiştir ancak obstrüksiyonun mekanizması hala tartışılmaktadır. Obstrüksiyonun sebebinin üreteropelvik bileşkedeki (UPB)

lamina muskularis bozukluğu olduğuunu belirten veya kaslar arasındaki kollajen ile adventisya tabakasındaki elastin artışına bağlayan çalışmalar vardır [8-10]. Üreteral mukozanın katlantılarının yaptığı valvler de etyolojide kaydedilmiştir [11]. Fetal hayatta alt polü besleyen aberran damarın, proksimal üreteri baskılamasına bağlı olarak bileşkenin gelişimine engel olması da etkenler arasındadır [12, 13]. Ancak çaprazlayan damar varlığı normal popölasyonda da %30-63 oranında görülebildiği için UPBO ile ilişkisinin hala kesinleşmediği yönünde yayınlar mevcuttur [3]. Yapılan yeni moleküler ve immünokimyasal çalışmalar üreter innervasyon bozukluğunun da etyolojide rolü olduğuunu desteklemiştir [14, 15]. Üreterin mikroyapısındaki bozuklukların fonksiyonel bozukluklar kadar intrinsik olarak renal pelvisten üretere idrar akışını bozduğu tesbit edilmiştir [13]. UPBO patogenezinde transforming growth faktör-beta (TGF-β), epidermal growth faktör (EGF) ve diğer sitokinler, nitrik oksit (NO) ve nöropeptit-Y (NPY) anormal salınımının da rolü olduğu belirtilmiştir [16]. UPBO’da bileşkedeki histopatolojik değişiklikler etyolojik açıdan incelendiğinde fibronektin, tip 4 kollajen ve laminin gibi extrasellüler matrix proteinlerinin düz kasların arasında ve stromal matrixte belirgin arttığı izlenmiştir. Ayrıca bcl-2 ekspresyonu ve apoptozisin belirgin arttığı da eklenmiştir [17]. UPB’deki düz kas hücrelerinden kollajen üretim defekti ve azalmış nöral hücrelerin etyolojide rol oynayabileceği düşünölmektedir [18]. Son olarak interstisyel Cajal hücrelerinin (İCH), interkaliksiyel alanda üreteropelvik peristaltik hareketlerin oluşumunda ve pelvikaliksiyel sistemden üretere ve mesaneye idrar akımını sağlamakta rolü

olduğu ve üreterdeki yoğunluğunda azalma olduğunda UPBO etyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir [19].

1.1.3 Patofizyoloji

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonları klasik olarak: iç(intrensek), dış(ekstrensek) ve ikincil(sekonder) nedenlere bağlı olmak üzere 3 sınıfa ayrılmıştır. Anatomik olarak intrensek lezyonlar stenoz ve valvler olarak ikiye ayrılır. Stenotik lezyonlarda histolojik olarak değişici epitelin çevresindeki düz kas hücrelerinde azalmaya bağlı stenoza neden olan bir adinamik segment oluşur [20, 21]. İntrensek etyoloji daha sık ve yenidoğanlarda görülen tiptir, ilk olarak bir hayvan çalışmasında tarif edilmiştir. Üreteral rekanalizasyonun ardından üreterovezikal bileşkeden, üreteropelvik bileşkeye doğru çıkan miyojenez esnasında üreteropelvik düzeydeki hatalı üreteral farklılaşma olarak tariflenir [22]. Üreteral valvleri ise embriyolojik olarak fetal katlantıların kalıntıları oluşturur ve üreter duvarının bütün katmanlarını içerirler [21, 23]. Bu adinamik segment veya valvler idrar akımını engeller ve pelvikaliksiyel sistem dilatasyonuna neden olurlar.

Ekstrensek nedenlere bağlı UPBO'na ise proksimal üreterin renal pelvise anormal bir şekilde yüksek ve oblik girişi sonucu ya da böbreğin alt polünü besleyen aberran damarların UPB'yi dışarıdan baskılması sonucu idrar akımının bozulması yol açar[21]. Ekstrinsik teori ilk defa 1909 yılında Charles Mayo tarafından tarif edilmiştir. Bu damarlar renal arterden, aortadan , vena cavadan veya iliac damarlardan çıkabilir. Normal UPB'li erişkinlerin %20'sinde, UPBO'lu

çocukların %38-71'inde çaprazlayan damar bulunur [24]. İntrinsik veya ekstrinsik patoloji olduğuna yönelik operasyon öncesi ve görüntüleme bulgularına göre tahmin yürütebiliriz. Arteriyel faz CT veya MRI bu ayırımın yapılmasında yardımcı olabilir. Ancak ekstrinsik patolojinin eşlik ettiği intrinsik patolojiyi, net bir şekilde primer ekstrinsik patolojiden ayırt etmek zor olabilir [25]. İlk defa 1949 yılında Andersen Hynes tarafından tarif edilen dismembered pyeloplasti her iki teoride de gold standart tedavi yöntemi iken, ekstrinsik patolojilerin %43'ünde intrinsik bir patoloji olmadığından, vasküler repozisyon da minimal invaziv cerrahi alternatifi olarak yeterli olabilir [26].

Sekonder nedenlere bağlı UPB darlıkları ise ileri derecedeki vezikoüreteral reflü (VUR) varlığında üreterin tortüöz hal alarak UP bileşkede katlantı oluşturmaya bağlı obstrüksiyon meydana gelmesidir [21, 27]. Benign tümörler, polipler, kistler ve ürotelyal malignansiler de UPB'de obstrüksiyona neden olabilir [28].

1.1.4.Tanı Yöntemleri

Geçmişte UPBO yenidoğan ve infantlarda flank kitle ile tanı alırken günümüzde maternal ve prenatal ultrasonografi (USG) kullanımının yaygınlaşması ile beraber asemptomatik hidronefroz vakalarına çok daha erken tanı alabilmektedir. Erişkin ve daha büyük çocuklarda semptomlar; intermittan abdominal veya flank ağrı, bulantı, kusma, hematüri veya idrar yolu enfeksiyonu olabilir. Laboratuvar bulguları olarak mikrohematüri veya piyüri olabilir, nadiren tabloya hipertansiyon eşlik edebilir [3].

Yapılan prenatal USG ölçümlerinde anterior posterior (AP) renal pelvis çapının 10mm üzerinde ölçülmesi anlamlı olarak kabul edilmektedir [29]. Postnatal 1.hafta ve 1.ayda yapılan kontrol USG incelemelerinde de hidronefroz devam ederse voiding sistoüretrografi çekilerek vezikoüreteral reflü (VUR) ekarte edilmelidir [30]. Reflü ekarte edildikten sonra, diüretikli MAG3/DTPA sintigrafisi çekilerek obstrüksiyon varlığı ve rölatif böbrek fonksiyonlarının saptanır [21, 31]. T1/2 değeri 10-15 dk altında ise obstrüksiyon yok, 20 dk.dan uzun ise obstrüksiyon var demektir. T1/2 eğer 15-20 dk arasında ise sonuç kuşkuludur [32]. Ancak 2 yaş altındaki çocuklarda renal pelvis gerilebilirliğinin yüksek olması T1/2 değerinin bu yaş grubunda doğru hesaplanmadığı ve o yüzden obstrüksiyon tanısında kullanılmasının uygun olmadığını belirten yayınlar mevcuttur [21, 33]. İntravenöz ürografi üst üriner sistemin anatomisi ve fonksiyonu hakkında bilgi verse de radyasyon içermesi ve iyotlu kontrast madde gerektirmesinden dolayı artık daha az tercih edilirken ; MR ürografi daha az invaziv, radyasyon içermemesi ve kontrast madde gerektirmemesi nedeniyle daha fazla tercih edilir, ancak pahalı ve küçük çocuklarda anestezi gereksinimi olması dezavantajlarıdır [34, 35]. Whitaker testi de tanıda kullanılan invaziv bir tetkik olması sebebiyle artık nadiren kullanılmaktadır. Bu test sadece nefrostomili ve diğer tanı metodları kuşkulu olan hastalarda önerilmektedir. Toplayıcı sisteme 10 ml/dk salin infüzyonu esnasında intrapelvik basınç ölçülür. Eğer 15 cmH₂O altında ise normal, 22 cmH₂O üzerinde ise obstrüksiyon var demektir, 15-22 cm H₂O arasında ise şüphelidir [36]. Son yıllarda UPBO tanısında invaziv olmayan, renal tübüler hasarın belirteci olabilecek biyokimyasal markerlar araştırılmıştır.

UPBO olduğu düşünölen hastaların direkt böbreklerinden alınan idrarında bu belirteçlerin miktarının arttığı öngörülmektedir. Bu belirteçler; transforming growth faktör- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), endotelin 1 (ET 1) ve üriner N-asetil-B-D-glukozaminidaz (NAG)'dır [18, 21, 37].

1.1.5 Tedavi Yöntemleri

Fetal Üroloji Cemiyeti (SFU)'nin kriterlerine göre postnatal USG'de grade 3-4 hidronefrozu olan , renal sintigrafide 20 dakikanın üzerinde uzamış geçiş zamanı olan ($T_{1/2}$) ve/veya separe böbrek fonksiyonları %40 altında olan UPBO'lu hastalara erken cerrahi müdahale gerekmektedir. Takiplerde artan hidronefroz (AP çapın 30mm üstüne çıkması) , separe renal fonksiyonlarda %10'dan fazla azalma , ağrı, hematüri, idrar yolu enfeksiyonu, üst üriner sistem taş hastalığı olması diğer cerrahi endikasyonlardır [21]. Cerrahi düzeltmede açık, endoskopik, laparoskopik ve robotik seçenekler mevcuttur. En fazla kullanılan açık teknik olup ; flep tipi, insizyonel intübe tip ve dismembered tip olarak 3 grupta sınıflandırılır. Anderson-Hynes tip dismembered pyeloplasti ilk kez 1949 yılında tarif edilmiştir ve günümüzde hala en çok kullanılan ve altın standart tedavi yöntemidir. Dismembered pyeloplastinin evrensel olarak kabul edilmesinin nedenleri; anormal damarların korunmasını içeren yaygın uygulanabilirlik, patolojik UP bileşkenin eksizyonu ve uygun repozisyonu ve başarılı redüksiyon pyeloplastisidir. Anterior subkostal, lomber, posterior lumbotomi gibi tekniklerle uygulanır. Dismembered pyeloplasti yetersiz üreteral uzunluk varlığında problem yaratabilir ve renal pelvisten alınan spiral bir fleple sorun çözülebilir. Cerrahi

yaklaşımın şeklinin seçiminde hastanın yaşı, büyüklüğü ve UP bileşkenin pozisyonu önemlidir. Minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar laparoskopik veya robotik uygulanan pyeloplastileri ve endoskopik yaklaşımları içermektedir. Endopyelotomi hem antegrad hem de retrograd yaklaşımla yapılabilir. Hafif ve orta derecede hidronefrozu olan, fonksiyonel böbrekli, çaprazlayan damar varlığı ekarte edilmiş hastalarda endopyelotomi uygulanabilir. Daha çok büyük çocuk ve erişkinlerde tercih edilirken, çocuklarda pyeloplastinin başarısız olduğu olgularda alternatif olarak denenebilir [1]. Laparoskopik ve robotik cerrahilerin popülerite kazanması ile birlikte pyeloplasti ameliyatlarında da kullanımı yaygınlaşmıştır. Modifiye laparoskopik pyeloplasti ve robotik pyeloplasti benzer başarı oranlarına sahip güvenli ve etkili tedavi yöntemleridir [38]. Laparoskopik pyeloplastiler anatominin daha iyi görünmesini sağlar ve açık pyeloplastilerle aynı cerrahi sonuçlara sahiptir. Robotik cerrahide ise anastomoz teknik olarak laparoskopik cerrahiden de daha kolay hale gelmiştir [1]. Piyeloplasti komplikasyonları uzun süren idrar drenajı, renal fonksiyon ve boşaltımda düzelme olmaması veya nadiren kötüleşmesi ve ilerleyen hidronefroz olarak belirtilmiştir. Bu komplikasyonlar redo pyeloplasti ya da üreterokalikostomi ile düzeltilebilir [1]. Redo pyeloplastide transperitoneal yaklaşım tercihi ve postoperatif nefrostomi tüpü kullanımı önerilir [39]. Robotik üreterokalikostomi sadece başarısız postoperatif hastalarda değil, ciddi alt pol kaliektazisi ve minimal pelvisi veya aşırı intrarenal pelvisi olan primer hastalarda ilk tedavi seçeneği olabilir [40].

1.2 CAJAL HÜCRELERİ

1.2.1 Tarihçe,Yapısı Ve Görevleri

Üst üriner sistemden mesaneye idrar transportu mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır. Son çalışmalar pyeloüreterik peristalsiste; özelleşmiş elektriksel olarak aktif olan düz kas hücreleri (SMCs) ve bazı memelilerde UP bileşkede var olan c-kit-proto-onkogen antikoru ile boyanan interstisiyel Cajal hücrelerinin rolü olduğunu belirtmiştir [41]. Cajal hücreleri ilk defa 1893 yılında İspanyol nöroanatomist Ramon Y. Cajal tarafından gine domuzu ve rat barsağında metil ve gümüş boyama ile gösterilmiştir. Aradan geçen 100 yılda yapılan araştırmalar sonucu interstisiyel Cajal hücrelerinin tüm gastrointestinal sistem duvarında bulunduğu, spontan yavaş akım hareketlerinden sorumlu pacemaker hücreler olduğu anlaşılmıştır. Gastrointestinal sistem motilitesindeki rolü etkin bir şekilde araştırılmıştır ve eksikliğinde Hirschprung hastalığı veya akalazyia gibi intestinal motilite bozukluğu olduğu gösterilmiştir [42]. Gastrointestinal motilitedeki rolü anlaşıldıktan sonra ise sistoüretal peristalsis ile olan ilişkisi araştırılmıştır [19, 43, 44]. İnterstisiyel Cajal hücrelerinin tanınması bu hücrelerin yüzeyinde tirozin kinaz reseptör c-kit ekspresyonu ile ilgilidir. Bu da protoonkogen c-kit antikoru sayesinde tanımlanmasını sağlamıştır [13, 45]. Üriner sistemde Cajal hücreleri ilk kez 1999 yılında gösterilmiştir [46]. Bugüne kadar yapılan hayvan çalışmalarında rat vas deferens ve ureterinde, Gine domuzu prostatında ve mesanesinde ve tavşan uretrasında izole edilmiştir [47-50]. İnsanda Cajal hücreleri ilk kez ureteropelvik bileşkede, renal pelvis, ureter, vezikoüretal

bileşke, mesane ve üretrada tariflenmiştir [19, 50]. İleri çalışmalar sonucu interstisiyel Cajal hücrelerinin üst üriner sistemdeki atipik düz kas hücreleri (SMCs) ve nöronlar arasında bulunduğu ve interkaliksiyel alanda üreteropelvik peristaltik hareketlere katkıda bulunarak idrarın kaliksiyel sistem içinden üretere ordan da mesaneye geçişinde rol oynadığı gösterilmiştir [51, 52]. Üst üriner sistemde idrar akışında görevli ve son dönemlerde en fazla araştırılan, elektriksel aktif interstisiyel Cajal hücreleri, elektron mikroskobu veya immünohistokimya kullanılan çalışmalarda incelenmiştir. İnsanda bulunan interstisiyel Cajal hücreleri iğsi şekilli bir gövdeye ve birçok uzantıya sahiptir. Primer uzantılar geniştir ve çok sayıda uzun ve ince sekonder veya tersiyer dala ayrılırlar. Fazla miktarda perinükleer sitoplazması vardır ve bazal laminası çoğu yerde elastin ile ilişki içindedir. Kollajen içerikli kalın bir kapsül bu hücreleri çevreleyebilir. Başlıca sitoplazmik özellikleri; periferik yerleşimli filaman demetleri, çok sayıda mikrotübül, çok az sayıda serbest ribozomlar, gelişmiş sisterna yapısına sahip endoplazmik retikulumlar, lipid damlacıkları ve veya lipofuskin cisimleri ve çok sayıda kaveola içermeleridir. Çok sayıda mitokondrileri vardır ve sitoplazmanın geniş kısımlarında yoğunlaşmışlardır [53].Cajal hücreleri iç ve dış düz kas hücre tabakası arasında, iç düz kas hücresi tabakasına yapışık hemen ürotelyumun altında yerleşmiştir ve bu sayede düz kas hücreleri ile ürotelyal hücreler arasında motor ve duyu iletiminden sorumludurlar [41, 52].

2003 yılında yapılan bir çalışmada, Cajal hücreleri ilk defa üreter proksimal kısmında gösterilmiştir ve obstrüktif UPB spesmenlerinde c-kit pozitif interstisiyel Cajal hücreleri dansitesinin belirgin şekilde azaldığı bulunmuştur

[19]. Daha sonra yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bulunsa da, karşıt yönde diğer çalışmalarda UPBO'da bileşkedeki Cajal hücrelerin dağılımının değişmediği veya arttığı yönünde sonuçlar da elde edilmiştir [13, 17, 54].

1.2.2 Saptama Yöntemleri

Cajal hücrelerinin ışık ve elektron mikroskop incelemesinde kullanılan çok sayıda marker vardır. Bu hücrelerin boyanması için ilk kez Cajal tarafından kullanılan marker metilen mavisidir. Daha sonra ozmik asit-çinko iyodür boyama (ZIO), lipofilik karbosiyanin boyama ve rodamin 123 ile boyama kullanılmıştır. Tespit etmede kullanılmış histokimyasal methodlardaki enzimler ise nitrik oksit sentaz, manganaz süperoksit dismutaz ve hem-oksijenaz 2 olarak sıralanabilir. Saptanmalarında kullanılan immünmetodlardan ise günümüzde de en fazla tercih tirozin kinaz reseptörü c-kit antikoru ile boyanmasıdır [53]. c-kit tirozin kinaz reseptörü ilk defa 1992 yılında Maeda ve ark. tarafından intestinal pacemaker hücrelerinin geliştirilmesinde kullanılmıştır [55]. Bu tarihten itibaren de c-kit antikoru çok sayıda çalışmada kullanılmış ve düz kas hücreleri ile fibroblastların c-kit negatif olmasından dolayı Cajal hücrelerinin boyanmasında spesifikleşmiştir [53]. Cajal hücreleri ile c-kit antikoru ile boyamada karışabilecek hücreler ise mast hücreleridir. Ancak mast hücreleri Cajal hücrelerinden farklı olarak düz kas tabakasında değil submukoza ve mukozada bulunur. Mast hücreleri Toluidin mavisi ile boyanmaları ile de ayrılabilirler [19].

2.MATERYAL VE METOD

Gazi Üniversitesi Üroloji kliniğinde 2013-2018 yılları arasında üreteropelvik bileşke darlığı nedeniyle pyeloplasti ameliyatı yapılan 38 hastaya ait 41 üreteropelvik bileşke spesmeni Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Formalinde fiks edilerek parafine gömülmüş bloklar 4 mikron kalınlığında kesilerek immünohistokimyasal inceleme için kesitler hazırlandı. Kesitler streptavidin biotin yöntemi kullanılarak CD117 (c-kit) antikor (Leica kullanıma hazır antikor, clone T595) ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Musküler tabakada, 10 büyük büyütme alanındaki CD117 (+) hücre sayısı belirlendi. Cajal hücrelerinin mast hücrelerinden ayrımı için morfolojik kriterler gözetildi ve sadece oval nükleuslu, fusiform şekilli ve dendritik uzantıları seçilebilen hücreler değerlendirmeye alındı.

Hastalara Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası en erken 6.ayda MAG-3 diüretikli sintigrafi çekildi. Differansiyel böbrek fonksiyonları ve diüretik ile T1/2 zamanları hesaplandı.

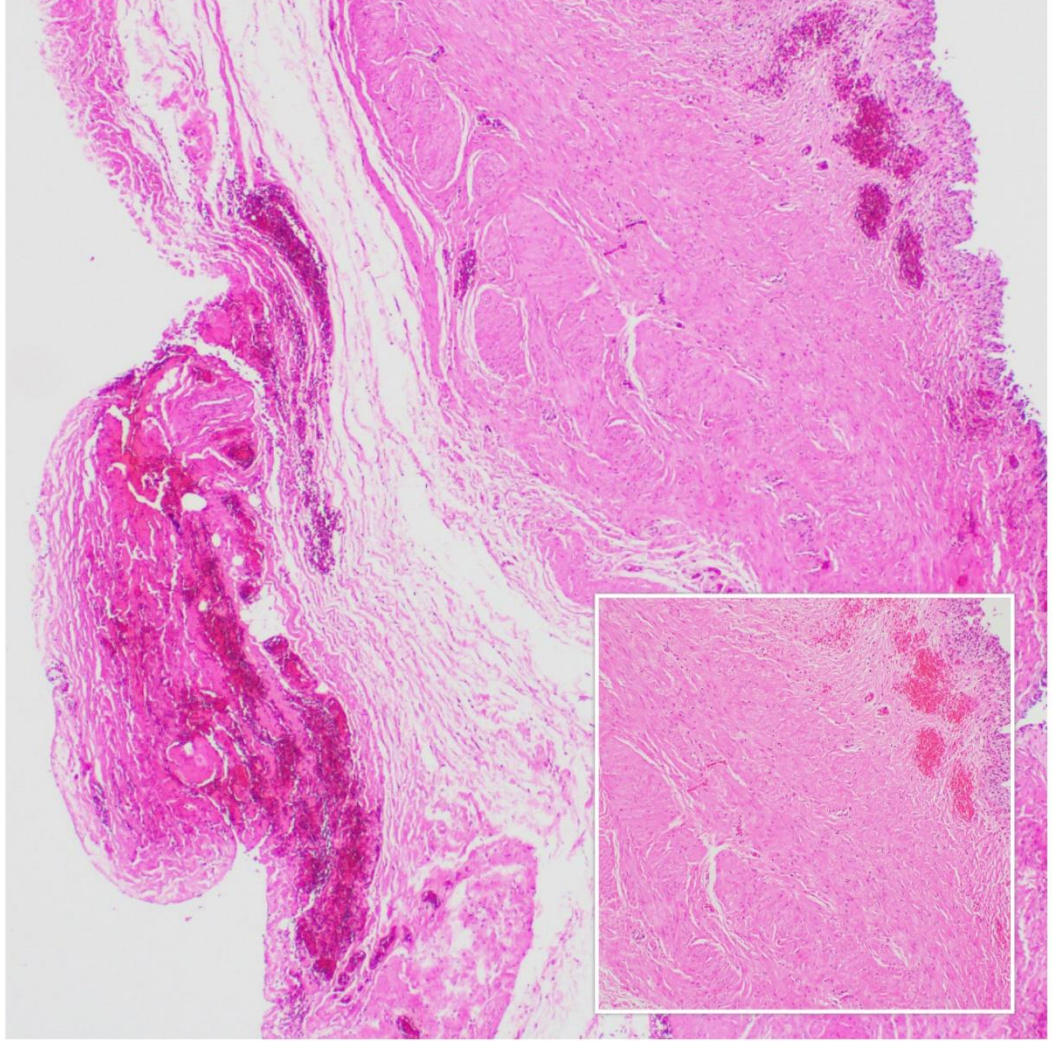
Her hastaya tanı koyulması aşamasında ve ameliyat sonrası değerlendirilmede böbrek pelvik anterior-posterior(AP) çap ölçümü ve hidronefroz değerlendirilmesi için üriner sistem görüntülemesi yapıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illionis, USA) kullanıldı. Ameliyat öncesi ve sonrası AP çap ölçümleri, differansiyel böbrek fonksiyonları ve T1/2 zamanları Wilcoxon testi kullanılarak analiz edildi. Hastaların Cajal hücre sayıları ile AP çap ölçümleri,

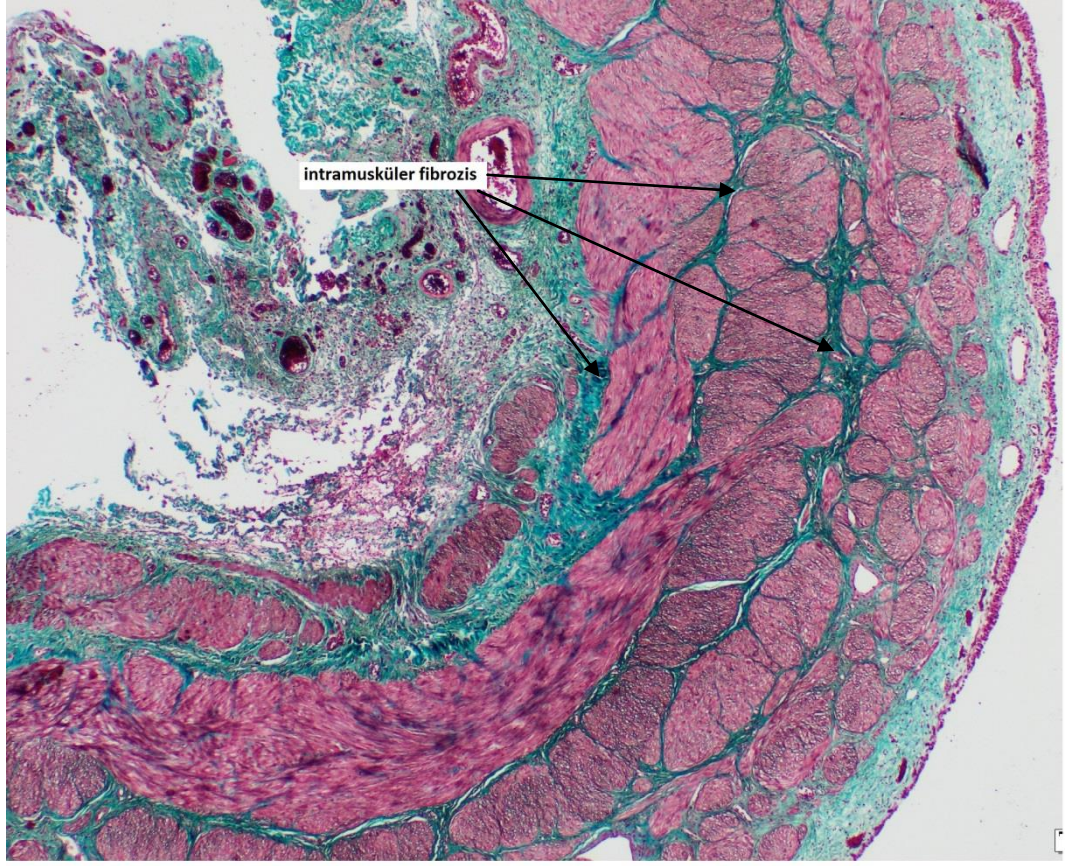
differentielsel böbrek fonksiyonları ve T1/2 süreleri arasındaki ilişki analizleri Mann Whitney-U testi kullanılarak yapıldı. Cajal hücre dağılımı ile hidronefroz değişimi arasındaki ilişki Fisher's Exact test ile, diüretik yanıtı ise Chi-kare testi ile karşılaştırıldı.

3.BULGULAR

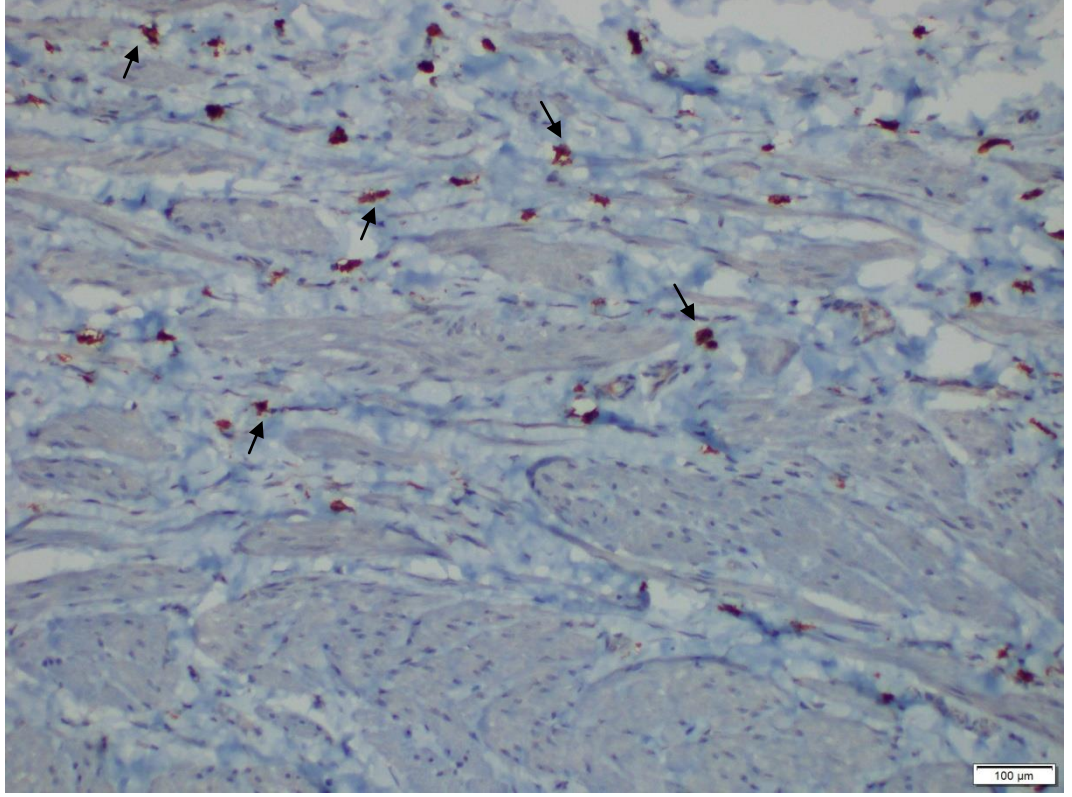
UPBO nedeniyle Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti yapılan 38 hastanın (25 erkek, 13 kız) yaş ortalaması 8.52 ± 8.863 yıl (0-35) idi. Hastalardan alınan 41 renal ünite spesmeni, Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim dalında yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucu, CD 117(+) boyanan Cajal hücre yoğunluğu belirlenerek 0-5 hücre (düşük) ve ≥ 6 hücre (orta-yüksek) olarak iki gruba ayrıldı. 19 (%46.3) renal ünite düşük Cajal hücre yoğunluğuna sahip iken, 22 (%53.6) renal ünite orta-yüksek grupta yer aldı.



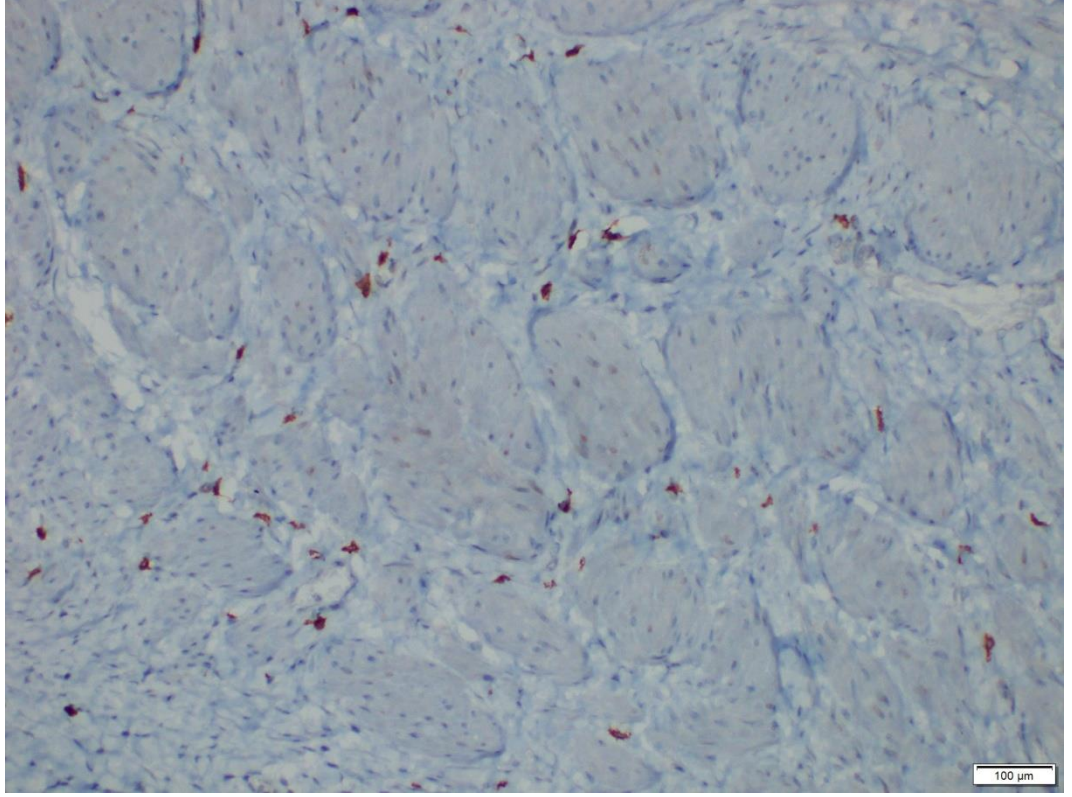
Şekil 1. Üreteropelvik bileşke (UPB) segmentinde muskularis propriada disorganizasyon ve kalınlaşma, H&EX40



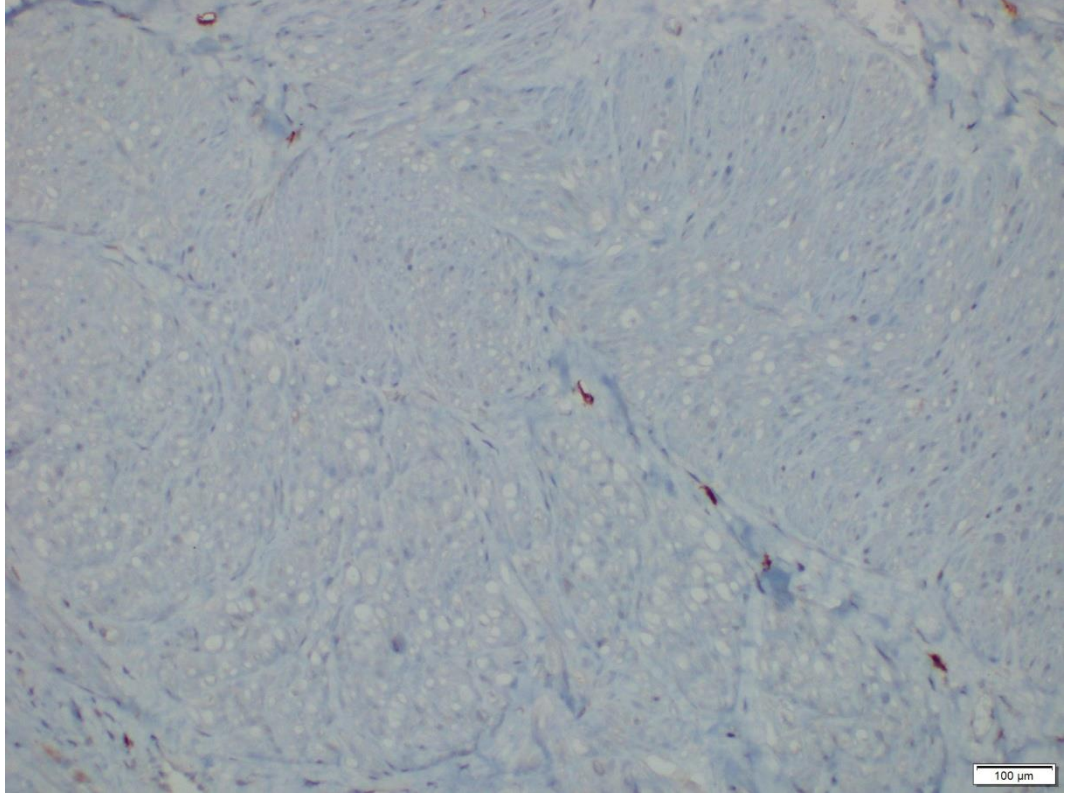
Şekil 2. Üreteropelvik bileşke duvarında, kas tabakasında düzensizlik ve intramusküler fibrozis (Trikrom boyama, X20)



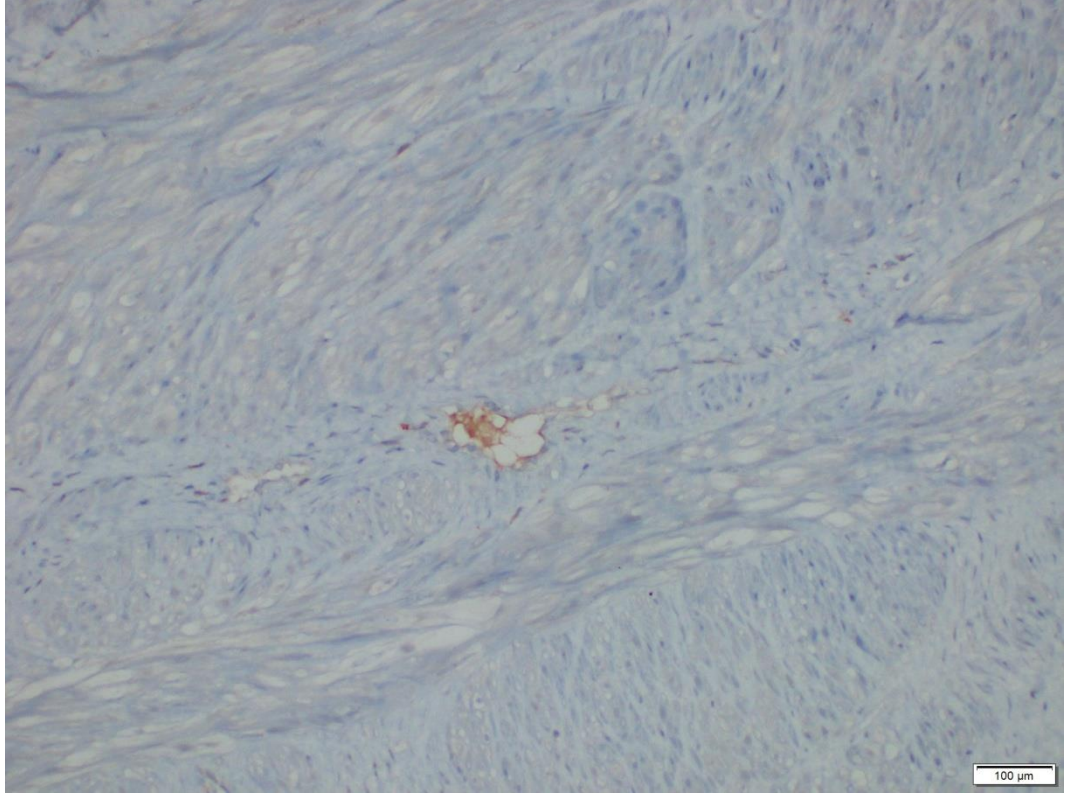
Şekil 3. İmmünohistokimyasal incelemede, kas lifleri arasında izlenen CD117 (+) Cajal hücrelerinden zengin üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin peroksidazX20.



Şekil 4. İmmünohistokimyasal incelemede, CD117 (+) Cajal hücreleri sayısı orta düzeyde olan üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin peroksidazX20.



Şekil 5. Az sayıda CD117 (+) Cajal hücrelerine sahip olan üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin peroksidazX20.



Şekil 6. CD117 (+) Cajal hücrelerinden fakir olan üreteropelvik bileşke segmenti, streptavidin-biotin peroksidazX20

Hastaların preoperatif ve postoperatif AP çapları Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı ve her iki Cajal hücre yoğunluğu grubunda da anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.001$ -düşük, $p=0.000$ -orta-yüksek). Cajal hücre sayıları ile AP çap ölçümleri arasındaki istatistiksel analizler Mann Whitney-U testi ile yapıldı. AP çap ölçümleri ,Cajal hücre yoğunluğuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.143$ -preop, $p=0.483$ -postop). (Tablo 1)

Tablo 1. Preoperatif ve postoperatif AP ap ölçümleri ile Cajal hücre dağılımı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Cajal hücre dağılımı	Preoperatif AP ap (median,min-max)	Postoperatif AP ap (median,min-max)	P değeri*
n=0-5	27.50 (10-50)	19 (6-30)	0.001
n≥6	33 (15-63)	15 (4-50)	0.000
P değeri**	0.143	0.483	

*Wilcoxon testi kullanılmıştır

**Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Hastaların pyleoplasti ameliyatı sonrası hidronefroz değişimleri ile Cajal hücre dağılımları ilişkisi, Fisher's exact test kullanılarak değerlendirildi. Düşük Cajal hücre grubunda hastaların %77.8'inde, orta-yüksek Cajal hücre grubunun ise %64.7'sinde hidronefroz derecesinde gerileme olduğu görüldü. Ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.392). (Tablo 2)

Tablo 2. Cajal hücre sayısı ile ameliyat sonrası hidronefroz değişimi arasındaki ilişki

Cajal Hücre dağılımı	Hidronefroz derecesi		P değeri*
	Fark yok n (%)	Gerileme n (%)	
n=0-5	4(22.2)	14(77.8)	0.392
n≥6	6(35.3)	11(64.7)	

* Fisher's exact test kullanılmıştır.

Hastaların Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ameliyat öncesi ve sonrası çekilen MAG-3 diüretikli sintigrafileri değerlendirildi. Preoperatif T1/2 süresinin düşük Cajal hücre grubunda anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü (p=0.021). Postoperatif T1/2 süreleri preoperatif T1/2 sürelerine oranla her iki grupta da anlamlı olarak kısalmıştı (p=0.000-düşük, p=0.001-orta-yüksek). Potoperatif T1/2 süreleri arasında Mann Whitney U testi ile karşılaştırma yapılarak iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=0.239).

Tablo 3. Cajal hücre dağılımı ile ameliyat öncesi ve sonrası T1/2 süreleri arasındaki ilişki

Cajal hücre dağılımı	Preoperatif T1/2 (sn) (median,min-max)	Postoperatif T1/2 (sn) (median,min-max)	P değeri*
n=0-5	50 (5.5-123.8)	14.5 (4-87)	0.000
n≥6	27.8 (6.8-129.9)	11.5 (3.4-212.8)	0.001
P değeri**	0.021	0.239	

*Wilcoxon testi kullanılmıştır

**Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Sintigrafik incelemelerde UPBO nedeniyle opere edilen ilgili böbreğin differansiyel fonksiyonları ameliyat öncesi yapılan tetkik ile, ameliyat sonrası en erken 6 ay sonraki kontrolde yapılan inceleme ile değerlendirildi. Preoperatif ve postoperatif differansiyel böbrek fonksiyonları açısından her iki Cajal hücre dağılımı grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (preoperatif- p=0.903 ve postoperatif- p=0.564). Böbrek fonksiyonlarında ameliyat sonrası düzelme sadece düşük Cajal hücre dağılımlı grupta istatistiksel anlamlı olarak bulundu (p=0.015). (Tablo 4)

Tablo 4. Differansiyel böbrek fonksiyonları ve Cajal hücre dağılımı arasındaki ilişki

Cajal hücre dağılımı	Preoperatif (%)Differansiyel böbrek fonksiyonu (median,min-max)	Postoperatif (%)Differansiyel böbrek fonksiyonu (median,min-max)	P değeri*
n=0-5	46 (15-97.5)	47.55 (16-99)	0.015
n≥6	45 (24-100)	48.5 (21-100)	0.330
P değeri**	0.903	0.564	

*Wilcoxon testi kullanılmıştır

**Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Hastaların sintigrafi incelemelerinde diüretik yanıtları da değerlendirildi. Ameliyat sonrası 10 (%24.4) hastanın diüretiğe kısmi, 28 (%68.3) hastanın tam yanıt olduğu izlendi. 3 hastada diüretik yanıtında fark olmadığı saptandı. Sonuç olarak hastaların sintigrafik düzelme-başarı oranı %92.7 olarak hesaplandı. Diüretik yanıtı ile Cajal hücre sayısı arasındaki Chi-kare analiz sonucu istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0.511) (Tablo 5)

Tablo 5. Sintigrafik diüretik yanıtı ile Cajal hücre dağılımı arasındaki ilişki

Cajal hücre dağılımı	Diüretik yanıtı		P değeri*
	Yok/ Kısmi yanıt N(%)	Belirgin yanıt N(%)	
n=0-5	%36.8	%63.2	0.511
n≥6	%27.3	%72.7	

*Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.



Şekil 7. Aynı hastaya ait preoperatif ve postoperatif MAG3 diüretikli sintigrafi görüntüleri, diüretik yanıtında düzelmenin izlenmesi.

4.TARTIŞMA

UPBO'na bağlı hidronefroz tedavi yöntemleri açısından en bilinen pediyatrik ürolojik patolojilerden olmasına rağmen etyolojisi konusunda bilinenler halen yeterli değildir [17]. Fetal katlantıların sebep olduğu üreteral valvler, dışarıdan UPB'ye olan aberran damar basısı veya ileri derecedeki VUR haricinde, UPBO'na sebep olan adinamik üreteral segmentin mikroyapısı üzerine yapılan immünohistokimyasal çalışmalar süregelmektedir. UPB'deki düz kas hücrelerinden kollajen üretim defekti ve azalmış nöral hücrelerin etyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir [18]. Bu alanda yapılan kollajen çalışmalarında Tip I kollajenin interfasiküler alanda, Tip III kollajenin intrafasiküler alanda depolandığı ve bu kontrolün bozulması veya Tip III kollajen lizisinin azalmasının sebep olabileceği belirtilmiştir [56]. Mezenkimal farklılaşmada rolü olduğu bilinen TGF-beta gibi büyüme faktörlerinin artışının da bu patolojide etkili olabileceği gösterilmiştir [37]. Mezenkimal-epitelyal etkileşimlerde başlıca görevli extrasellüler matriks proteinleri laminin, fibronektin ve tip IV kollajen üretiminin UPB'de üretiminin artışının etyolojik faktörlerden biri olduğu da bilinmektedir [17].

İlk defa gastrointestinal sistem motilitesinde rolü olduğu gösterilmesinden yola çıkılarak üreteropelvik bileşkede de tespit edilen Cajal hücreleri bir tür pacemaker hücrelerdir. Yapılan çok sayıda çalışmada Cajal hücre yoğunluğunun üreteropelvik bileşkede azalmasının UPBO'na sebep olduğu immünohistokimyasal olarak kanıtlanmıştır. Solari ve ark. 2003 yılında yaptıkları

çalışmada c-kit pozitif olan Cajal hücrelerinin pelviüreterik peristaltik hareketlerde rolü olduğunu ve yoğunluklarının azalmasının obstrüksiyona ve idrar akımının bozulmasına yol açtığını belirtmişlerdir [19]. Yang ve arkadaşları da benzer şekilde UPBO olan hastalar ile Wilm's tümörlü hastalardan alınan obstrüktif olmayan UPB materyallerinde c-kit pozitif boyanan Cajal hücre incelemesi sonucu, obstrüktif grupta hem sayı olarak daha az hem de boyutlarının daha küçük olduğunu bulmuşlardır [43]. Şenol ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde UPBO olan hasta spesmenlerinde c-kit pozitif olan Cajal hücre sayısının azalmış olduğu ve etyolojide rol oynayabileceği öne sürülmüştür [57].

Buna karşın en bilinen araştırmalardan biri olan Koleda ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada ise; normal ve obstrüktif üreteropelvik bileşke materyalleri immünohistolojik olarak incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Obstrüktif olan spesmenlerde Cajal hücre yoğunluğunun belirgin olarak arttığını, bunun yanında artan yaşla beraber sayılarının giderek azaldığını belirtmişlerdir. Artmış interstisyel Cajal hücre sayısının, azalmış peristaltizmi kompanse etmek için musküler hipertrofiye neden olduğunu belirtmişlerdir. Yaşla beraber kompensasyonun bozulmasına bağlı sayılarının azaldığını öne sürmüşlerdir [13]. Kuzgunbay ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında UPBO ile Cajal hücre sayısı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ratlarda oluşturulan UPBO modelinde obstrüksiyon oluşturulduktan sonra 7-90 günlerde Cajal hücre sayısında artış olduğu izlenmiştir. En yüksek volüme ise çalışmanın 14.gününde ulaştığını, bu yükselişin sebebinin obstrüksiyonu kompanse etmeye çalışan artmış peristaltik hareketler olduğunu öne sürmüşlerdir. 90.günden sonra ise Cajal hücre

sayısının azaldığını bulmuşlardır [58]. Apoznanski ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada ise Cajal hücre dağılımı açısından UPBO olan ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamış ve UPBO ile arasında ilişki olmadığı öne sürülmüştür [54].

Bizim çalışmamızdaki amaç ise etyolojide etkisi olabileceği düşünülen ancak sayısının azalması mı yoksa artmasının mı sebep olduğu bilinmeyen Cajal hücre dağılımını histopatolojik yöntemlerle inceleyerek, cerrahi sonuçlarla ilişkisinin varlığını araştırmaktır. Yapılan çalışmaların immünohistokimyasal çalışmalar düzeyinde kalmaması, klinik sonuçlar ile bütünleştirilmesinin daha faydalı olacağını düşünerek hastaları Cajal hücre dağılımına göre gruplara ayırarak, postoperatif klinik sonuçlarını karşılaştırdık. Cajal hücre dağılımının, cerrahi başarısını etkileyen bir faktör olup olmadığını araştırdık. Bu sebeple ameliyat edilen olguların preoperatif ve postoperatif hidronefroz değişimi ve sintigrafi sonuçları ile Cajal hücre dağılımı arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalıştık. Inugala ve ark. 2017 yılında benzer bir çalışma yaparak pyeloplasti yapılan 25 hastanın, postoperatif 6 ay sonra DTPA sintigrafilerini çekmişler ve cerrahi sonucuna göre hastaları iki gruba ayırmışlardır. Böbreğin drenajının veya fonksiyonlarının düzeldiği hastaları başarılı, olmayanları başarısız olarak gruplayarak immünohistokimyasal bulgular ile karşılaştırmışlar. Başarısız olarak kabul edilen sadece 2 hastanın, UPB’de Cajal hücre sayısı negatif olarak tanımlanan gruptan (0-1) olduğu belirtilmiş ve cerrahi sonuçlar ile Cajal hücre sayısı arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmişlerdi [59]. Ancak hasta sayısı açısından karşılaştırmanın yetersiz olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamız

metodolojik olarak farklılıklar göstermekte olup, literatürde benzer çalışmaya rastlanamamıştır.

Hastalarımızın preoperatif bulguları incelendiğinde T1/2 sürelerinin Cajal hücrelerinden fakir olan grupta (n=0-5), Cajal hücrelerinin fazla olduğu gruba göre anlamlı olarak daha uzun olduğu bulundu (p=0.021). Bu durum, Cajal hücre yetersizliğinin böbreğin boşaltımını olumsuz yönde etkilediğini ve UPBO'da etyolojik önemi olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın Cajal hücre sayısı ile, preoperatif AP çap ölçümleri ve differansiyel fonksiyonlar açısından fark izlenmemesi bu görüşü desteklememiştir. Postoperatif bulgular incelendiğinde ise; AP çap ölçümleri her iki grupta da azalmış, postoperatif T1/2 süreleri her iki grupta da kısalmıştır. Bu parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış, sonuç olarak Cajal hücre dağılımının UPBO cerrahi başarısını belirleyen bir faktör olmadığı görülmüştür. Postoperatif differansiyel fonksiyonlar açısından karşılaştırıldığında; Cajal hücrelerinin az olduğu grupta differansiyel fonksiyonlar açısından istatistiksel anlamlı olarak düzelme olmuştur. UPBO cerrahisinin differansiyel fonksiyonlara olumlu etkisini öngörmeye Cajal hücre dağılımı yararlı bir parametre olabilir. Bununla birlikte daha önce belirtildiği üzere, Cajal hücre yetersizliğinin obstrüksiyon şiddetinin belirteci olması beklenirken; tüm bulgular gözden geçirildiğinde bu sonuç doğrulanamaktadır. Hastaların postoperatif hidronefroz değişimleri ve diüretik yanıtları da preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında; hem hidronefrozun her iki grupta gerilediği hem de diüretik yanıtının her iki grupta da iyileştiği izlenmiştir. Ancak Cajal hücre dağılımından bağımsızdır. Yani Cajal hücre dağılımı UPBO olan hastaların

preoperatif böbrek durumu hakkında bilgi verirken, ameliyat başarısını öngörmeye yeterli bir prediktör değildir. Cerrahi düzeltmeler Cajal hücre dağılımından bağımsız olarak başarılı sonuçlar vermektedir. Bununla beraber hasta sayısının az olması nedeniyle bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.SONUÇ

Cajal hücre dağılımı preoperatif bulgular açısından fark yaratabildiğinden, çalışmamız sonucunda etyolojik olarak ve preoperatif prediktör olarak kabul edilebileceğini düşünmekteyiz. UPBO önlenmesi veya en azından böbrek fonksiyon kaybını azaltmada etkili olabileceğinden, preoperatif olarak Cajal hücrelerini indükleyebilecek tedavi yöntemlerinin araştırılması bu konuda ilerleme sağlayabilir. Ancak Cajal hücre dağılımının preoperatif olarak bilinmesi, yapılan cerrahi düzeltmelerin sonucunu etkilememektedir. Hastaların postoperatif sonuçları sadece hastanın kendi klinik durumu ve yapılan cerrahinin başarısı ile ilgilidir, Cajal hücre dağılımı ile postoperatif başarı tahmini yapmak mümkün değildir. Ancak bu konuda kesin yargıya varılabilmesi için, geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

REFERANSLAR

1. Carr MC, C.P., *Anomalies and surgery of ureter in children*, in *Campbell-Walsh Urology* K.L. Wein AJ, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Editor. 2012, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 3212-3234.
2. Park, J.M. and D.A. Bloom, *The pathophysiology of UPJ obstruction: current concepts*. Urologic Clinics of North America, 1998. **25**(2): p. 161-169.
3. Krajewski, W., J. Wojciechowska, J. Dembowski, R. Zdrojowy, and T. Szydełko, *Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: An underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment*. Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University, 2017. **26**(5): p. 857-864.
4. Churchill, B.M. and W.C. Feng, *Ureteropelvic junction anomalies: congenital ureteropelvic junction problems in children*, in *Pediatric urology*. 2010, Elsevier. p. 248-271.
5. Joyner, B.D. and M.E. Mitchell, *Ureteropelvic junction obstruction*, in *Pediatric Surgery (Sixth Edition)*. 2006, Elsevier. p. 1723-1740.
6. Kelalis, P.P., O.S. Culp, G.B. Stickler, and E.C. Burke, *Ureteropelvic Obstruction in Children: Experiences with 109 Cases*. The Journal of urology, 1971. **106**(3): p. 418-422.
7. Uson, A.C., L.A. Cox, and J.K. Lattimer, *Hydronephrosis in infants and children: I. Some clinical and pathological aspects*. JAMA, 1968. **205**(6): p. 323-326.
8. Murnaghan, G., *The physiology of hydronephrosis*. Postgraduate medical journal, 1958. **34**(389): p. 143.
9. Notley, R.G., *Electron microscopy of the upper ureter and the pelvi-ureteric junction*. British journal of urology, 1968. **40**(1): p. 37-52.
10. Hanna, M.K., R.D. Jeffs, J.M. Sturgess, and M. Barkin, *Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction*

and primary obstructive megaureter. The Journal of urology, 1976. **116**(6): p. 725-730.

11. Maizels, M. and F. Stephens, *Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: anatomic, embryologic and clinical aspects*. The Journal of urology, 1980. **123**(5): p. 742-747.
12. Kiil, F., *Analysis of myogenic mechanisms in renal autoregulation*. Acta physiologica scandinavica, 2002. **174**(4): p. 347-355.
13. Koleda, P., W. Apoznanski, Z. Wozniak, L. Rusiecki, T. Szydelko, W. Pilecki, M. Polok, D. Kalka, and A. Pupka, *Changes in interstitial cell of Cajal-like cells density in congenital ureteropelvic junction obstruction*. International urology and nephrology, 2012. **44**(1): p. 7-12.
14. Krakos, M. and E. Andrzejewska, *Abnormalities of ureteral innervation as the base of etiopathogenesis of congenital hydronephrosis in children*. Przegl Pediatr, 2004. **34**(2): p. 94-97.
15. Wang, Y., P. Puri, J. Hassan, H. Miyakita, and D. Reen, *Abnormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in ureteropelvic junction obstruction*. The Journal of urology, 1995. **154**(2): p. 679-683.
16. Knerr, I., K. Dittrich, J. Miller, W. Kummer, W. Rösch, W. Weidner, and W. Rascher, *Alteration of neuronal and endothelial nitric oxide synthase and neuropeptide Y in congenital ureteropelvic junction obstruction*. Urological research, 2001. **29**(2): p. 134-140.
17. Özel, Ş., H. Emir, S. Dervişoğlu, N. Akpolat, B. Şenel, A. Kazez, Y. Söylet, G. Çetin, N. Danişmend, and S. Büyükünäl, *The roles of extracellular matrix proteins, apoptosis and c-kit positive cells in the pathogenesis of ureteropelvic junction obstruction*. Journal of pediatric urology, 2010. **6**(2): p. 125-129.
18. Murakumo, M., K. Nonomura, T. Yamashita, T. Ushiki, K. Abe, and T. Koyanagi, *Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction*. The Journal of urology, 1997. **157**(5): p. 1963-1968.

19. Solari, V., A.P. Piotrowska, and P. Puri, *Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction*. The Journal of urology, 2003. **170**(6): p. 2420-2422.
20. Auge, B.K. and G.M. Preminger, *Ureteropelvic junction repair: planning the approach*. Atlas of the Urologic Clinics of North America, 2003. **11**(2): p. 141-148.
21. Simsek F, T.i., *çocuklarda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonları in Temel Üroloji*, B.Y. Anafarta K, Arıkan N., Editor. 2011, Güneş Kitabevi: Ankara. p. 346-350.
22. Baker, L.A. and R.A. Gomez, *Embryonic development of the ureter and bladder: acquisition of smooth muscle*. The Journal of urology, 1998. **160**(2): p. 545-550.
23. Chertin, B., A. Pollack, D. Koulikov, R. Rabinowitz, O. Shen, D. Hain, I. Hadas-Halpren, and A. Farkas, *Does renal function remain stable after puberty in children with prenatal hydronephrosis and improved renal function after pyeloplasty?* The Journal of urology, 2009. **182**(4): p. 1845-1848.
24. Zeltser, I.S., J.-b. Liu, and D.H. Bagley, *The incidence of crossing vessels in patients with normal ureteropelvic junction examined with endoluminal ultrasound*. The Journal of urology, 2004. **172**(6): p. 2304-2307.
25. Mut, T., Ö. Acar, T. Oktar, I. Kılıçaslan, T. Esen, H. Ander, and O. Ziyilan, *Intraoperative inspection of the ureteropelvic junction during pyeloplasty is not sufficient to distinguish between extrinsic and intrinsic causes of obstruction: correlation with histological analysis*. Journal of pediatric urology, 2016. **12**(4): p. 223. e1-223. e6.
26. Richstone, L., C.A. Seideman, E. Reggio, R. Bluebond-Langner, P.A. Pinto, B. Trock, and L.R. Kavoussi, *Pathologic findings in patients with ureteropelvic junction obstruction and crossing vessels*. Urology, 2009. **73**(4): p. 716-719.

27. Cussen, L., *The morphology of congenital dilatation of the ureter: intrinsic ureteral lesions*. Australian and New Zealand Journal of Surgery, 1971. **41**(2): p. 185-194.
28. Berger, R.M., J.M. Lebowitz, and P.A. Carroll, *Ureteral polyps presenting as ureteropelvic junction obstruction in children*. The Journal of urology, 1982. **128**(4): p. 805-807.
29. Hoddick, W.K., R.A. Filly, B.S. Mahony, and P.W. Callen, *Minimal fetal renal pyelectasis*. Journal of Ultrasound in Medicine, 1985. **4**(2): p. 85-89.
30. Maizels, M., C.K. Smith, and C.F. Firlit, *The management of children with vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction*. The Journal of urology, 1984. **131**(4): p. 722-726.
31. Rossleigh, M.A., *Renal cortical scintigraphy and diuresis renography in infants and children*. Journal of Nuclear Medicine, 2001. **42**(1): p. 91-95.
32. Ulman, I., V.R. Jayanthi, and S.A. Koff, *The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively*. The Journal of urology, 2000. **164**(3): p. 1101-1105.
33. Koff, S., L. Binkovitz, B. Coley, and V. Jayanthi, *Renal pelvis volume during diuresis in children with hydronephrosis: implications for diagnosing obstruction with diuretic renography*. The Journal of urology, 2005. **174**(1): p. 303-307.
34. Avni, E.F., M.A. Bali, M. Regnault, N. Damry, F. Degroot, T. Metens, and C. Matos, *MR urography in children*. European journal of radiology, 2002. **43**(2): p. 154-166.
35. Hughes, J., W. Jan, J. Goodie, R. Lund, and S. Rankin, *MR urography: evaluation of different techniques in non-dilated tracts*. Clinical radiology, 2002. **57**(11): p. 989-994.
36. Johnston, R.B. and C. Porter, *The Whitaker test*. Urology journal, 2014. **11**(3): p. 1727-1730.
37. Seremetis, G.M. and M. Maizels, *TGF-beta mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical ureteropelvic junction obstruction*. The Journal of urology, 1996. **156**(1): p. 261-266.

38. Hong, P., G. Ding, D. Zhu, K. Yang, J. Pan, X. Li, Z. Chen, L. Zhang, Q. Tang, and H. Hao, *Head-to-Head Comparison of Modified Laparoscopic Pyeloplasty and Robot-Assisted Pyeloplasty for Ureteropelvic Junction Obstruction in China*. Urologia internationalis, 2018. **101**(3): p. 337-344.
39. Rohrmann, D., H.M. Snyder III, J.W. Duckett Jr, D.A. Canning, and S.A. Zderic, *The operative management of recurrent ureteropelvic junction obstruction*. The Journal of urology, 1997. **158**(3): p. 1257-1259.
40. Casale, P., P. Mucksavage, M. Resnick, and S.S. Kim, *Robotic ureterocalicostomy in the pediatric population*. The Journal of urology, 2008. **180**(6): p. 2643-2648.
41. Di Benedetto, A., S. Arena, P.A. Nicotina, G. Mucciardi, A. Gali, and C. Magno, *Pacemakers in the upper urinary tract*. Neurourology and urodynamics, 2013. **32**(4): p. 349-353.
42. Piotrowska, A.P., V. Solari, and P. Puri, *Distribution of interstitial cells of Cajal in the internal anal sphincter of patients with internal anal sphincter achalasia and Hirschsprung disease*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2003. **127**(9): p. 1192-1195.
43. Yang, X., Y. Zhang, and J. Hu, *The expression of Cajal cells at the obstruction site of congenital pelviureteric junction obstruction and quantitative image analysis*. Journal of pediatric surgery, 2009. **44**(12): p. 2339-2342.
44. Schwentner, C., J. Oswald, A. Lunacek, H. Fritsch, M. Deibl, G. Bartsch, and C. Radmayr, *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. **174**(5): p. 1981-1986.
45. Metzger, R., T. Schuster, H. Till, M. Stehr, F.-e. Franke, and H.-g. Dietz, *Cajal-like cells in the human upper urinary tract*. The Journal of urology, 2004. **172**(2): p. 769-772.
46. Klemm, M.F., B. Exintaris, and R. Lang, *Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract*. The Journal of physiology, 1999. **519**(3): p. 867-884.

47. Turunc, T., Y. Bayazit, F. Doran, N. Bal, and S. Doran, *Effects of vas deferens obstruction on Cajal-like cells in rats*. *Urologia internationalis*, 2009. **83**(1): p. 86-91.
48. Exintaris, B., M.F. Klemm, and R.J. Lang, *Spontaneous slow wave and contractile activity of the guinea pig prostate*. *The Journal of urology*, 2002. **168**(1): p. 315-322.
49. Sergeant, G.P., M.A. Hollywood, K. McCloskey, K. Thornbury, and N. McHale, *Specialised pacemaking cells in the rabbit urethra*. *The Journal of Physiology*, 2000. **526**(2): p. 359-366.
50. Balikci, Ö., T. Turunç, N. Bal, H. Çelik, and H. Özkardeş, *Comparison of Cajal-like cells in pelvis and proximal ureter of kidney with and without hydronephrosis*. *International braz j urol*, 2015. **41**(6): p. 1178-1184.
51. Sanders, K.M., *A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract*. *Gastroenterology*, 1996. **111**(2): p. 492-515.
52. Gevaert, T., R. De Vos, F. Van Der Aa, S. Joniau, J. van den Oord, T. Roskams, and D. De Ridder, *Identification of telocytes in the upper lamina propria of the human urinary tract*. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2012. **16**(9): p. 2085-2093.
53. Faussone- Pellegrini, M.S. and L. Thuneberg, *Guide to the identification of interstitial cells of Cajal*. *Microscopy research and technique*, 1999. **47**(4): p. 248-266.
54. Apoznanski, W., P. Koleda, Z. Wozniak, L. Rusiecki, T. Szydelko, D. Kalka, and W. Pilecki, *The distribution of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction*. *International urology and nephrology*, 2013. **45**(3): p. 607-612.
55. Maeda, H., A. Yamagata, S. Nishikawa, K. Yoshinaga, S. Kobayashi, and K. Nishi, *Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system*. *Development*, 1992. **116**(2): p. 369-375.

56. Yoon, J.Y., J.C. Kim, T.K. Hwang, M.S. Yoon, and Y.H. Park, *Collagen studies for pediatric ureteropelvic junction obstruction*. Urology, 1998. 52(3): p. 494-497.
57. Senol, C., M. Onaran, S. Gurocak, I.I. Gonul, and M.O. Tan, *Changes in Cajal cell density in ureteropelvic junction obstruction in children*. Journal of pediatric urology, 2016. 12(2): p. 89. e1-89. e5.
58. Kuzgunbay, B., F. Doran, Y. Bayazit, T. Turunc, N. Satar, and A.A. Kayis, *The effects of ureteral obstruction on Cajal-like cells in rats*. Journal of pediatric urology, 2009. 5(4): p. 269-273.
59. Inugala, A., R.K. Reddy, B.N. Rao, S.P. Reddy, R. Othuluru, L. Kannian, N. Kumbha, and S. Srirampur, *Immunohistochemistry in Ureteropelvic Junction Obstruction and Its Correlation to Postoperative Outcome*. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons, 2017. 22(3): p. 129-133.