

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr.Adnan ABASIYANIK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIKLARINDA NÖRONAL DİSFONKSİYONUN
MORFOMETRİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Adnan ABASIYANIK

Dr.Metin GÜNDÜZ
UZMANLIK TEZİ
KONYA-2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1.İÇİNDEKİLER.....	1
2.KISALTMALAR	3
3.GİRİŞ VE AMAÇ	4
4.GENEL BİLGİLER	5
4.1.EMBRİYOLOJİ	5
4.2.ANATOMİ	6
4.3.HİSTOLOJİ	8
4.4.PELVİS RENALİS VE ÜRETER FİZYOLOJİSİ	9
4.4.1.ÜRETEROPELVİK BİLEŞKENİN YAPISI	9
4.4.2.ÜRETER FİZYOLOJİSİ	10
4.4.3.HÜCRESEL ANATOMİ	10
4.4.4.ELEKTRİKSEL AKTİVİTE	10
4.4.5.İSTİRAHAT POTANSİYELLERİ	10
4.4.6.AKSİYON POTANSİYELİ	11
4.4.7.PACEMAKER POTANSİYELİ	12
4.4.8.İDRAR AKIMININ ÜRETERDE İLETİLMESİ	12
4.5.ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞI	13
4.5.1.ETYOLOJİ	14
4.5.2.FİZYOPATOLOJİ	14
4.5.3.PRENATAL TANI	15
4.5.4.POSTNATAL TANI	16
4.5.5.KLİNİK BULGULAR	18
4.5.6.TEDAVİ	18

5.İNMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYALAR	20
6.MATERYAL VE METOD	21
6.1.HASTALAR	21
6.2.PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	22
6.3.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	24
7.BULGULAR	25
8.TARTIŞMA	31
9.SONUÇ	35
10.ÖZET	36
11.SUMMARY	37
12.KAYNAKLAR	38
13.TEŞEKKÜR	43

2.KISALTMALAR

UPBD.....	Üreteropelvik bileşke darlığı
UPB.....	Üreteropelvik bileşke
USG.....	Ultrasonografi
UVBD	Üreterovezikal bileşke darlığı
VUR	Vezikoüreteral reflü
PUV	Posterior üretral valv
A-P.....	Antero-posterior
İVP.....	İntravenöz pyelografi
DMSA	Dimerkaptosüksinat
DTPA.....	Dietilenetriaminpentaasetikasıit
MAG ₃	Merkaptoasetiltriglisin
VCUG.....	Voiding sistoüretrografi
İMP.....	İstirahat membran potansiyeli
ATP.....	Adenozin trifosfat
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factör
PGP 9.5	Protein gene product 9.5
NGF-R	Nerve growth factor receptor

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD), idrarın böbrek pelvisinden üretere akmasını engelleyen ve tedavi edilmediği takdirde böbreğin hasarlanmasına yol açan anatomik veya fonksiyonel bir darlıktır. UPBD 1250 canlı doğumda bir görülür¹.

UPBD'in etyopatogenezi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Miyojenik ve yapısal patolojilerin yanında son yıllarda yapılan çalışmalarda nöronal disfonksiyonu gösteren bulgular elde edilmiştir. Bununla birlikte innervasyon paterni hakkında çok az bilgi mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı; UPBD nedeniyle opere edilen hastalardan eksize edilen materyallerin, non-medikal nedenlerle eksitus olan vakalardan alınan materyallerle karşılaştırılıp, nöronal disfonksiyonu morfometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirerek nöronal disfonksiyonun varlığını, etki ve sonuçlarını ortaya koymaktır. İmmünohistokimyasal marker olarak sinaptofizin (sinaps vezikül markeri), S-100 (sinir hücresi liflerini boyar), protein gene product 9.5 (nöron spesifik protein) ve CD 117 (motiliteyi sağlayan Cajal interstisiyal hücrelerini gösterir) kullanılmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1.EMBRYOLOJİ

Ürogenital sistem, embriyonun dorsal vücut duvarı boyunca yerleşen, intermediyer mezodermden gelişir. Embriyonun horizontal planda katlanması sırasında bu mezoderm ventrale doğru çekilir ve somitlerle olan bağlantısını kaybeder. Böylece dorsal aortun her iki yanında “ürogenital kabartı“ adı verilen longitudinal bir mezoderm kabartısı oluşur. Bu doku daha sonra üriner ve genital sistemleri oluşturacaktır. Üriner sistemi oluşturacak olan ürogenital kabartı kısmı “nefrojenik kordon veya kabartı“ adını alırken, genital sistemi oluşturacak kısım “gonadal kabartı“ adını alır².

İnsan embriyosunda üç tip böbrek sistemi gelişmektedir; pronefrozarlar, mezonefrozarlar ve metanefrozlar².

Pronefrozarlar; geçici fonksiyonel olmayan yapılardır ve ilk olarak dördüncü haftanın başında ortaya çıkarlar. Pronefrozarlar, embriyonun boyun bölgesinde az sayıda hücre kümesi ve kıvrılmış tubüler yapılar ile temsil edilirler. Pronefrik duktus, kaudal olarak uzanır ve kloakaya açılır. Rudimenter olan pronefrozlara ait yapılar kısa bir süre sonra dejenerasyona uğrarlar ancak pronefrik duktusların çoğunluğu belirli bir süre kalır ve bir sonraki böbrek sisteminde bunlardan yararlanılır².

Oldukça genişlemiş ve uzamış boşaltıcı organlar olan mezonefrozarlar, dördüncü haftanın sonuna doğru rudimenter yapılar olan pronefrozarların kaudalinde ortaya çıkarlar. Bu yapılar daha iyi gelişmiştir ve kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar ara böbrekler olarak embriyoda fonksiyon görürler. Mezonefrik böbrekler glomerüller ve mezonefrik tubüllerden oluşmuşlardır. Mezonefrik tubüller, pronefrik duktustan köken alan, mezonefrik duktusa açılırlar. Mezonefrik duktus da kloakaya açılır. Mezonefrozarlar birinci trimesterin sonuna doğru dejenerer olurlar ancak mezonefrik tubüller, erkeklerde testisin efferent duktulilerine ve mezonefrik duktusa dönüşürler².

Metanefrozlar veya kalıcı böbrekler, beşinci haftanın başında gelişmeye başlarlar ve yaklaşık 4 hafta sonra fonksiyonel hale gelirler. İdrar oluşumu fetal yaşam boyunca devam eder. Oluşan idrar amniyon boşluğu içine verilir ve burada amniyon sıvısı ile karışır. Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptir: Metanefrik divertikül (üreterik tomurcuk) ve intermediyer mezodermin metanefrik kitlesi (metanefrojenik blastem)².

Üreterik tomurcuk, mezonefrik duktusun kloakaya giriş yerine yakın dışa doğru yapmış olduğu bir divertiküldür. Metanefrik mezoderm ise nefrojenik kordonun kaudal kısmından köken almaktadır. Metanefrozun her iki primordial bölümü de mezodermal kökenlidir. Renal pelvis, üreter, kaliksler ve toplayıcı duktuslar üreterik tomurcuktan, nefronlar ise metanefrik mezodermden gelişir².

Böbreklerin fonksiyonel olgunlaşması doğumdan sonra gerçekleşmektedir. Metanefrik böbrekler sakrumun ventralinde, birbirlerine yakın halde pelvis içerisinde yerleşmişlerdir. Karın ve pelvis büyümesiyle beraber böbrekler yavaş yavaş karın içersine yerleşir ve daha yukarı doğru hareket ederler, 9. haftada yetişkindeki pozisyonlarına ulaşırlar².

4.2.ANATOMİ

Böbrekler karın arka duvarının en üst kısmında ve vertebraların her iki yanında yer alır. Böbreklerin çevresini gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar, ön yüzünü periton örter. Üst uçları T11'in üst kenarı, alt uçları ise L3 seviyesinde bulunur. Karaciğerin yerleşimi nedeniyle sağ böbrek sola göre biraz daha aşağıdadır. Her bir böbrek yaklaşık 11.5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı erişkin erkeklerde 125-170 gram, kadınlarda ise 115-155 gramdır. Her iki böbreğin toplam ağırlığı vücut ağırlığının yaklaşık 1/240'ı kadardır. Yenidoğanlarda bu oran üç kat daha fazladır³.

Böbreklerin medial kenarının orta kısmında vertikal yönde bir yarı bulunur. Buna hilum renale denir. Burada önden arkaya doğru vena renalis, arteria renalis ve üreter

bulunur³. Böbreklerin kesit yüzeyinde iki bölüm vardır. Dış kısmına korteks renalis, iç kısmına medulla renalis, orta kısımda bulunan böbrek şeklindeki boşluğa sinus renalis denir. Korteks renalis glomerüllerden, medulla renalis ise toplayıcı kanallardan oluşur. Sinus renaliste bulunan 1-3 adet papilla renalis kaliks renalis minörü, 2-3 kaliks renalis minör kaliks renalis majoru, bunlar da birleşip pelvis renalisi oluştururlar. Kalikslerin duvarında bulunan spiral şekilli kas liflerinin kontraksiyonu sonucunda idrar aşağı doğru itilir. Pelvis renalis böbrekten çıkarken birden daralarak üreteri oluşturur. Pelvis renalis kısmen sinus renalisin içinde, kısmende dışında yer alır. Ön-arka yönde biraz basık huni şeklinde olan pelvis renalis, L1'in spinal çıkıntısı hizasında üreter ile birleşir³.

Arteria renalisler her iki tarafta L1 ve L2 arasındaki diskus intervertebralis hizasında dik açı ile aortadan ayrılır. Böbreklerin pozisyonundan dolayı, sol arter sağ arterden biraz daha yukarıda bulunur. Bu damarlar böbreklerin hem fonksiyonel hem de besleyici damarlarıdır³. Böbrekten çıkan lenf damarları vena renalisi takip ederek aortanın yan tarafındaki lumbal lenfatik nodlara açılırlar³. Böbreğin sempatik innervasyonu nervus splenikus minör ve trunkus lumbalisin lumbal bölümünden, parasempatik innervasyonu ise nervus vagus tarafından yapılır³.

Üreter yaklaşık 25-30 cm uzunluğundadır. Üreter lümen kalınlığı 1-10 mm arasındadır. Psoas majör kasının önünde ve peritonun arkasında olmak üzere, yukarıdan aşağıya ve birazda mediale doğru uzanarak pelvis boşluğuna girer. Burada mesanenin fundus kısmına açılır³. Üreter, normal olarak üç yerinde darlık gösterir. Birincisi pelvis renalis ile birleştiği başlangıç bölümündedir ve yaklaşık 2 mm kadardır. İkincisi linea terminaliste iliak damarları çaprazladığı yerde bulunur ve yaklaşık 4 mm kadardır. Üçüncüsü en dar yeri olup mesaneye girdiği yerde bulunur ve 1-5 mm kadardır³.

Üreteri besleyen damarlar arteria renalis, arteria testicularis veya arteria ovarika ve pars abdominalis aortadan gelen damarlardır. Venleri üreter etrafında bir ağ oluşturur ve

arterleri takip eder³. Üreterin üst bölümünün lenf damarları, böbreğin lenf damarları ile birleşerek aynı seyri gösterir. Orta bölümü kominikan iliak lenf nodlarına, alt bölümü ise lateral aortik lenf nodlarına ve ekstenal iliak lenf nodlarına açılır³. Üreter esas olarak renal, ovaryan/spermatik ve sempatik pleksuslardan orjin alan miyelinsiz sinirler tarafından innerve edilir. Üreter alt ucu pelvik inervasyona sahiptir. Üretere sempatik lifler T11-L1 spinal segmentlerden gelir. Bu lifler inferior mezenterik ganglionun distal polüyle sinaps yaparlar³.

4.3.HİSTOLOJİ

Böbreğin yüzeyi konnektif doku (kapsül) ile kaplanmıştır. İki tabakası vardır; fibroblastlar ve kollajen lifler dıştaki tabakayı, miyofibroblastlar iç tabakayı oluşturur.

Böbreğin fonksiyonel birimi nefrondur. Her böbrek 1-4 milyon nefron içerir. Her nefron böbrek cisimciği (renal korpüskül), proksimal kıvrımlı tubülüs, Henle kulpunun ince ve kalın uzantıları ile distal kıvrımlı tubülüsten oluşmaktadır⁴.

Her böbrek cisimciğinin çapı yaklaşık 200 μ 'dur ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı (visseral-pariyetal) epitelyal bir kapsülle sarılmış durumdadır. Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur. Proksimal kıvrımlı tubülüsler tek katlı kübik ya da tek katlı silindirik epitelle örtülüdür. Henle kulpu ve distal kıvrımlı tubülüsler yassı epitelden oluşur⁴.

Distal kıvrımlı tubülüslerden geçen idrar, birbirlerine bağlanarak daha büyük düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tubülüslara boşalır. Bu kanallar Bellini papiller kanalları adını alır⁴. Toplayıcı tubülüsler kübik epitelle döşelidir. Toplayıcı tubül içeriğini minör kalikslere boşaltır.

Kalikslerin, pelvis renalisin, üreterlerin ve mesanenin histolojik yapısı aynıdır. Üreterlerin duvarları mesaneye doğru gidildikçe kalınlaşır. Bu alanların mukozası

transizyonel epitelden oluşur ve gevşekten sıkı doğru değişen bağ dokusunun oluşturduğu lamina propriyadan oluşur. Bunun üzerinde dışı doğru sarmal ve uzunlamasına düz kas lifleri bulunur⁴. Üreterin duvarının luminal yüzeyi transizyonel epitel ile kaplıdır. Geri kalan kısmı konnektif doku ve düz kastan oluşmuştur. Dışta longitüdünel, ortada sirküler, en içte yine longitüdünel olmak üzere 3 kas tabakasından oluşur. 3. kat yalnızca distal üreterde vardır. Üreterin adventisyası adipoz doku, damarlar ve sinirlerden oluşur. Musküler duvarın peristaltik hareketleri ile idrarı mesaneye iletirler. Peristaltizmi üreterde idrar varlığı stimule eder⁴.

4.4. PELVİS RENALİS VE ÜRETER FİZYOLOJİSİ

4.4.1. Üreteropelvik Bileşkenin Yapısı

Normal idrar akımı sırasında, kaliks ve renal pelvisin kontraksiyonlarının gücü üreter üst bölümünden daha kuvvetlidir. Esasen üreteropelvik bileşkede (UPB) elektriksel aktivite yönünden bir blok söz konusudur. Normal idrar akımı sırasında idrar ile dolmaya başlayan renal pelvis, basıncın artmasıyla idrarı, lümeni boş ve içi kapalı durumda bulunan üreter üst bölümüne gönderir⁵.

UPB'deki konjenital obstrüksiyonlarda, bu bölgenin ileri derecede daraldığı veya bazı valvüler yapıların mevcudiyeti gösterilmiştir. Bazen de UPB'de fonksiyonel obstrüksiyonlar söz konusu olabilir. Bu durumda üretere idrar akımı yetersiz olsa bile pelvis renalise endoskopik olarak 5 F (french) veya daha büyük bir üreteral kateter geçebilir. Bazen bir damar veya doku bandı bu tıkanıklığın derecesini daha da artırır. Renal pelvisin obstrüksiyona bağlı olarak genişleme derecesi çeşitlilik gösterir⁵.

4.4.2.Üreter Fizyolojisi

Üreter, idrarın böbrekten mesaneye geçişini sağlamakla görevli bir organdır. Üreterin peristaltik hareketleri bir elektriksel aktivite olarak, üriner sistemin proksimal bölümüne yerleşmiş olan pacemaker noktalarından kaynaklanır. Bu elektriksel aktivite daha sonra peristaltizmi doğurur. Bu peristaltik dalga hareketiyle idrar üst üreter segmentinden bir alt üreter segmentine atılarak mesaneye ulaşır⁵.

4.4.3.Hüresel Anatomi

Üreterin esas fonksiyonel ünitesi, düz kas hücresidir. Bu hücreler oldukça küçüktür. Ortalama büyüklükleri 1 µ çapındadır. Hücre nükleusları elipsoid olup etrafı sitoplazma veya sarkoplazma denilen bir bölüm tarafından çevrilidir. Elektron mikroskopik incelemeler, sarkoplazma içinde dağınık şekilde kontraktıl protein olan aktin ve miyozinin varlığını göstermiştir. Bu proteinler ortamdaki Ca⁺⁺ iyonlarının kontraksiyonuna bağlı olarak, birbirleriyle interaksiyona girerek kasılma ve gevşemeyi meydana getirirler⁵.

4.4.4.Elektriksel Aktivite

Bütün elektriksel aktiviteleri olan dokuların bu özellikleri hücre zarının her iki tarafındaki iyonların dağılımına ve hücre zarının bu iyonlara karşı olan geçirgenliğine bağlıdır. Üreterin düz kas yapısının, elektriksel aktivitesine temel teşkil edecek iyonları tam olarak belirlenememekle beraber, çalışmalar bu iyonik temelin diğer uyarılabilir dokularinkinin benzeri olduğu yönündedir⁵.

4.4.5.İstirahat Potansiyelleri

Üreter kas hücresi istirahat halindeyken hücre zarı üzerindeki elektriksel potansiyel farkına istirahat membran potansiyeli (İMP) ismi verilmektedir. İMP primer olarak K⁺ iyonlarının hücre zarı üzerindeki dağılımına ve bu hücre zarının K⁺ iyonlarına karşı geçirgenliğine bağlıdır. İstirahat halinde hücre içi K⁺ iyon konsantrasyonu hücre dışı K⁺

iyon konsantrasyonundan yüksektir. Potasyum iyonlarının hücre içinden hücre dışına difüzyon özelliği, hücre içinin hücre dışına göre daha negatif yüke sahip olmasına ve böylece elektriksel bir gradiyent oluşmasına yol açar. Bu gradiyent daha fazla K^+ iyonunun hücre dışına olan hareketini önleyerek elektriksel dengeyi oluşturur. Bu denge halinde hücre zarının iç kısmında K^+ iyonları membran dışına göre daha fazladır ve hücre içi hücre dışına göre daha negatif yüklüdür. İstirahat halindeki membran potansiyeli durumunda hücre dışında Na^+ iyonu hücre içine göre daha yüksek yoğunluktadır. Hücre zarı Na^+ iyonlarına karşı aşırı geçirgen ise Na^+ iyonları konsantrasyon ve elektriksel gradiyente bağlı olarak hücre içine doğru hareket göstererek buranın negatiflik derecesini düşürür⁵.

K^+ ve Na^+ iyonlarının hücre zarı üzerindeki bu hareketlerine karşı hücre membranı boyunca sabit bir iyon dağılımının sağlanması için aktif bir pompa mekanizmasına ihtiyaç vardır. Bu aktif mekanizma Na^+ iyonlarını hücre dışına atarken K^+ iyonlarının hücre içine olan hareketini daha da artırarak hücre zarı üzerinde sabit bir iyon dağılımını oluşturur. Bu aktif pompa mekanizmasında Na^+ iyonlarının hücre zarının dışına olan hareketleri düz kas hücresi içerisindeki ATP'nin defosforilasyonu sonucu açığa çıkan enerjiyle olmaktadır⁵.

4.4.6. Aksiyon Potansiyeli

İstirahat halindeki üreter kas hücresindeki transmembran potansiyeli, elektriksel, mekanik veya kimyasal bir stimulus ile uyarılmadıkça sabittir. Üreter hücresi stimüle edildiği zaman depolarizasyon oluşur. Eğer bu depolarizasyon belli bir hızda ve yeterli bir membran bölümünde meydana gelecek olursa, transmembran potansiyeli eşik değere kadar düşer ve kimyasal durum, aksiyon potansiyelini başlatır⁵. Aksiyon potansiyeli, üreterdeki peristaltik hareketin yayılmasında temel unsurdur. Üreter kas hücresi uyarıldığı zaman, membran geçirgenliği K^+ iyonlarına karşı azalırken Ca^{++} iyonlarına karşı artar. Ca^{++} iyonlarının hücre içine kayması aksiyon potansiyelinde birden bire yükselmeye neden olur⁵. Üreter, en yüksek noktaya ulaşmış olan bu aksiyon potansiyelini bir müddet korumaya

çalışır (plato). Daha sonra transmembran potansiyeli tekrar istirahat seviyesine düşer (repolarizasyon)⁵.

Üreter hücresinin istirahat halinde membran potansiyeli, ortalama -33 ile -70 mV'dir. Bu hususa etkili en önemli iyon K^{+} 'dur. Üreter hücresi kuvvetli bir stimulus ile uyarıldığı zaman, hücre zarı K^{+} iyonlarına az geçirgen, Ca^{++} iyonlarına karşı daha fazla geçirgen hale gelir ve bu hareket farklılığı aksiyon potansiyelini oluşturur⁵.

4.4.7.Pacemaker Potansiyeli

Elektriksel bir aktivite hücrede ya kendiliğinden ya da eksternal bir uyarıcıya cevap olarak oluşur. Bu aktivite eğer kendiliğinden hücrede oluşuyorsa bu hücreye "pacemaker hücresi" denir. Bu tip hücrelerin pacemaker özelliği olmayan hücrelerden farkı transmembran istirahat potansiyellerinin aynı kalmayıp yavaş ilerleyen bir depolarizasyon göstermesidir⁵. Üreter peristaltizminden sorumlu esas pacemaker toplayıcı sistemin proksimal bölümünde yer alır. Bunun yanısıra üreterin diğer bölümlerinin de "latent pacemaker" görevinin olduğu gösterilmiştir⁵.

4.4.8.İdrar Akımının Üreterde İletilmesi

Normal idrar akım hızında renal pelvis, idrar ile dolmaya başlayınca artan intrapelvik basınç, bu idrar volümünü bir alttaki ve o sırada içi boş ve lümeni kapalı durumda bulunan üreter üst segmentine gönderir. Üreterin en üst bölümünde oluşan bu ilk kontraksiyon dalgası, önüne birikmiş olan idrar volümünü alarak distal üretere doğru bir hareket gösterir. İdrar bolusu adı verilen bu belli miktardaki sıvının etkili bir şekilde bir alt üreter segmentine atılabilmesi için kontraksiyon dalgasının bütün üreter etrafını sarması gerekmektedir. Böylece idrar bolusu kontraksiyon dalgasının önünde pasif ve gevşek durumdaki üreter bölümüne atılır. İstirahat halindeki üreter içi basınç 0-5 cmH₂O kadardır^{5,6}. Kontraksiyon sırasında bu basınç 20-80 cmH₂O arasında değişiklik gösterir⁵. Kontraksiyon sayısı ise yaklaşık dakikada 2 - 6 defadır⁶. İdrar bolusu üreterin son bölümü

olan üreterovezikal bileşkeden mesane içine atıldıktan sonra üreter kontraksiyonu bu bölgede azalarak kaybolur⁵.

Diürez olduğu zaman üreterin bu değişikliğe ilk cevabı peristaltik kontraksiyonların sıklığını artırmaktır. En yüksek sıklık derecesine ulaştıktan sonra bile üreter, idrar içindeki bolus miktarını biraz daha artırarak idrar transportunu diürece paralel olarak ikinci bir mekanizma ile de artırabilmektedir. İdrar akım hızının giderek arttığı durumlarda üreter kontraksiyonları aynı sıklıkta artmamaktadır. Böyle durumlarda idrar bolusları birleşerek daha büyük ve uzun idrar sütunu oluşturmakta, hatta bazen idrar akım hızının daha da arttığı durumlarda bütün üreter açık bir tüp haline gelerek idrarın direkt mesaneye geçmesini sağlamaktadır⁵.

4.5. ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞI (UPBD)

UPBD idrarın böbrek pelvisinden üretere akmasını engelleyen ve tedavi edilmediği takdirde böbreğin zedelenmesine yol açabilecek anatomik veya fonksiyonel bir tıkanıklıktır. Hidronefroz, idrarın böbrekten aşağı sistemlere akışını engelleyen tam veya tam olmayan bir tıkanıklık nedeniyle, idrarın böbrek içinde birikmesi ve buna bağlı olarak böbrek pelvisinin ve intrarenal kalikslerin hidrostatik distansiyonudur¹. Prenatal hidronefroz prevalansı % 0.2-0.5'tir⁷. Prenatal hidronefrozun nedenleri UPBD, üreterovezikal bileşke darlığı (UVBD), vezikoüreteral reflü (VUR), üreteral stenoz, posterior üretral valv (PUV), üreterosel ve Prune Belly sendromu'dur. Yenidoğan döneminde üreter ve mesanede dilatasyon olmadan böbreğin ciddi biçimde hidronefrotik olmasının en sık nedeni UPBD'dir (%4-10)⁸. UPBD 1250 canlı doğumda bir görülür¹. Erkek/kız oranı 3-4/1'dir¹. UPBD genellikle sporadiktir ama ailevi eğilimi de vardır. %5-10 hastada bilateral görülür⁸. Özofagus atrezisi, anorektal anomaliler ve spina bifidalı hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir⁹.

4.5.1. Etyoloji

UPBD nedenleri intrinsik ve ekstrinsik olarak ikiye ayrılır⁹:

1. İntrinsik sebepler:

a. Hipoplastik, aperistaltik segment: UPB'de duvar normalden incedir ve elastikiyeti azalmıştır. Lümen açıktır ancak olması gerekenden incedir. Mikroskopik incelemelerde, kas liflerinde azalma, incelme ve kollajen dokusunda artış saptanmaktadır. Bu anormallikler idrarın pelvisten üretere rahat geçişini engeller ve parsiyel obstrüksiyona neden olur.

b. Valv

c. Polip

2. Ekstrinsik sebepler:

a. Aberan damar basısı

b. Fibroz bantlar

c. Katlanma

d. Üreterin pelvise yüksek açıyla girmesi

4.5.2. Fiziopatoloji

Transport bozukluğu nedeni ile renal pelviste biriken idrar ancak fizyolojik sınırların üzerinde bir basınca ulaştınca üretere geçebilir (basınca bağlı obstrüksiyon). İntrinsik nedenlere bağlı obstrüksiyonlar çoğunlukla bu tiptedir. Daha nadiren renal pelvis ve üreterin özel anatomik komşulukları nedeniyle, aşırı diürez olduğunda ve renal pelvisin hacmi belli bir kritik noktayı aştığında UPB'ye bası yapar ve obstrüksiyon nedeni olur (hacime bağlı obstrüksiyon). Bu tür obstrüksiyon ise daha çok ekstrinsik nedenlere bağlı oluşur⁹.

İdrar akımının herhangi bir şekilde engellenmesi böbrek parankim hasarı ve böbrek kaybı ile sonuçlanır. Obstrüksiyonun tam ya da parsiyel olması olayın seyrini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Tam obstrüksiyonda böbrek daha hızlı fonksiyon kaybına uğrarken parsiyel obstrüksiyonda olay biraz daha yavaş gelişir⁹. Obstrüksiyonu takiben

böbrek pelvisi içerisindeki basınç hızla artar ancak defans mekanizmalarının devreye girmesi sonucu (renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve anjiyotensin II) böbrek kan akımı ve buna bağlı olarak da glomeruler filtrasyon hızı düşer. Böylece akut fazda aşırı yükselmiş olan basınç bu tedbirler sonucu giderek düşer ve bir denge sağlanır. Ancak bu arada özellikle Anjiyotensin II'nin merkezi rol oynadığı böbrek parankimi içerisinde hızlı bir inflamatuvar reaksiyon başlar. Obstrüksiyonun açılmaması ve bu durumun sürmesi halinde tubulointerstisyel fibrozis ve parankim kaybı oluşur. Tam obstrüksiyonlarda 2 haftadan sonra geri dönüşümü olmayan böbrek hasarı ortaya çıkar. Daha uzun süreli obstrüksiyonlar ise böbrek atrofisine yol açar (primer atrofi). Parsiyel obstrüksiyonlarda, özellikle yenidoğan renal pelvisinin elastikiyeti sayesinde böbrek ve pelvis aşırı derecede genişleyerek daha düşük basınçta daha fazla idrar biriktirebilir. Böylece böbrek boyutları aşırı derecede artmış, parankimi incelmış bir kese haline gelebilir. Parsiyel obstrüksiyonlarda, tam obstrüksiyonun aksine daha uzun sürede ve dilatasyonun eşlik ettiği fonksiyon kaybı ortaya çıkar (sekonder atrofi). Ancak eşlik edebilecek enfeksiyon ve piyelonefrit atakları hızlı ve ciddi fonksiyon kaybına yol açabilir⁹.

Fetal ve neonatal böbreğin pelvisi, pelvis içi basıncı fazla yükselmeden büyük miktarda idrar saklayabilme özelliğine sahiptir. Önünde tıkanıklık olan bir böbrekte yukarı yansıyan basınç, organın hemen hemen bütün işlevlerinin bozulmasına neden olur. Tıkanıklığın zamanında giderilmemesi böbrek fonksiyonlarının daha da kötüleşmesi ve böbreğin işlevinin sona ermesiyle sonuçlanır⁹. UPBD olan segmentlerde peristaltik aktivite ya azalmış ya da yoktur. Bu bölgeler distal üretere oranla dar ve bazen tortuözdür¹.

4.5.3. Prenatal Tanı

Hidronefrozun prenatal tanısında en sık kullanılan ve en basit yöntem intrarenal pelvisin anteroposterior (A-P) çapının USG ile transvers planda ölçülmesidir. İkinci trimesterde 4 mm'nin üzerinde hidronefroz tespit edilmişse üçüncü trimesterde USG

tekrarlanmalıdır. Üçüncü trimesterde fetal renal pelvis A-P çapının 7 mm'den fazla olması bebeklerin doğumdan sonra mutlaka yeniden değerlendirilmelerini gerektirir¹⁰.

4.5.4. Postnatal Tanı

Prenatal hidronefroz belirlenmiş ve takip kararı alınmış bebeklerde doğum sonrası üriner sistem tekrar değerlendirilir. USG, intravenöz pyelografi (İVP), DMSA (dimerkaptosüksinat), DTPA (dietilenetriaminpentaasetikası) veya MAG₃ (merkaptasetiltriglisin) sintigrafisi, VCUG (voiding sistoüretrografi) ve MR pyelografi yapılır¹.

Cerrahi tedaviye karar verilmesinde USG ile değerlendirilen renal pelvis A-P çapı, kaliksiyel dilatasyon derecesi ve parankimal kalınlık dikkate alınır¹¹. Yenidoğan hidronefrozlarında USG; böbrek ve böbrek pelvisinin boyutlarının belirli aralıklarla ölçümünde ve diğer böbreğin durumunu ortaya koymada kullanılır¹. İVP yenidoğan ve küçük çocuklarda çok kullanışlı değildir¹.

UPBD olan hastalarda diferansiyel böbrek fonksiyonlarının değerlendirilebilmesi için ve aynı zamanda da tıkanıklığın ciddiyetini anlamak için diüretik renografi yapılması şarttır¹². Tc 99m DMSA, böbrek dokusu tarafından tutulduğu için fonksiyonları değerlendirmede en değerli ajandır (statik böbrek sintigrafisi). Tc 99m DTPA, Tc 99m MAG₃ gibi radyofarmasotikler ise önemli oranda böbreklerden süzülükleri için hem böbrek parankimi hakkında hem de böbreğin boşalması hakkında bilgi verirler (dinamik böbrek sintigrafisi). Normalde radyofarmasotik ajan ilk dakikalar içerisinde böbrek parankimine ulaşır ve daha sonra idrar ile toplayıcı sisteme geçer. Yaklaşık 20 dakika içerisinde tamamına yakını böbreklerden temizlenir. Hastaların bir kısmında bu boşalma olamaz ve toplayıcı sistem içerisindeki radyoaktivite artar. Bu birikimin obstrüksiyona bağlı olup olmadığı konusunda bilgi edinmek için, bu hastalara IV diüretik ilaç verilerek idrar yapımı hızlandırılır. Pelvisteki radyoaktivitenin boşalımı takip edilir ve yarılanma süresi (t_{1/2})

hesaplanır (diüretikli dinamik böbrek sintigrafisi). Diüretik enjeksiyonu sonrası radyoaktivite miktarı artmaya devam ediyorsa bu olası bir obstrüksiyon olarak kabul edilir⁹. Bunun haricinde radyoaktivitenin yarılanma süresi ($t_{1/2}$)⁹ 10-15 dk'dan kısa ise büyük olasılıkla obstrüksiyon ekarte edilir, 15-20 dk arası ise şüpheli olarak kabul edilir ve 20 dk'dan uzun ise olası obstrüksiyon olarak değerlendirilir. Özellikle yenidoğan döneminde sintigrafi boşalım eğrisinin güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle, gerçek bir obstrüksiyon olmadan da dinamik sintigrafide obstrüktif sonuç alınabilir¹.

MR pyelografi ile böbrekler anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilir¹³. MR pyelografide pelvik indeks oranının (en alt kaliksin altından UPB'ye uzanan mesafe / kaliksiyel sistemin total longitudinal uzunluğu) 0.3'ün üzerinde olan vakalarda genelde pyeloplasti gerekir, 0.1'in altındaki vakalarda konservatif yaklaşım önerilir¹⁴. İVP ve USG'ye göre UPBD'yi daha iyi ortaya koyar¹³.

Postnatal hidronefrozun takibinde ana hedef ameliyat gereksinimi olmayan hastalarda gereksiz ameliyattan kaçınmak, bu arada ameliyat gereken hastaları da böbrek fonksiyon kaybı olmadan ameliyat etmektir¹. Tek taraflı düşük dereceli hidronefroz varlığı, etkilenmiş tarafın total renal fonksiyonlara katkısının %40'ın üzerinde olması, USG'de renal pelvis A-P çapının 12 mm'den daha küçük olması iyi prognostik faktörlerdir⁹. İleri dereceli dilatasyon varlığı, etkilenmiş tarafın total renal fonksiyonlara katkısının %40'ın altında olması USG'de renal pelvis A-P çapının 40 mm'nin üzerinde olması kötü prognostik faktörlerdir. Bu hastalarda takip esnasında düzeltici girişim gerekliliği ortaya çıkar⁹. Fetal Üroloji Birliği sınıflamasına göre grade 3-4 hidronefroz ve diferansiye böbrek fonksiyonu %40'ın altında olan çocuklar cerrahi için predispozandır¹⁵.

VCUG hidronefroz sebebi olabilecek, VUR, PUV, üreterosel gibi diğer patolojileri saptayabilmek için yapılır. Özellikle çift taraflı olgularda ve hidroüreter saptanan olgularda mutlaka yapılmalıdır⁹.

4.5.5.Klinik Bulgular

UPBD tanısı daha çok prenatal dönemde konmaktadır¹⁶. Bu tespit edilemezse ya hipokondriumda ele gelen asemptomatik bir kitle ya da idrar yolu enfeksiyonuyla UPBD kendini gösterir. Daha büyük yaşlarda tanı alan UPBD'de, daha nadir de olsa, yine böyle bir kitlenin varlığı yanında, tekrarlayan üriner enfeksiyon, ateş, gelişme geriliği, iştahsızlık, bulantı, kusma, hematüri, yan ağrısı gibi başka belirti ve bulgular ön plandadır⁶.

Büyük çocuklarda özellikle aşırı su alındığı dönemlerde idrar miktarının artmasına bağlı obstrüksiyon daha belirgin hale gelebilir. Bu dönemlerde hastalarda karın ağrısı ve kusma görülür. Bu bulgular idrar drene olup basınç düştükçe geriler ve kaybolur (Dietl krizi)⁹.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde UPBD saptanarak cerrahi müdahale gören böbreklerin kendilerini toparlama şansları yüksekse de, daha büyük yaş grubunda yer alan hastalarda, cerrahi tedaviyi takiben o zamana kadar oluşmuş olan pelvikaliksyel dilatasyonun gerilemesi beklenmez¹.

4.5.6.Tedavi

UPBD'de cerrahi endikasyonlar^{1,9,17}:

- 1-Diferansiyel böbrek fonksiyonlarında takiplerde %10'dan fazla kayıp olması
- 2-Sık üriner enfeksiyon, sepsis, piyonefroz varlığı
- 3-Böbrekte kitle varlığı
- 4-MR pyelografide üretere geçişin görülmemesi
- 5-Sintigrafide diüretik enjeksiyonuna rağmen komplet obstrüksiyon varlığı
- 6-Takiplerde darlık derecesinin artması

Tedavideki amaç dar segmentin çıkartılması, renal pelvis aşırı genişlemiş ise küçültülmesi ve yeterli genişlikte bir üreteropelvik anastomozun yapılmasıdır⁹. Cerrahide UPB drenajının sağlanması, hidronefrozun düzeltilmesi ve renal hasarlanmanın önlenmesi hedeflenir¹⁸. Yeni anastomoz sonrasında üreterle pelvisin birleşiminin huni şeklinde olması, üreterin pelvisin en alt noktasına anastomoz edilmiş olması, anastomozun su geçirmez olması ve anastomoz hattında gerginlik olmaması gerekir¹. En çok tercih edilen yöntem Dismembered Hynes Pyeloplasti'dir¹. Diğer yöntemler flep prosedürleri olan Y-V (Foley) plasti, spiral flep ve vertikal (Sardino- Prince) fleptir^{17,19}.

Postoperatif komplikasyonlar; anastomoz kaçağı, hipertansiyon, hematüri, tekrarlayan karın ağrısı, anastomoz hattında striktür ve renal yetmezliktir²⁰.

5.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYALAR

Çalışmamızda immünohistokimyasal boya olarak sinaptofizin, S-100, protein gene product 9.5 ve CD-117 (c-kit oncoprotein) kullanıldı.

Sinaptofizin; 38 kD moleküler ağırlığa sahip sinaptik vezikül membranına ait bir integral glikoproteindir^{21,22}. Adrenal feokromasitoma, paraganglioma, nöroendokrin tümörler, ganglionöroblastoma, beyin ve spinal korddaki nöral yapılarda pozitif boyandığı gösterilmiştir²².

S-100; 21-24 kD ağırlığındaki S-100 proteinlerini tanır. Kalmodulin ve troponin C gibi kalsiyum bağlayan proteinler ailesine aittir. Bu antikor beyin ve ependimal hücrelerdeki glial hücreleri tanımlar. Ayrıca periferik sinir sistemindeki Schwann hücreleri de pozitif boyanır. Sinir hücresi liflerinde pozitif reaksiyon verir²³.

Protein gene product 9.5; ubiquitin C-terminal hidroksilaz ailesine ait, 27 kD moleküler ağırlığa sahip, yapısal ve immünolojik olarak nöron spesifik enolazdan farklı bir nöron spesifik proteindir. Santral ve periferik sinir sistemindeki tüm sinir ve sinir liflerinde, çoğu nöroendokrin hücrede, renal tübül segmentlerinde, testiste spermatogonia ve Leydig hücrelerinde, overlerde ve pregnan ve non-pregnan korpus luteum hücrelerinde bulunur²⁴.

CD-117; tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörünü işaretler. Platelet-derived growth factor receptor ailesiyle ilişkilidir. CD-117 ekspresyonu gastrointestinal stromal tümörlerde, küçük hücreli akciğer kanserleri ve melanomalarda mevcuttur. Gastrointestinal sisteminde pacemaker olarak yer alan ve yavaş dalga aktivitesini başlatıp motiliteyi sağlayan Cajal interstisyel hücrelerini gösterir^{25,26}.

6. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 27/08/2007 tarih ve 2007/181 sayılı onay kararı, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tez Projesi Uzmanlık Grubu (Komisyon)'nun 24/09/2007 tarih ve 2007/19 sayılı onay kararı ve T.C Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı 14/08/2007 tarih ve B.03.1.ATK.0.01.00.08/514 sayılı kabulü ve Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'nin desteği ile Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Üreteropelvik bileşke darlıklarında luminal yapıdaki nöronal disfonksiyon morfolometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Sinaptofizin, S-100, protein gene product 9.5 ve CD-117 (c-kit oncoprotein) immün boya olarak kullanıldı.

6.1. HASTALAR

Çalışmamızda olgular kontrol grubu ve UPBD grubu olarak ikiye ayrıldı. Kontrol grubu; Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda non-medikal nedenlerle eksitus olan ve yaşları 4 ay-15 yaş (ortalama:35.2 ay) olan 6 erkek ve 4 kız toplam 10 otopsi olgusundan oluşuyordu. UPBD grubu ise; Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda radyolojik ve sintigrafik bulgularla üreteropelvik bileşke darlığı tanısı konularak ameliyat edilen ve yaşları 3 ay-6 yaş (ortalama 33.1 ay) olan 7 erkek ve 3 kız toplam 10 olgudan oluşuyordu. Her iki gruptaki olgulardan üreteropelvik bileşkeyi içine alan ve proksimal üretere doğru uzanan 1 cm uzunluğunda üreteropelvik bileşke ve proksimal üreteri içeren segmentler eksize edildi (Resim-1 ve 2). UPBD grubundaki nöronal disfonksiyon kontrol grubu ile karşılaştırılarak nöronal disfonksiyon; morfolometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

6.2. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hastalardan ve otopsilerden alınan materyaller % 10'luk formaldehit içerisinde saklandı. Parafin bloklama sonrası 4 µ kalınlığında kesitler alındı. Oda sıcaklığında ksilen ile deparafinize edilip alkolle rehidrate edildi. Endojen peroksidaz aktivitesini kaldırmak için % 0.5'lik hidrojen peroksit çözeltisi damlatılarak 10 dakika beklendi. Lamlar akan suda yıkandıktan sonra Tris-buffered saline (TBS) ile 5 dakika yıkandı. 10 dakika dilüe serum ile kaplandı. Primer antikor CD117 (c-kit Oncoprotein, Ready to Use Liquid Mouse Monoclonal Antibody, Product Code: RTU-CD117), Synaptophysin (Ready to Use Liquid Mouse Monoclonal Antibody, Product Code: RTU-SYNAP-299), protein gene product 9.5 (Ready to Use Liquid Mouse Monoclonal Antibody, Product Code: RTU-PGP9.5) ile 15 dakika ve S-100 (Ready to Use Liquid Mouse Monoclonal Antibody, Clone;4C.4.9.) ile 30 dakika inkübe edildi. İki defa TBS ile 5'er dakika yıkandı. Sekonder biotinylated antikor ile inkübasyon sonrası TBS ile iki kez 5'er dakika yıkama yapıldı. ABC-HRP (Avidin/Biotin Complex-Horseradish peroxidase) ile inkübasyon sonrası TBS ile iki kez 5'er dakika yıkama yapıldı. DAB (3,3' diaminobenzidine tetrahydrochloride) ile inkübe edilip suyla hafifçe yıkandı. Hematoksilen (bio-optica, Mayer's Hematoxylin, 01002L) ile ters boyama yapılarak berrak, dehidrate kesitler elde edildi. Acqueous kapama maddesi (bio-optica, mount quick aqueous mounting medium, 05-1740) ile kapama yapıldı.

UPBD olan grup ile kontrol grubu arasında morfometrik değerlendirme düz kas kalınlığı ölçülerek yapıldı. Sinaptofizin, S-100 ve PGP 9.5 ile boyanmadaki parametreler boyanmama (-), hafif boyanma (+) ve yoğun boyanma (++) olarak belirlenip istatistiksel incelemede sırasıyla 0, 1 ve 2 olarak puanlar verildi.

Üreteropelvik bileşke darlığı olan segmentlerle kontrol grubu olarak otopsilerden alınan üreteropelvik bileşkelerin immünohistokimyasal boyaları tutma miktarları ve morfometrik değerlendirmeleri yapıldı.



Resim-1 Üreteropelvik bileşke darlığı, makroskopik görünüm



Resim-2: Normal üreteropelvik bileşke, makroskopik görünüm

6.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Morfometrik değerlendirme bağımsız gruplarda Student-t testi ile yapıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede ise Ki-kare testi kullanıldı. Gerektiğinde Fisher'in Kesin Ki-kare testi uygulandı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

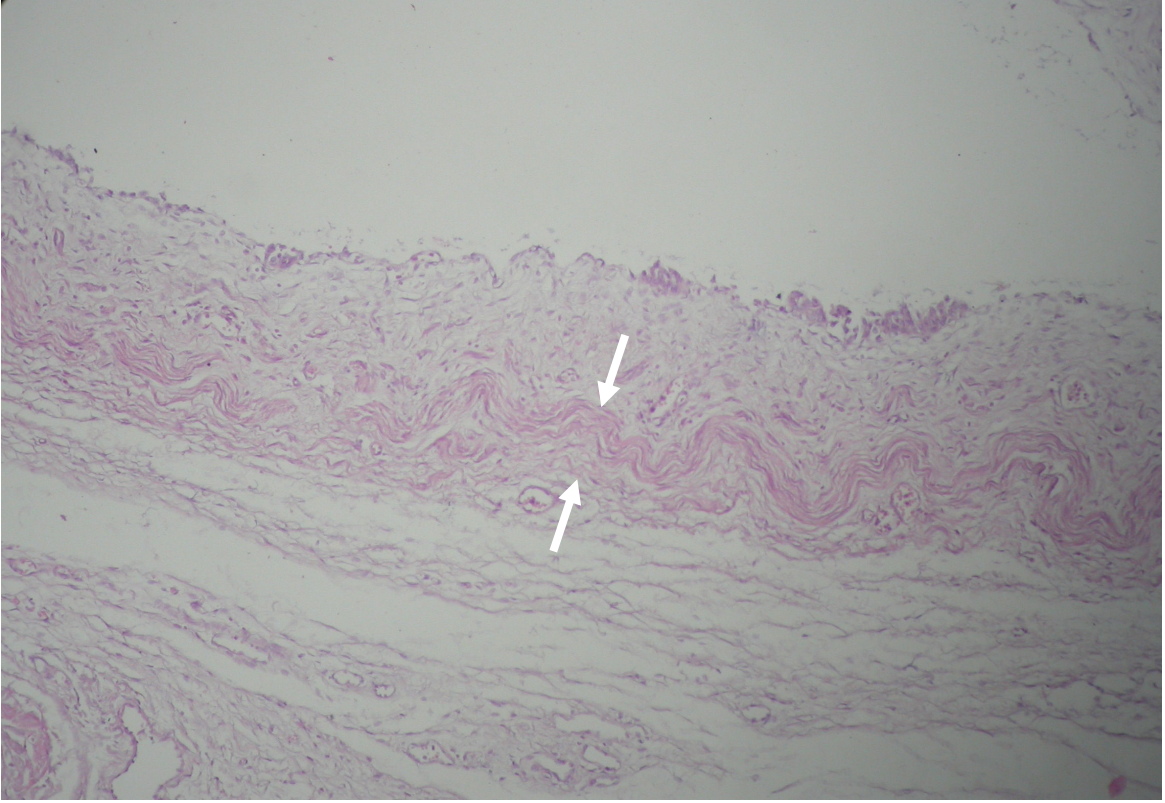
UPBD ve kontrol gruplarında CD 117 ile boyanma görülmediği için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

7.BULGULAR

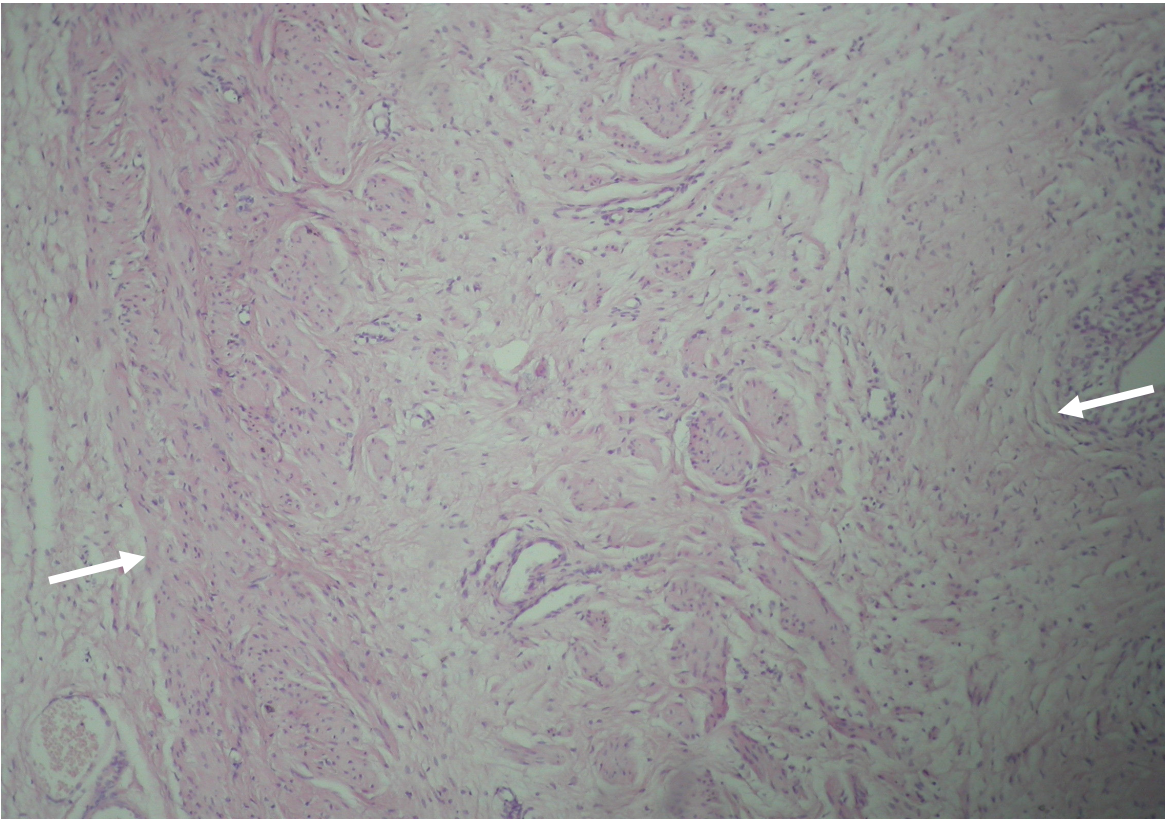
Morfometrik değerlendirmede düz kas kalınlığı kontrol grubunda ortalama $113.00 \pm 17.78 \mu$ (Resim-3), UPBD grubunda ise $304.30 \pm 56.39 \mu$ (Resim-4) olarak bulundu. P değeri 0.000 olup ileri derecede anlamlı idi.

İmmünohistokimyasal incelemede sinaptofizin (Resim-5), S-100 (Resim-6) ve protein gene product 9.5 (PGP) (Resim-7) pozitifliği sitoplazmik boyanma olarak izlendi. Sinaptofizin ile kontrol grubunda boyanma görülmedi. UPBD grubunda ise genellikle hafif boyanma (+) görüldü ($p=0.011$). S-100 ile kontrol grubunda hafif boyanma (+) görüldü. UPBD grubunda ise çoğunlukla yoğun boyanma (++) görüldü ($p=0.001$). PGP 9.5 ile kontrol grubunda boyanma görülmedi. UPBD grubunda ise az sayıda hafif boyanma (+) görüldü ($p=0.087$). UPBD ve kontrol gruplarında CD 117 ile boyanma görülmedi (Tablo 1).

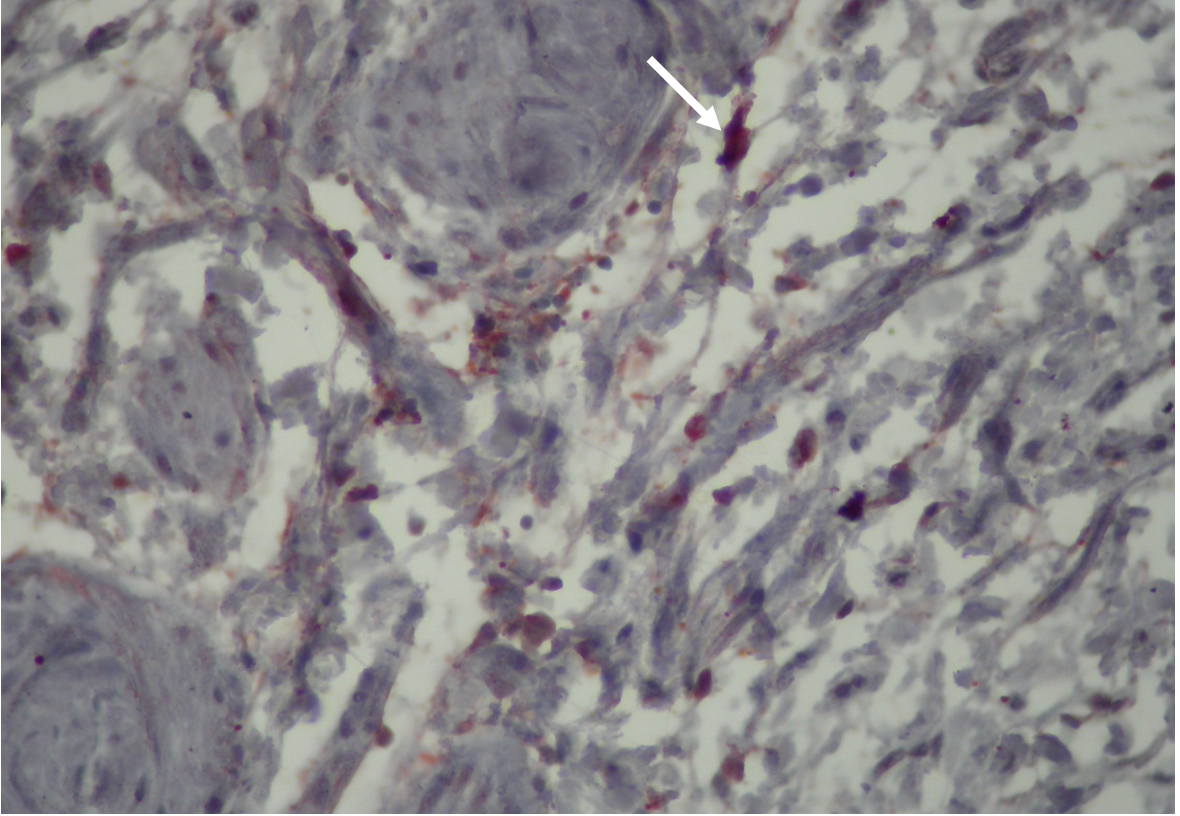
Her iki grup; sinaptofizin, S-100 ve protein gene product 9.5 boyaları ile boyanma durumuna göre karşılaştırıldı. p değerleri sırasıyla 0.011, 0.001 ve 0.087 olarak bulundu (Tablo-2). Bu bulgular ışığında sinaptofizin ve S-100 ile boyanmada ileri derecede anlamlı, protein gene product 9.5 ile boyanmada ise anlamsız olarak değerlendirildi.



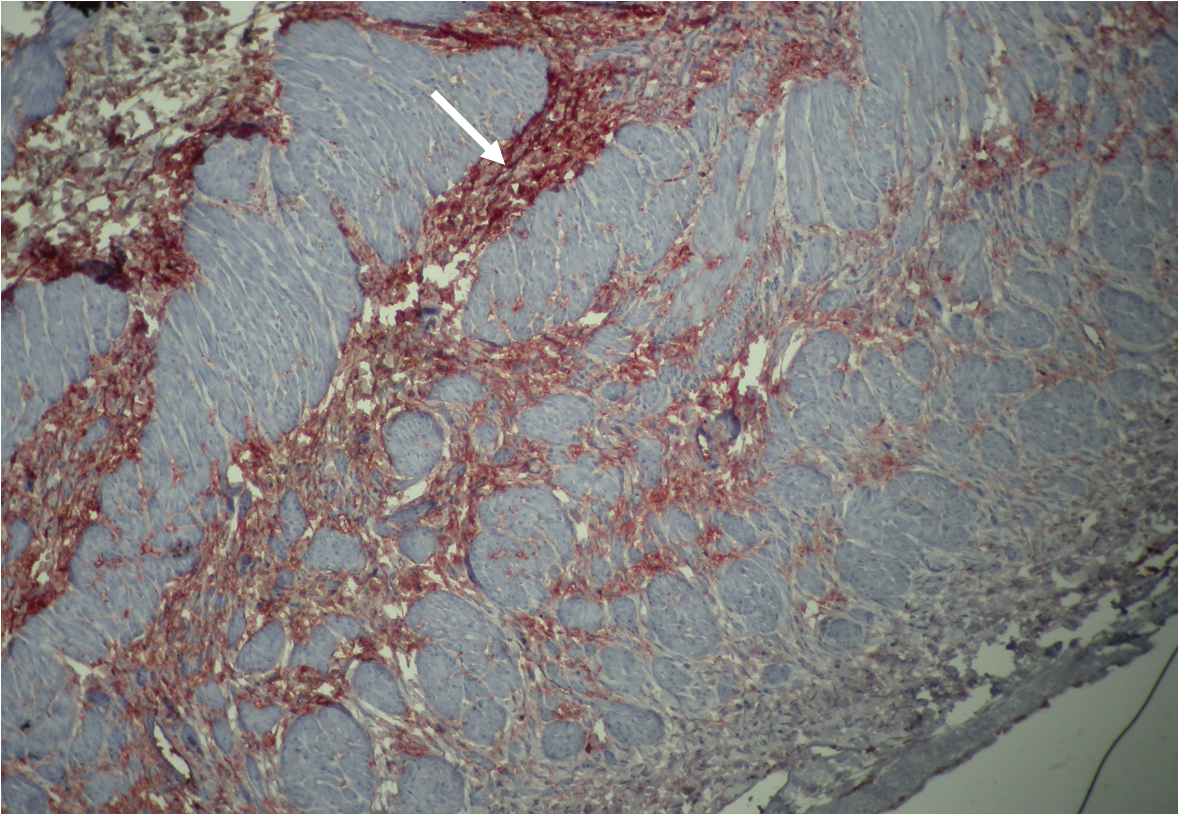
Resim-3 Kontrol grubunda düz kas kalınlığı x 40 (ok uçları arası)



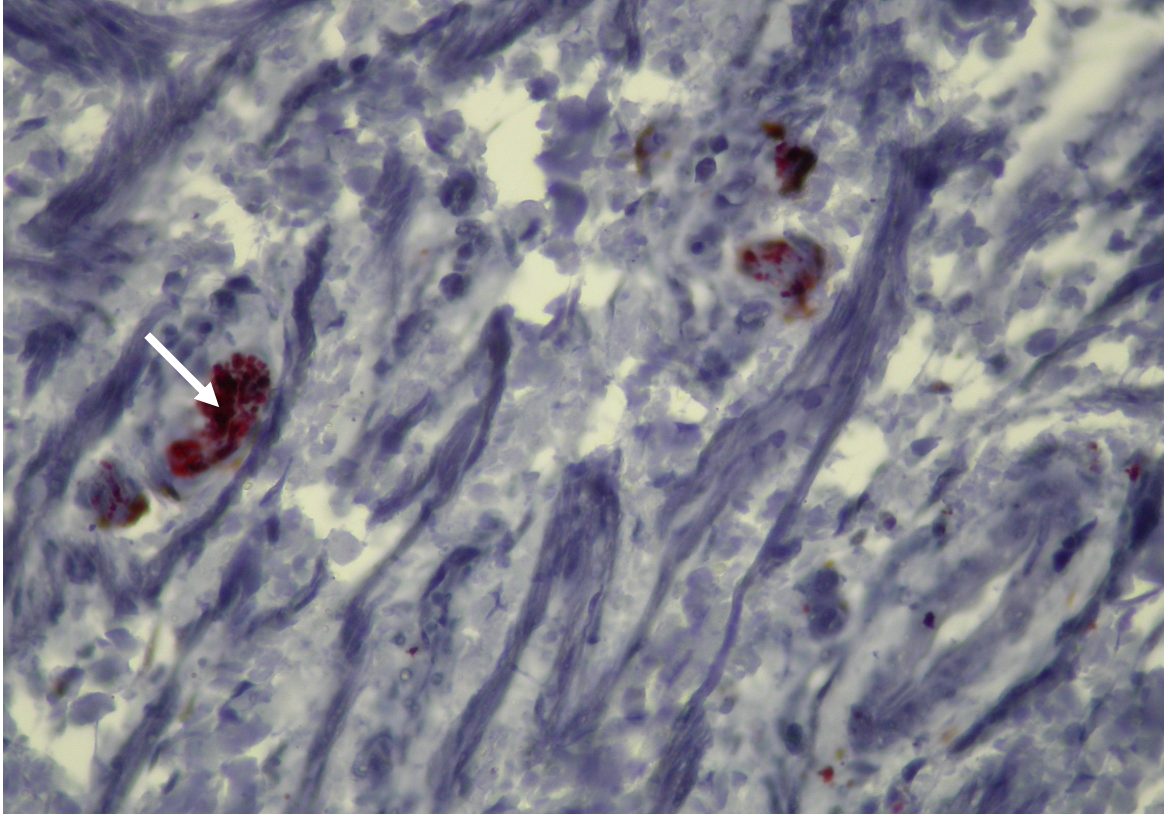
Resim-4 Üreteropelvik bileşke darlığında kas kalınlığı x 40 (ok uçları arası)



Resim-5 Sinaptofizin ile boyanma x 40



Resim-6 S-100 ile boyanma x 10



Resim-7 Protein gene product 9.5 ile boyanma x 40

Tablo-1 Üreteropelvik bileşke darlığı ve kontrol grubunda morfometrik (düz kas kalınlığı) değerler ve immünohistokimyasal pozitiflik (sitoplazmik boyanma)

Kontrol	Düz Kas Kalınlığı (μ)	sinaptofizin	S-100	PGP 9.5	CD 117
1	138	(-)	(+)	(-)	(-)
2	137	(-)	(+)	(-)	(-)
3	89	(-)	(+)	(-)	(-)
4	88	(-)	(+)	(-)	(-)
5	102	(-)	(+)	(-)	(-)
6	103	(-)	(+)	(-)	(-)
7	123	(-)	(+)	(-)	(-)
8	124	(-)	(+)	(-)	(-)
9	114	(-)	(+)	(-)	(-)
10	112	(-)	(+)	(-)	(-)
UPBD					
1	385	(+)	(++)	(-)	(-)
2	298	(+)	(++)	(+)	(-)
3	302	(-)	(++)	(-)	(-)
4	346	(+)	(++)	(+)	(-)
5	275	(+)	(+)	(+)	(-)
6	171	(+)	(++)	(-)	(-)
7	300	(-)	(++)	(-)	(-)
8	344	(-)	(+)	(-)	(-)
9	314	(+)	(++)	(+)	(-)
10	308	(-)	(-)	(-)	(-)

Tablo-2 Üreteropelvik bileşke darlığı ve kontrol grubu karşılaştırıldığında (düz kas kalınlığı ve immünohistokimyasal pozitiflik) bulunan p değerleri.

Kontrol ve UPBD grupları	Düz Kas Kalınlığı	sinaptofizin	S-100	PGP 9.5
p değeri	0.000	0.011	0.001	0.087

$p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

8.TARTIŞMA

Üreteropelvik bileşke darlığı idrarın böbrek pelvisinden üretere akmasını engelleyen ve tedavi edilmediği takdirde böbreğin hasarlanmasına yol açan anatomik veya fonksiyonel bir darlıktır¹.

UPBD'nin etyopatogenezi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Miyojenik ve yapısal patolojilerin yanında son yıllarda yapılan çalışmalarda nöronal disfonksiyonu gösteren bulgular elde edilmiştir. Bununla birlikte innervasyon paterni hakkında çok az bilgi mevcuttur.

Üreteropelvik bileşke darlıklarında nöronal disfonksiyonu değerlendirmek için radyolojik ve sintigrafik bulgularla üreteropelvik bileşke darlığı tanısı alan hastalardan aldığımız dar segmenti kontrol grubuyla karşılaştırdık.

Demirbilek ve ark²⁷. UPBD patogenezisinde defektif nöronal innervasyonun önemli bir rol alabileceğini düşünmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada dar olan UPB'de muskuler hipertrofi, kollajen dokusunda artış ve lamina propria ve tunika muskulariste fibrozis olduğunu göstermişlerdir. Murakumo ve ark²⁸. ise intrensek obstrüksiyonda üreter duvarındaki kas tabakası arasındaki sinir liflerinin azaldığını, bunun da kas liflerinde disfonksiyon ve atrofiyle sonuçlandığını ve kas tabakasındaki kollajen liflerinin interselüler ve interstisiyel kollajendeki anormal birikimle birlikte arttığını bildirmişlerdir. Starr ve ark²⁹. yaptıkları morfometrik değerlendirmede UPBD'nda lamina muskularis kalınlığının, intra ve interfasiküler kollajenin, lamina muskularis ve adventisyadaki elastin liflerin arttığını göstermişlerdir. Harish ve ark³⁰. ise Anderson-Hynes pyeloplasti yapılan UPBD'na sahip olgularda peroperatif konstrükte olarak görülen UPB'de çalışmamızda olduğu gibi muskuler hipertrofi olduğunu göstermişlerdir. Bu yazarlar UPBD'nda pyeloplasti sırasında eksize edilen pelvis renalis duvarındaki lamina muskularis kalınlığıyla radyolojik iyileşme arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Lamina muskularis kalınlığının artmasıyla iyileşmenin daha geç ve zor olacağını, pyeloplasti sonrası klinik takipte uzamış drenaj sorunu olan hastaların tedavisinde bunun objektif bir klinik parametre olabileceğini belirtmişlerdir³¹. Yapılan çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da morfometrik olarak UPBD olan grupta kas kalınlığının kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde arttığını gösterdik (p=0.000). Ancak Kajbafzadeh ve ark³². üreteropelvik bileşke darlıklarında düz kas hücresi apoptozis indeksi, sinir terminalleri ve muskuler komponentin otopsilerden alınan materyallere göre anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Nöronal marker olarak antinörofilamen protein antikoru kullanmışlardır.

Demirbilek ve ark²⁷. immünohistokimyasal değerlendirmede UPBD'ında hücre çekirdeklerinin sinaptofizinle boyandığını, normal UPB'lerde bu boyanmanın olmadığını, glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) ile boyanmanın muskuler tabakada olduğunu ve dar segmentlerde normale göre anlamlı derecede az olduğunu göstermişlerdir. UPBD'ında düşük GDNF ekspresyonunun UPBD'ındaki defektif nöronal innervasyonda önemli rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Wang ve ark³³. normal UPB'lerde sinir liflerinin kas tabakasında yoğun olarak yer aldığını göstermişlerdir. Ancak çalışmamızın aksine sinaptofizin ile boyanan liflerin kontrol grubunda bol, dar segmentlerde azalmış olduğunu ve nerve growth factor receptor (NGF-R) ile boyanan liflerin normal segmentlerin adventisya ve kas tabakasında dar kısma göre çok olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda Demirbilek ve ark²⁷'nin sonuçlarıyla benzer olarak dar segmentin sinaptofizinle boyandığını, kontrol grubunun ise boyanmadığını tespit ettik (p=0.011). Wang ve ark³³. immünohistokimyasal boyalarla materyalleri bir gece inkübe etmişler, çalışmamızda bu süre bir saat olarak uygulandı. Kontrol grubundaki pozitif boyanma buna bağlı olabilir.

Harish ve ark³⁰. Anderson-Hynes pyeloplasti yapılan UPBD'ına sahip olgularda eksize edilen UPB'nin alt sınırında S-100 ile boyanmada çalışmamızda olduğu gibi artış

olduğunu, UPB'nin altında yer alan üreterde defektif innervasyon olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar dar segment alt sınırından itibaren en az 8 mm uzunluğunda üreter segmentinin eksiz edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Demirbilek ve ark²⁷. ise yaptığı çalışmada S-100 ve nörofilamen ile boyanmada her iki grup arasında fark olmadığını belirlemişlerdir. Wang ve ark³³. da S-100 ile boyanan lifleri daha çok adventisya ve submukozada tespit etmişler ve her iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda ise kontrol grubunun S-100 ile hafif, UPBD'ı olan grubun ise yoğun olarak boyandığını tespit ettik (p=0.001). Demirbilek ve ark²⁷. ile Wang ve ark³³. farklı olarak poliklonal tavşan antikoru kullanmışlardır. Biz ise monoklonal fare antikoru kullandık. Farklılık kullanılan antikor özelliğine bağlı olabilir.

Nemeth ve ark³⁴. nöronal marker olarak protein gene product 9.5 (PGP 9.5), NSE ve nörofilaman kullandıkları, pelvis renalis ve üreterde pozitif boyanma tespit ettikleri çalışmalarında üst üriner sistemde otonom sinir sisteminin üreteropelvik peristaltizminin ilerleme, koordinasyon ve modülasyonunda anlamlı bir rolü olduğunu göstermişlerdir. Wang ve ark³³. ise protein gene product 9.5 ile boyanan liflerin UPBD'ı olan vakaların kas tabakalarında normale göre az olduğunu belirlemişlerdir. Krakos ve ark³⁵. PGP 9.5 ve NGF-R kullanarak yaptıkları çalışmada üreterdeki obstrükte segmentin innervasyonunun normal segmentlere göre anlamlı derecede kötü olduğunu göstermişlerdir. Obstrükte segmentin oluşturduğu grupta muskuler tabakada bulunan sinir yapılarının sayı ve dağılımlarının normal gruba göre az ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar içerdiğini ortaya koymuşlardır. Bulguların UPBD nedeni veya sonucu olabileceğini bildirmişlerdir. Murakumo ve ark²⁸. intrensek obstrüksiyonda üreter duvarındaki kas tabakası arasındaki sinir liflerinin azaldığını, bunun da kas liflerinde disfonksiyon ve atrofiyle sonuçlandığını ve kas tabakasındaki kollajen liflerinin interselüler ve interstisyel kollajendeki anormal biikimle birlikte arttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise farklı olarak kontrol grubunun

PGP 9.5 ile boyanmadığını, üreteropelvik bileşke darlıklarının ise hafif boyandığını (+) tespit ettik (p=0.087). Kontrol grubundaki farklılığı Nemeth ve ark³⁴. ile Krakos ve ark³⁵. 'nın immünohistokimyasal boyalarla bir gece inkübasyon yapmaları (çalışmamızda bu süre 30 dk idi) ile Murakumo ve ark²⁸. 'nın nöronal marker olarak anti-human PGP 9.5 antikoru (biz monoklonal fare antikoru kullandık) kullanması ile açıklayabiliriz.

Metzger ve ark³⁶. düz kaslarda yavaş dalga aktivitesiyle barsak motilitesinde etkili olan Cajal interstisiyel hücrelerinin üst üriner sistemdeki etkinliğini erişkin hastalarda araştırmışlardır. Cajal interstisiyel hücrelerini ortaya koymak için c-kit reseptör CD 117 kullanılmışlardır. Lamina propriya, iç ve dış düz kas tabakalarında tespit edilen CD 117 dağılım ve dansitesiyle UPBD arasında ilişki olabileceğini belirlemişlerdir. Lang ve ark³⁷. ise Cajal interstisiyel hücrelerinin üst üriner sistemde piyeloüretal peristaltizmin başlangıç ve ilerleyişinde önemli bir role sahip olabileceğini, farklı laboratuarlarda boyanma ve fiksasyondaki değişik teknoloji ve antikorların bu hücrelerin boyanma varyasyonunu açıklayabileceğini bildirmişlerdir. Solari ve ark³⁸. üreteropelvik bileşke darlıklarında C-kit (CD 117) ile boyanan hücre dansitesinde azalma olduğunu göstermişlerdir. İmmünohistokimyasal boyamada periferini gösteren monoklonal fare antiserumu ve poliklonal tavşan antikoru kullanmışlardır. Monoklonal fare antikoru kullandığımız çalışmamızda CD-117 ile her iki grupta da boyanma olmadığını tespit ettik. Antikor farklılığı ve inkübasyon süresindeki değişkenlik ile bu sonuçları açıklayabileceğimizi düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda dar segmentteki düz kas kalınlığında çok belirgin olarak artış olduğunu, dar segmentin sinaptofizin ve S-100 ile boyanması sonucu sinir liflerinin sayısı ve boyutlarının anlamlı olarak arttığını, PGP 9.5 ile boyanmada anlamlı farklılık olmadığını, CD-117 ile iki grubun da boyanmadığını tespit ettik.

9.SONUÇ

Üreteropelvik bileşke darlığındaki nöronal disfonksiyonun nedeninin dar segmentteki sinir hücre sayılarıyla birlikte düz kas kalınlığındaki artış olduğunu belirledik.

Üreteropelvik bileşke darlığındaki nöronal disfonksiyonun Hirschsprung Hastalığı'ndaki aganglionik segment proksimalindeki nöronal disfonksiyonla benzerlik gösterdiğini tespit ettik.

Nöronal disfonksiyon; üreteropelvik bileşkenin peristaltizm ve motilitesini olumsuz yönde etkileyerek etyopatogeneizde önemli rol oynar. Pyeloplasti sırasında proksimal ve distal cerrahi sınırın belirlenmesinde bu çalışmada kullanılan parametrelerin kullanılabilirliğini düşünüyoruz. Bunun için frozen biyopsi ile nöronal disfonksiyon sınırını ortaya koyabilecek daha ileri çalışmaların yapılmasının yararlı olacağına inanıyoruz.

10. ÖZET

Amaç: Üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD) etyopatolojisi çok net değildir. Çalışmamızda UPBD’da nöronal disfonksiyonu morfometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Radyolojik ve sintigrafik bulgularla UPBD tanısı alarak opere edilen, yaşları 3 ay-6 yaş arasında UPBD tanısı konulan toplam 10 hastanın UPB ve 1 cm’lik proksimal ureteri ile üriner sistem patolojisi olmayan non-medikal nedenlerle eksitus olan, yaşları 4 ay-15 yaş olan yine toplam 10 vakada UPB’den 1 cm uzunluğunda rezeksiyon yapıp histopatolojik olarak karşılaştırıldı. İmmünohistokimyasal boya olarak sinaptofizin (sinaptik vezikül membran proteini), S-100 (sinir hücresi liflerini boyar), protein gene product 9.5 (PGP 9.5)(nöron spesifik protein) ve CD-117 (tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörü) ile inceleme yapıldı. Ayrıca düz kas kalınlıklarına bakıldı. İki grup birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda dar segmentteki düz kas kalınlığında anlamlı artış olduğunu gördük. Dar segment sinaptofizin ve S-100 ile boyandığında sinir liflerinin sayılarının anlamlı olarak arttığını, PGP 9.5 ile boyanmada anlamlı farklılık olmadığını, CD-117 ile iki grubun da boyanmadığını gördük.

Sonuç: Üreteropelvik bileşke darlığındaki nöronal disfonksiyona; dar segmentteki sinir hücre sayılarıyla birlikte düz kas kalınlığındaki artışın neden olduğunu gördük. Bu durumun UPBD’ında peristaltizm ve motiliteyi etkileyerek etyopatolojide etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Nöronal disfonksiyon, üreteropelvik bileşke darlığı

11. SUMMARY

Aim: Etiopathology of pelviureteral junction obstruction is not clear yet. In this study we tried to evaluate the neuronal dysfunction in pelviureteral junction obstruction by morphometric and immunohistochemical parameters.

Material and Method: Using specific antibodies we studied the neuronal markers and morphometry of specimens from 10 cases of pelviureteral junction obstruction and 10 normal pelviureteral junction by immunohistochemistry using synapthophysin (synaptic vesicle membrane protein), S-100 (nerve cell fiber marker) , protein gene product 9.5 (neuron specific protein) and CD-117 (transmembrane receptor with tyrosine cynase activity) .

Results: In pelviureteral junction obstruction specimens smooth muscle thickness was significantly higher than normals. Sytoplazmic cells marked by synapthophysin was found in pelviureteral junction obstruction specimens that was absent in the normal pelviureteral junction specimens. In addition, more intense staining for S-100 was significantly found in the pelviureteral junction obstruction specimens compaired with the normal pelviureteral junction specimens. Immunohistochemical staining for protein gene product 9.5 showed no differences in normal and pelviureteral junction obstruction specimens. The specimens in neither normal nor pelviureteral junction obstruction groups were stained with CD-117.

Conclusion: We think that the cause of neuronal dysfunction in pelviureteral junction obstruction depends on the increase in number of neuronal cells and smooth muscle thickness. This can play an important role in the etiopathology of pelviureteral junction obstruction by effecting motility and peristaltism.

Key words: Neuronal dysfunction, pelviureteral junction obstruction

12. KAYNAKLAR

1. Başaklar AC. Konjenital Üreteropelvik Tıkanıklık, Başaklar AC (ed). Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları Cilt 2. Ankara: Palme Yayıncılık, 2001: 1259-1287.
2. Moore KL, Persaud TVN, Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (eds). Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. 1. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 303-319.
3. Arıncı K, Elhan A. Anatomi İç Organlar (Splanachologia). 1.Baskı. Ankara: 1994: 129-139.
4. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, Aytekin Y (eds). Temel Histoloji. 7. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Barış Kitabevi, 1993: 437-461.
5. Karaoğlan Ü. Ürogenital Sistem Fizyolojisi, Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (eds). Temel Üroloji. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2007: 3.
6. Cilento Bartley G, Kaplan Jr and George W. Ureteropelvic Junction Obstruction, King Lowell R (ed). Urologic Surgery in Infants and Children. USA: WB Saunders, 1998: 18-30.
7. Morin L, Cendron M, Cromblehome T. Minimal hydronephrosis in the fetus: Clinical significance for management. J Urol 1991;155:2047.
8. Santicioli P, Maggi CA. Myogenic and Neurogenic Factors in the Control of Pyeloureteral Motility and Ureteral Peristalsis. Pharmacological Reviews 1998;50,4: 699-703.
9. Emir H. Doğumsal Böbrek Anomalileri ve Üreteropelvik Bileşke Darlığı. Yeker Daver (ed). Çocuk Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2005: 101-121.
10. Pates JA, Dashe JS. Prenatal Diagnosis and management of hydronephrosis. Early Human Development 2001;82: 3-8.

11. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 1990;144:584-587.
12. Chung S, Majd M, Rushton HG. Diuretic renography in the evaluation of neonatal hydronephrosis. Is it reliable? *J Urol* 1993;150:765-768.
13. Karabacakoglu A, Karaköse S, Ince O, Cobankara OE, Karalezli G. Diagnostic value of diuretic-enhanced excretory MR urography in patients with obstructive uropathy. *Eur J Radiol* 2004;52:320-327.
14. Kaneyama K, Yamataka A, Someya T, Itoh S, Lane GJ, Miyano T. Magnetic Resonance Urographic Parameters for Predicting the Need for Pyeloplasty in Infants With Prenatally Diagnosed Severe Hydronephrosis. *J Urol* 2006;176:1781-1785.
15. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, Rabinowitz R, Hain D, Hadas-Halpren I, Farkas A. Conservative Treatment of Ureteropelvic Junction Obstruction in Children with Antenatal Diagnosis of Hydronephrosis: Lessons Learned after 11 Years of Follow-Up. *Eur Urology* 2001;49:734-739.
16. King LR. Hydronephrosis: When is obstruction not obstruction? *Urol Clin North Am* 1995; 22:31.
17. Fung Leo CT, Lakshmanan Y. Anomalies of the renal collecting system: ureteropelvic junction obstruction (pyelocaliectasis) and infundibular stenosis. Belman AB, King LR, Kramer SA (eds). *Clinical Pediatric Urology*. Fourth Edition. USA: Martin Dunitz, 2004;20: 559-631.
18. Wan J, Bloom DA. Pelviureteric junction obstruction. Spitz L, Coran AG (eds). *Rob&Smith's Operative Surgery Pediatric Surgery*. London: Chapman&Hall, 1995: 123-131.

19. Flashner SC, King LR. Ureteropelvic Junction. Kelalis PP , King LR , Belmann AB (eds). Clinical Pediatric Urology Volume Two. Third Edition. USA: W.B.Saunders, 1992: 693-725.
20. Atwell YD. Pelviureteric junctional hydronephrosis. Freeman NV, Burge DM, Griffiths M, Malone PSJ (eds). Surgery of the Newborn. New York: Longman Group, 1994: 191-198.
21. Wiedenmann B, Franke WW, Kuhn C, Moll R, Gould VE. Synaptophysin: A marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms. Proc Natl Acad Sci USA 1986;82:3500-3504.
22. Valtorta V, Tarelli FT, Campanati L, Villa A, Greengard P. Synaptophysin and synapsin I as tools for the study of the exo-endocytotic cycle. Cell Biology International Reports 1989;13-12:1023-1038.
23. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. Biochimica et Biophysica Acta 1999;1450:191-231.
24. Wilson PO, Barber PC, Hamid QA, Power BF, Dhillon AP, RodeJ, Day IN, Thompson RJ, Polak JM. The immunolocalization of protein gene product 9.5 using rabbit polyclonal and Mouse monoclonal antibodies. Br J Exp Pathol 1988;69-1:91-104.
25. Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial Cells of Cajal in the Gastrointestinal Tract. Annual Review of Physiology 2006;68:307-343.
26. Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Neurogastroenterol Motil 2008;1:54-63.
27. Demirbilek S, Edali MN, Gürünlüoğlu K, Türkmen E, Tas E, Karaman A, Akın M, Aksoy RT, Celbis O, Üzün I. Glial cell line-derived neurotrophic factor and

- synaptophysin expression in pelviureteral junction obstruction. *Urology* 2006;67-2:400-405.
28. 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. *J Urol* 1997;157-5:1963-1968.
29. Starr NT, Maizels M, Chou P, Brannigan R, Shapiro E. Microanatomy and Morphometry of the Hydronephrotic “Obstructed” Renal Pelvis in Asymptomatic Infants. *JUrol* 1992;148:519-524.
30. Harish J, Joshi K, Rao KLN, Narasimhan KL, Samujh R, Choudhary SK, Mahajan JK. Pelviureteric Junction Obstruction: How much is the Extend of the Upper Ureter With Defective Innervation Needing Resection? *J Ped Surg* 2003; 38:1194-1198.
31. Han SW, Maizels M, Chou PM, Fernbach KS, Cheng EY, Furness PD. Lamina Muskularis Propria Thickness of Renal Pelvis Predicts Radiological Outcome of Surgical Correction of Ureteropelvic Junction Obstruction. *J Urol* 2001;165:1648-1651.
32. Kajbafzadeh AM, Payabvash S, Salmasi AH, Monajemzadeh M, Tavangar SM. Smooth Muscle Cell Apoptosis and Defective Neurol Development in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. *J Urol* 2006;176:718-723.
33. 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. *J Urol* 1995;154-2:679-683.
34. Nemeth L, O’Brian DS, Nemeth L. Demonstration of Neuronal Networks in The Human Upper Urinary Tract Using Confocal Laser. *J Urol* 2001;111:255-258.

35. Krakos M, Kobos J, Andrzejewska E. Innervation of narrowed segment of upper ureter in children with ureteropelvic junction obstruction. *E Urol Pol* 2004;4-57:71-76.
36. Metzger R, Schuster T, Till H, Stehr M, Franke FE, Dietz HG. Cajal-like Cells In The Human Upper Urinary Tract. *J Urol* 2004;172:769-772.
37. Lang RJ, Klemm MF. Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J Cell Mol Med* 2005;9-3:543-556.
38. Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered Expression of Interstitial Cells of Cajal in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. *J Urol* 2003;170:2420-2422.

13.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Adnan ABASIYANIK, Prof.Dr. Engin GÜNEL, Dr. Alaeddin DİLSİZ ve Yrd. Doç Dr.Müslim YURTÇU'ya, büyük özveriyle histopatolojik değerlendirmeyi yapan Yrd.Doç.Dr.Hatice TOY'a, Adli Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Şerafettin DEMİRCİ'ye, istatistiksel değerlendirmeyi yapan Prof.Dr.Tahir Kemal ŞAHİN'e teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Çocuk Cerrahisi Kliniği hemşire ve personeline teşekkür ederim

Hayatımı paylaştığım eşim Zahide Betül, oğlum Abdullah Yiğit, annem, babam, ablam, kardeşim ve Nalbant ailesine sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Metin GÜNDÜZ

Konya-2008