

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

**Prof. Dr. ADNAN ABASIYANIK**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**KONJENİTAL OBSTRÜKTİF ÜROPATİDE ÜRETER DUVARINDAKİ**  
**HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. ENGİN GÜNEL**

**Dr. NİLİFER GÜRBÜZER**  
**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA-2007**

<b>1. İÇİNDEKİLER</b>	<b>I</b>
<b>2. KISALTMALAR</b>	<b>II</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1-2</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3-35</b>
<b>4.1. Üriner Sistemin Embriyolojik Gelişimi, Anatomisi ve Histolojisi</b>	<b>3-22</b>
4.1.1. Üriner Sistemin Embriyolojik Gelişimi	3-14
4.1.2. Üriner Sistemin Anatomisi ve Histolojisi	14-22
<b>4.2. Üriner Sistem Obstrüksiyonunun Sınıflandırılması, Patofizyolojisi ve Obstrüktif Üropatide Üst İdrar Yolunun Etkilenmesi</b>	<b>22-30</b>
4.2.1. Üriner Sistem Obstrüksiyonunun Sınıflandırılması	22-23
4.2.2. Konjenital Obstrüktif Üropatinin Patofizyolojisi	23-27
4.2.3. Obstrüktif Üropatide Üst İdrar Yolunun Etkilenmesi	27-30
<b>4.3. Adriamisin ve Üriner Sistem Anomalisi Modeli</b>	<b>30-31</b>
<b>4.4. Kollajen, Düz Kas, Fibroblast ve Ürotelyum</b>	<b>32-35</b>
4.4.1. Kollajen	32-33
4.4.2. Düz Kas	33-34
4.4.3. Fibroblast	34-35
4.4.4. Ürotelyum	35
<b>5. MATERYAL VE METOD</b>	<b>36-45</b>
<b>5.1. Üriner Sistem Anomalisi Modeli</b>	<b>36-39</b>
<b>5.2. Çalışma Grupları</b>	<b>39-40</b>
<b>5.3. Histopatolojik Değerlendirme</b>	<b>40-44</b>
<b>5.4. İstatistiksel Değerlendirme</b>	<b>45</b>
<b>6. BULGULAR</b>	<b>46-54</b>
<b>7. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>55-59</b>
<b>8. ÖZET</b>	<b>60-61</b>
<b>9. SUMMARY</b>	<b>62-63</b>
<b>10. KAYNAKLAR</b>	<b>64-68</b>
<b>11. TEŞEKKÜR</b>	<b>69</b>

## **2. KISALTMALAR**

**ARM** : Adriamisin rat modeli

**$\alpha$  SMA:** Alfa Smooth Muscle Actin

**H&E** : Hematoksilen – Eozin

**VACTERL:** Vertebral-anorektal-kardiyak-trakeoözofageal-renal-ekstremitte anomalileri

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidronefroz çocuklarda üriner sistemin en sık rastlanan anomalilerindedir. Bu anomali üriner sistem enfeksiyonu, ağrı, ele gelen kitle veya inkontinans ile kendini gösterebilir. Hidroüreteronefroz, üriner sistem obstrüksiyonu veya vezikoureteral reflünün meydana getirdiği bir sonuçtur. Hidronefroz geniş anlamda obstrüksiyonun belirtisi ya da ilerlediğinin göstergesidir. Üriner sistem dilatasyonu 100 gebeliğin 1'inde vardır, fakat 500 gebeliğin 1'inde önemli üriner sistem patolojisi oluşur. Reflüye bağlı olmayan tüm primer hidronefrozlar obstrüksiyonu gösterir. Hidronefroz basit, minimal böbrek pelvis dilatasyonundan, en ağır böbrek pelvis ve kaliks dilatasyonlarına kadar çeşitli derecelerde görülebilir. Üriner sistem obstrüksiyonu, renal büyüme ve farklılaşmaya olan etkilerinin yanı sıra böbrekte fibrozis ve inflamasyon gibi travma cevabı niteliğinde etkiler de meydana getirebilir (1, 2).

Üreterovezikal bileşke, üreter ve üreteropelvik bileşkeyi etkileyerek hidronefroz meydana getiren üst üriner sistem obstrüksiyonlarının nedenleri çeşitlidir: Üreteropelvik bileşke darlığı, üreterovezikal bileşke darlığı, konjenital üreteral valve, üreteral katlanma, periüreterik fibrozis. Bu nedenler cerrahi tedavi yapılarak ortadan kaldırılabilir (Pyeloplasti, üreteroneosistostomi, üreterolitotomi gibi) (3). Obstrüktif üropatide cerrahi tedavi ile bozulmuş böbrek fonksiyonlarının etkin bir şekilde düzeltilebilmesine rağmen, nedenlerin bir çoğunun intrauterin hayatta başlaması, enfeksiyonların önlenememesi, geç tanı konulması veya cerrahi müdahalenin geç yapılmasından dolayı böbrekte oluşan histopatolojik değişiklikler tam olarak düzelmeyebilir. Cerrahi uygulanmayan veya geç kalınan olgularda gittikçe ilerleyen geri dönüşümsüz fonksiyon kaybı oluşabilir. Yapılan erken cerrahi tedavi sonucu böbrek fonksiyonlarının postoperatif dönemde önemli derecede arttığı görülmüştür (4).

Üriner sistem patolojisinin deneysel olarak oluşturulabilmesi için gebe ratlara nitrofen, etretinate, dinoseb, metilsalisilat ve adriamisin gibi farmakolojik ajanlar verilmiştir. Fetal üriner sistem patolojisi oluşturmak için bazı çalışmalarda da cerrahi teknikler kullanılmıştır (Üreterin halka veya formalinle fiksasyonu, sütür ligasyonu gibi). Üriner sistem anomalisi oluşturulan fetuslerde embriyolojik, histopatolojik ve fonksiyonel çalışmalar yapılarak oluşan patolojiler ortaya konmaya çalışılmıştır (5-8).

Bu çalışmanın amacı ratlarda deneysel mesane hipoplazisi veya agenezisi oluşturmak ve bunun sonucunda meydana gelen konjenital obstrüktif üropatide üst üriner sistem, özellikle de üreter duvarında meydana gelen histopatolojik değişiklikleri ortaya koyarak incelemektir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Üriner Sistemin Embriyolojik Gelişimi, Anatomisi ve Histolojisi

#### 4.1.1. Üriner Sistemin Embriyolojik Gelişimi

##### Böbreğin Embriyolojik Gelişimi

İnsan embriyosunda böbreğin gelişimi üç aşamalıdır. Böbrek embriyolojik oluşum sırasına göre pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olarak adlandırılır. İlk iki oluşum uterus içinde kaybolur ve üçüncüsü kalıcı böbrek haline gelir. Embriyolojik olarak konuşulduğunda her üç oluşum intermediate mezodermden oluşur. Notokord ve nöral tüp oluşurken orta hattın her iki tarafında bulunan mezoderm üç alt bölüme ayrılır: Proksimal (somit), orta ve lateral mezoderm. Embriyo transvers katlanmaya başlarken orta mezoderm proksimal mezodermden uzaklaşır ve embriyonik çöloma doğru göç eder (gelecekteki periton). Aynı anda nefrojenik kord adı verilen bilateral longitudinal mezodermal kitlelerin ilerleyici kraniokaudal gelişimi görülür. Çölomik kavitenin arka duvarından bir çıkıntı olarak görülürken her bir kord ürogenital kabartıyı oluşturur (9).

##### Pronefroz:

Memeli pronefroz geçici ve fonksiyon göstermeyen bir yapıdır. Pronefroz insanlarda ilk olarak 3. haftanın geç döneminde görülür ve 5. haftanın başlangıcında tamamen dejenerer. Pronefroz gelecekteki boyun ve göğüs bölgesinin olduğu yerde 5-7 çift parça halinde gelişir. Pronefrik tubullerin gelişimi nefrojenik kordun kranial ucunda başlar ve kuyruğa doğru ilerler. Her bir tubul olgunlaştıkça bağlandıkları nefrojenik kanal parçası üzerinde hemen dejenerer olmaya başlar.

##### Mezonefroz:

İkinci yapı olan mezonefroz da geçicidir. Ancak, memelilerde gerçek böbrek gelişimi başlayana kadar embriyonun boşaltıcı organı olarak çalışır. 9. ve 10. somit düzeylerinde pronefrozdan mezonefroza doğru kademeli bir geçiş vardır. Mezonefrik kanalların (aynı

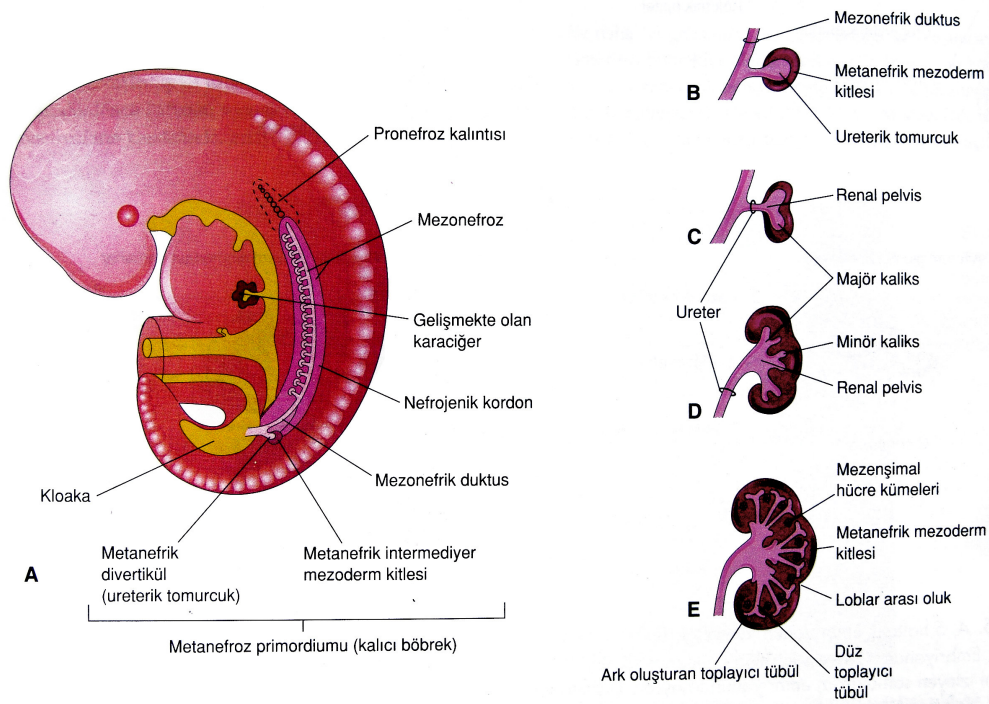
zamanda Wolf kanalı olarak tanımlanır) gelişimi mezonefrik tübüllerin gelişimini takip eder. Mezonefrik kanallar 24. gün civarında embriyonun dorsolateral bölümünde nefrojenik kordlara paralel bir çift solid doku yoğunlaşması olarak görülebilir. Kör distal uçları ilkel kloakaya doğru ilerler ve daha sonra 28. gün civarında kloaka ile yapışır. Bu yapışmış bölge daha sonra mesane arka duvarının parçası haline gelir. Kanallar kloaka ile yapışırken kaudal uçta bir lümen oluşturmaya başlarlar. Bu kanalizasyon olayı daha sonra kranial olarak ilerler ve solid yoğunlaşmaları gerçek mezenkimal kanal haline getirir.

Dördüncü haftada, mezonefrik kanalların belirmesinden hemen sonra mezonefrik veziküller oluşmaya başlar. Başlangıçta, kranial uçta, nefrojenik kordların medial tarafından birkaç küresel hücre kitlesi oluşur. Bu farklılaşma kaudale doğru ilerler ve 40 – 42 çift mezonefrik tübül oluşması ile sonuçlanır. Ancak, bunların sadece yaklaşık 30 çifti aynı anda görülür. Çünkü, kranial yerleşimli tübüller 5. hafta başlangıcında dejenere olmaya başlar. Dördüncü aya kadar insan mezonefrozları tamamen ortadan kalkar ve sadece olgunlaşabilecek birkaç unsur kalır. Mezonefroi' nin belirli unsurları, üreme sisteminin parçası olarak, olgunlaşmış ürogetinal sistemde bulunurlar. Erkeklerde bazı kranial yerleşimli mezengial tübüller testis ve efferent kanalcıklar haline gelir. Epididim ve vas deferens mezonefrik (Wolff kanalı) kanallardan oluşur.

Mezonefrik tübüller, yetişkin nefronuna eşdeğer olan boşaltıcı ünitelere farklılaşır. Hücre topluluklarının oluşumundan kısa bir süre sonra, lümenler haline gelip vezikül şeklini alırlar. Veziküller uzadıkça, her bir uç zıt yönde değişim yapıp S şeklinde bir tübül oluşturur. Lateral uç mezangial kanalla birleşerek bir tomurcuk oluşturur. Medial uç uzar ve kase şeklinde bir boşluk haline genişler ve sonunda glomerüler kapillerin etrafını sararak renal korpuskülü oluşturur. Dorsal aorta dalından köken alan glomerüler kapiller yumağı, efferent arteriyolun subkardinal sinüse boşaldığı sırada gelişen glomerülü işgal eder.

## Metanefroz:

Metanefroz, sakral bölgede üreter tomurcuğu adı verilen bir çift yeni yapı olarak oluşur (Şekil 1). Mezonefrik kanalın distal ucundan filiz verir ve metanefrik mezenkim blasteması ile 28. gün civarında ilişki kurar. Üreter tomurcuğu yoğunlaşan metanefrik mezenkimi deler ve ikiye ayrılarak bölünür. Bölünen üreter tomurcuğunun ampulla adı verilen ucu, gelecekteki nefronları indüklemek üzere metanefrik mezenkim ile ilişkiye girer.



**Şekil 1.** Metanefroz (kalıcı böbrek)' un gelişimi, A, 5 haftalık embriyonun lateral görünümünde metanefroz primordiumu izlenmektedir. B'den F'ye kadar, metanefrik divertikülün (üreterik tomurcuk) gelişme safhaları görülmektedir (5.-8. haftalar arası). Üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübüllerin gelişimi izlenmektedir (İnsan embriyolojisi, Moore-Persaud 2002).

Üreter tomurcuğu dallanırken her bir ampulla metanefrik mezenkimin cep şeklindeki yoğunlaşmasını içine alır. Böylece metanefroz lobüle bir görüntü verir. Üreter tomurcuğu ve metanefrik mezenkim birbirlerine karşılıklı indüksiyon yaparlar. Primordial yapıların uygun farklılaşması bu indüktif iletilere bağlıdır. Metanefrik mezenkim üreter tomurcuğunun dallanmasını ve buna karşılık üreter tomurcuğu da, metanefrik mezenkimi, yoğunlaşması ve mezankimal – epitelyal değişime uğraması yönünde indükler. Glomerül, proksimal tübül, henle kulpu ve distal tübülden oluşan nefronun metanefrik mezenkimden oluştuğu; toplayıcı kanallar, kaliksler, pelvis ve üreterden oluşan toplayıcı sistemin üreter tomurcuğundan geliştiği düşünülmektedir (Şekil 1 A-E).

Kural olarak, tüm nefronlar aynı şekilde oluşur ve oldukça iyi tanımlanmış gelişim aşamalarına göre sınıflandırılabilir. Üreter tomurcuğunun ampullasında tamamen ayrılmış bir vezikül oluşturan metanefrik mezenkim hücreleri nefronun tanımlanabilir öncüsüdür (evre I). Evre I böbrek vezikül hücreleri uzun ve kolumnardır. Bu hücreler yeni oluşan bazal membrana olan bağlantıları ile stabilize olur. Böbrek vezikül hücreleri henüz üreter tomurcuğunun ampullası ile bir bağlantı kurmamıştır. Evre I renal vezikül daha sonra S şeklindeki evre II nefrona farklılaşır ve üreter tomurcuğu ile bağlantı kurar. Bu aşamada kase şeklindeki glomerül kapsülü S şeklindeki tübülün en alttaki kolunda belirir. S şeklindeki tübülün geri kalan kısmı proksimal tübül, henle kulpu ve distal tübülü oluşturur. Küp şeklindeki glomerüller kapsül oval bir yapı haline geldiğinde nefron da evre III gelişim aşamasına geçmiş olur. Bu anda nefron, proksimal ve distal tübüllere bölünebilir. Evre IV nefron ise yuvarlak glomerül ile karakterizedir ve matür böbrek korpuskülünü andırır. Proksimal tübülün morfolojisi matür nefronu andırırken, distal bölümler hala immatürdür. Bazı türlerde (örneğin kemirgenler) doğum sırasında nefron gelişiminin tüm aşamaları bir arada görülürken; diğerlerinde (örneğin insan) doğumdaki tüm nefronlar evre IV'ün değişik aşamalarında bulunmaktadır. Başlangıçta damarlar S

şeklindeki tübülün alt ve orta kısımları arasında bulunan yarıktaki bulunmakta ve portal sisteme hemen dallanmaktadır. Tübüler epitel haline gelmeyen mezokimal hücreler ya interstisyel mezenkimi oluşturmakta ya da programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) maruz kalmaktadırlar. Genel olarak, büyüyen böbrekte tüm bu olaylar tekrarlanmaktadır. Böylece, böbrek içinde, daha yaşlı ve daha fazla farklılaşmış nefronlar jukstamedller bölgeye yakın alanlara yerleşirken, daha genç ve daha az farklılaşan nefronlar periferde kalmaktadır. İnsanlarda böbrek olgunlaşmaya doğum sonrasında da devam etmekle birlikte nefrogenez doğumdan önce tamamlanmaktadır (9,10).

### **Toplayıcı Sistemin Gelişimi**

Üreter tomurcuğunun bifurkasyonu, pelvikaliksiyel yapıları ve onlarla ilgili renal lobüllerin oluşumunu belirler. Üreter tomurcuğunun birkaç bölünmesi renal pelvis, majör ve minör kaliksler ile toplayıcı sistemi oluşturur. Bundan sonra, toplayıcı tübüllerin ilk jenerasyonu gelişir. Üreter tomurcuğu metanefrik mezenkimi ilk olarak sardığında, ucu daha sonra renal pelvisi oluşturacak olan ampullayı meydana getirir. Altıncı haftaya kadar üreter tomurcuğu en az dört kez bifrke olup 16 dal oluşturmuştur. Bu dallar daha sonra renal pelvisden uzanan iki ya da dört majör kaliksi oluşturmak üzere birleşirler. Yedinci haftaya kadar bu dalların geri kalan dört jenerasyonu da birleşir ve minör kaliksleri oluşturur. Otuzikinci haftaya kadar yaklaşık olarak 11 bifürkasyon sonrası oluşan jenerasyondan 1 ila 3 milyon dal oluşur ve bunlar toplayıcı kanal tübüllerini oluştururlar (9).

### Böbreğin Asensusu:

6. ve 9. haftalar arasında böbrekler adrenal bezlerin altından lumbar alana çıkış yapar, böbrek çıkışından sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ama embriyonun lumbar ve sakral bölgelerinin farklılaşmış gelişiminin bunda bir rol oynadığı düşünülmektedir. Böbrekler göç ederken daha yüksek seviyeden gelen ardışık geçici aortik filizlenmeler sayesinde damarlanırlar. Bu arterler yükselen böbreği takip etmek üzere uzamazlar, ancak bunun yerine dejenere olurlar ve yeni oluşan arterlerle yer değiştirirler (9).

### Böbreğin Damarsal Gelişimi:

İntrarenal damar sisteminin gelişimi tam olarak anlaşılmamıştır. Yakın zamana kadar böbrek damarsal yapısını, büyük oranda aortun dalları ve daha önce oluşmuş diğer ekstrarenal damarların oluştuğu düşünülmekteydi. Ancak böbrek damarlarının embriyolojik böbrek içindeki öncü hücrelerden in situ geliştiği (vaskülojenik hipotez) yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Anjioblastlarda ve matür endotel hücrelerinde bulunan bu damarsal endotel büyüme faktörü (VEGF) reseptörü olan ELK1 antikoru kullanılarak prevasküler kemirgen böbreğinde morfolojik olarak herhangi bir damar yapısı görülmeden önce endotel hücre öncülerinin zaten bulunduğu gösterilmiştir. Embriyonik böbrekler normal atmosferik oksijen basıncı altında kültür edildiğinde, damarsal yapılar gelişmez. Ancak, böbrekler %5 oksijen içeren atmosferde kültür edildiğinde, glomerüllerin içinde ve dışında anti VEGF antikoru ile inhibe edilebilen damar filizlenmelerinin olduğu görülür. İlgili hücrelerin gelişimsel potansiyellerine bakılarak böbrek damar yapısının gelişmesinde anjiogenez ve vaskülojenin rol aldığı görülmektedir (9).

## **Mesane ve Üreterin Gelişimi**

### **Ürogenital Sinüsün Oluşumu:**

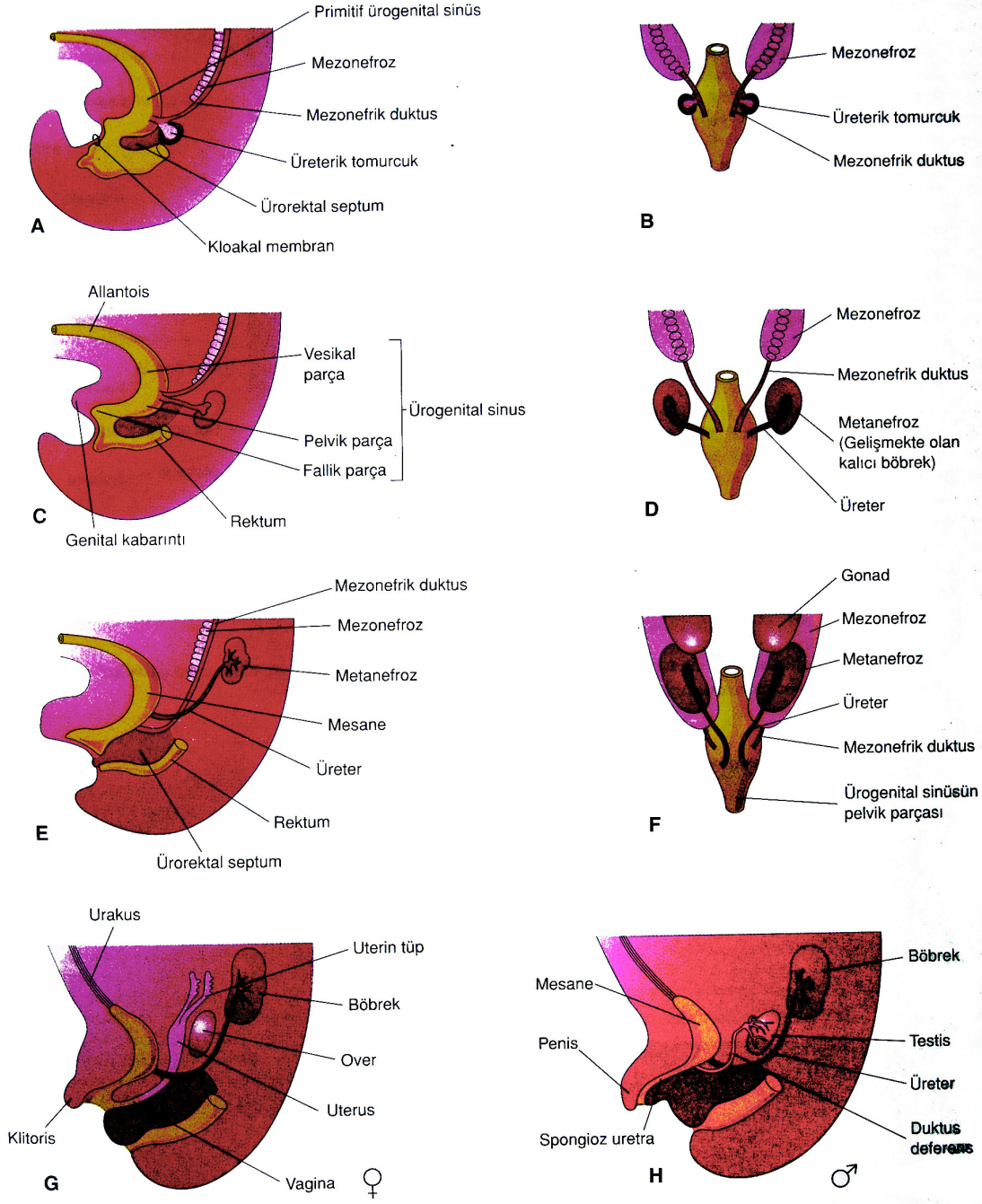
Kloakal membran, gestasyonun 3. haftasında endoderm ve ektodermden oluşan bilamine bir yapı olarak kalır. 4. hafta süresince, nöral tüp ve kuyruk, dorsal ve kaudal yönde büyüyerek kloakal membrana doğru projekte olur ve sonucunda bu farklılaşan büyüme embriyoda katlanmaya sebep olur. Kloakal membran döner ve endodermle sarılı yolk sak'ın terminal kısmı dilate olur, kloaka haline gelir. Rantke ve Tourneux'un embriyonik teorilerine göre kloakanın anterior ürogenital sinüs ve posterior aortik kanala bölünmesi kloakal duvarın iki lateral yükseltisinin yapışması ve ürorektal septumun inişi ile olur. Bu sürecin 5.ve 6. haftalar esnasında gerçekleştiği düşünülmektedir (Şekil 2). Ürorektal septum ile kloakal membranın füzyonu ile sonlanmaktadır. Ancak son zamanlarda bazı araştırmacılar bu kloakal görüşe; aşağıya inen septumun ve kloakal duvarın lateral kabartılarının füzyonunun olmadığına dair kanıt nedeni ile karşı çıkmaktadırlar. Ürorektal septumun kloakal membran ile asla birleşmediğine yönelik kanıt mevcuttur. Bu yeni gözlemlere göre daha önce septum oluşumundaki ve onun kloakal membrana füzyonundaki yetersizliğe bağlı olduğu düşünülen konjenital ve anorektal malformasyonların gerçekte kloakal membranın kendisinin anormal gelişimine bağlı olduğu düşünülmektedir (9).

Mezonefrik (Wolff) kanal, kloaka ile 24. haftada birleşir ve kloakal ayrışmaya kadar ürogenital sinüsle birlikte kalır. Mezonefrik kanalın primitif ürogenital sinüse girişi, veziköüretal kanalın kaudal ürogenital sinüsten ayrımında bir belirteç olarak kullanılır. Veziköüretal kanal mesane ve pelvik üretrayı oluştururken kaudal ürogenital sinüs erkeklerde fallik üretra ve kadınlarda distal vajinal vestibülü oluşturur (9).

### Trigonun Oluşumu:

Gestasyonun 33. gününe kadar, genel boşaltıcı kanallar (üreter tomurcuğunun orijininin distalinde bulunan mezonefrik kanalların parçaları) genişler ve ürogenital sinüs içine emilirler. Sağ ve sol genel boşaltıcı kanallar orta hatta üçgensel bir bölge olarak birleşerek primitif trigonu oluştururlar. Üreter orifisi ekstrofiye uğrar ve mesaneye doğru 37. günde uzar ve mesane tavanında kranial ve kaudal yöne göç ederler. Bu süreç sırasında, mezonefrik (Wolff) kanal üreter orifisinden uzaklaşır ve kaudal olarak ürogenital sinüs düzeyinde paramezonefrik (Müller) kanalın yanından geçerek ilerler. Burası ileri dönemde erkekte verumontanum ve kadında vajinal kanalın yeridir.

Üreter orifisinin gelişen mesaneye inkorporasyon mekanizması, primer olarak dubleks böbreklerden elde edilen klinik gözlemlerden anlaşılmıştır. Üst kutup üreter orifisi, alttakine göre daha posteriora dönerek kaudal ve medial pozisyon alır. Weigert ve Meyer, üst ve alt kutup üreter orifisleri arasındaki bu ilişkinin düzenliliğini görmüş ve bu durum Weigert-Meyer kuralı olarak bilinmeye başlanmıştır. Bu konseptte göre anormal lateral alt kutup üreter orifisi, üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalda çok aşağı bir seviyeden çıkması ile oluşur. Bu durum gelişen mesane ile peritonun inkorporasyonuna ve göçüne sebep olur. Böyle bir üreter orifisinde vezikoüreteral reflü daha çok oluşur. Çünkü, yetersiz intramural tünel mevcuttur. Tersine, anormal kaudal üst kutup üreter ofisi üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalda çok üst bir seviyeden çıkması ile oluşur. Orifis mesane boynu ve verumontanuma ya da mezonefrik kanal artıklarına boşalabilir. Kadınlarda, ektopik üst kutup üreteri mezonefrik (Wolff) kanal kalıntıları içine ya da vajinal vestibüle geçmiş olabilir (9).



**Şekil 2.** Kloaka'nın ürogenital sinüs ve rektuma bölünmesi izlenmektedir; mezonefrik duktusların absorpsiyonu; mesane, üretra ve urakus gelişimi ve üreterlerin lokalizasyonlarındaki değişiklikler gösterilmiştir. A, 5 haftalık embriyonun kaudal yarısının lateralden görünümü. B, D ve F, Dorsal görünümler. C, E, G ve H, Lateralden görünüşler. G ve H' de gösterilen safhalarda, embriyo yaklaşık 12 haftalıktır (İnsan embriyolojisi, Moore-Persaud, 2002).

## Üreterin Gelişimi:

Düz kas hücresi ve ürotelyum farklılaşması hakkında çok az sayıda tanımlayıcı bilgi ve spekülasyon teorisi mevcuttur. Üreter, insanda, gevşek mezenkimal hücrelerle sarılmış basit kuboidal epitel tübülü olarak başlar ve gestasyonun 28. gününde tamamlanmış bir lümen halini alır. Gelişen üreterin 37. ve 40. günler arasında geçici bir lümen tıkanıklığı yaşayıp sonrasında tekrar kanalize olduğu öne sürülmektedir. Bu rekanalizasyon sürecinin orta üreter de başlayıp iki yönlü olarak kranial ve kaudal şeklinde uzadığı görülür. Ek olarak, fizyolojik üreter tıkanıklığı Chawalla membranı olarak başka bir kaynağı da olabilir. Bu membran gestasyonunun 37. ve 39. günleri arasında görülen ve üreter orifisinde bulunan 2 hücre kalınlığında bir alandır. İnsanlarda idrar üretimi, epiteldeki çoğaltıcı değişiklikler sonrasında gerçekleşir (gestasyonu 10. haftasına kadar bilaminardır). Epitel 14. haftaya kadar transizyonel bir şekil alır. Üreter kaslanması ve elastik membranların gelişiminin ilk işaretleri gestasyonun 12. haftasında ortaya çıkar. Ratlarda ve insanlarda, üreter düz kas fenotipi mesanedekilerden sonra ortaya çıkar. Ortaya çıkan düz kas farklılaşması ilk olarak mesanenin tavanında subserozal alanda saptanır ve mesane boynu ile üretraya doğru uzanırken; üreterdeki düz kas farklılaşması üreterovezikal bileşkede subepitelyal bölgeden daha sonra oluşup internal toplayıcı sisteme doğru yükselir. Embriyonel üreter ve mesanede, epitel – mezenkim ilişkisinin ürotelyum lamina propria ve kas kompartmanlarının gelişiminde önemli olması olasıdır. Ancak, bu olayın gerçek doğası bilinmemektedir. 10. haftadan önce, elastik lifler çok az sayıda, çok az gelişmiş ve rastgele sıralanmıştır. 12. haftadan sonra, bu lifler, üreter boyunca daha fazladır ve spesifik yerleşimlerde görülür (9).

### Üreterin Farklılaşmasında Renin – Anjiyotensin Sisteminin Rolü:

Bu dönemde, üreter gelişiminde en iyi incelenmiş mekanizmalardan birisi Anjiyotensin 2 genini içerir. AT2, ekspozе olmak üzere, matür glomerül ve nefrogenezin değişik aşamalarındaki görülen S şekilde yapılarda bulunur. Anjiyotensin T1' in temporal ve spatial ekspresyonu mesengial ve tübüler hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonu ile ilerler. Aksine, Anjiyotensin 2 sadece erken gelişim aşamalarında üreter tomurcuğunun sapına yakın yerleşimli olan ve doğumdan sonra ciddi oranda sayısı azalan mezenkimal hücrelerde ekspozе olur. Anjiyotensin 2 geninin üreter gelişimindeki rolü daha sonra Anjiyotensin 2 geni kırılmış farelerde incelenmiştir. Bu farelerde üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, vezikoureteral reflü, üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu, multikistik displastik böbrek, hipoplazik böbrekle, megaüreter gibi böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri yüksek oranda görülmüştür. Üriner sistemin konjenital anomalilerinin, fenotiplerin üreter tomurcuğunu saran farklılaşmış mezenkimal hücrelerdeki gecikmiş apoptoza bağlı olabileceği spekülasyonu yapılmıştır (9).

### Mesane ve Kontinans Mekanizmasının Gelişimi:

10. haftaya kadar mesane gevşek bağ dokusu ile sarılmış tek tabakalı küboid hücrelerle döşeli silindir şeklinde bir tüptür. Apeks, allontois ile devamlı olan urakus şeklinde incilir. 12. haftaya kadar urakus fibröz bir bant olacak şekilde involüsyona uğrar ve medial umblikal ligaman halini alır. Mesane epiteli 7. ve 12. haftalar arasında çift tabakalı küboidal hücrelerden oluşan ve 13. ile 17. haftalar arasında olgunlaşmış ürotelyal karakter kazanmaya başlar. 21. haftaya kadar 4-5 hücre tabakası kalınlığında olur ve tam farklılaşmış epitele benzer ultra yapısal özellikler gösterir. 7.-12. haftalarda etrafı saran bağdokusu yoğunlaşır ve düz kas lifleri görülmeye başlar. Bu durum ilk önce mesane tavanında olur ve daha sonra mesane boynuna doğru ilerler. Kollajen lifleri ilk olarak lamina propriada görülür ve daha sonra kas lifleri arasında daha derin alanlara uzanır.

Embriyolojik olarak bakıldığında, mesane iki bölgeden oluşur; trigon ve mesane kitlesi. Mesane kitlesi endodermle kaplanmış vezikoüretal kanal ve onu saran mezenkimden oluşur. Trigon daha farklı bir embriyonel orijine sahiptir ve ortak boşaltıcı kanalların (mezonefrik kanalların üreter tomurcuğundan orijin alan kaudal kısmı), gelişen mesane tabanına inkorporasyonu ile olur (9). Mesane gelişiminin sıralı farklılaşması ve uygun gelişimi için epitel–mezenkim indükleyici ilişkisinin gerekli olduğu görülmektedir (11-14).

#### **4.1.2. Üriner Sistemin Anatomisi ve Histolojisi**

##### **A. Böbrek**

**Böbreğin Anatomisi:** Böbrekler karın posterior duvarında vertebranın iki yanında yer alan, önden peritonla örtülü organlardır. Psoas kası boyunca yerleştiklerinden oblik konumdadır. Karaciğerin konumu nedeniyle sağ böbrek sola göre hafif aşağıdadır. T12 – L3 arasında yerleşmiştir. Term bir bebeğin böbreğindeki hücre sayısı erişkin böbreğinin % 17' si kadardır. Net DNA sentezi doğumdan sonra bir 6 ay kadar daha devam eder. Bu dönemden sonra böbrek hücre bölünmesinden çok hücre boyutunun artmasıyla büyür. Doğumda 25 gr. ağırlıkta olan böbrekler erişkinlerde yaklaşık 150 gr. ağırlığa ulaşır. Sol böbrek sağdan hafif ince ve uzundur. Fasulye görünümlü 11 cm uzunluğunda, 6 cm eninde ve 3 cm genişliğindedir. Şekil 3' te böbreğin uzunlamasına kesiti görülmektedir (15, 16).



**Böbreğin Histolojisi:** Böbreğin longitudinal kesitinde 3 farklı yapı gözlenir:

1- Fibroz kapsül

2- Korteks

3- Medulla

Böbreğin yüzeyi konnektif doku (kapsül) ile kaplanmıştır. 2 tabakası vardır: Fibroblastlar ve kollojen lifler dıştaki tabakayı, miyofibroblastlar iç tabakayı oluşturur.

Miyofibroblastların kontraksiyonu basınç ve volum değişikliklerine karşı koymaya yardımcı olur (15).

**a. Nefron:** Böbreğin fonksiyonel birimi hem sekreter (salgılayıcı), hem de ekskretuar (boşaltım) fonksiyonları olan bir tübülü içeren nefrondur. Herbir böbrekte yaklaşık bir milyon kadar olduğu tahmin edilmektedir. Sekreter segmentin büyük bir bölümü korteks içinde bulunur. Böbrek cisimciği ve böbrek tübülünün sekreter (salgılayıcı) kısmından ibarettir. Bu kanalın sekreter kısmı medulla içindedir. Böbrek cisimciği proksimal tubuli kontorti epiteli ile devam eden Bowman kapsülü içine uzanan vasküler glomerülden oluşur. Böbrek tübülünün sekreter bölümü proksimal tubuli kontorti, henle kanalı ve distal tubuli kontortiden oluşmuştur. Nefronun başlangıcı renal korpusküldür. Glomerülüs ve Bowman kapsülü içerir. Bowman kapsülü başlangıç kısmıdır. Glomerüllerin kapillerlerinden geçen kan glomerüler filtrasyonu oluşturur. Bowman kapsülü paryetal epitelyal hücre içerir ve tek katlı squamöz epiteldir. Renal korpuskül mezengial hücreler içerir. Fagositoz, yapısal destek ve sekresyon gibi fonksiyonları mevcuttur. Primer fonksiyonu glomerülobazal membranı temizlemektir. Proximal toplayıcı tubulde kuboidal hücre mevcuttur. Hücrelerin apikal yüzeyinde mikrovilliler vardır. Ultrafiltratın % 80' i proksimal toplayıcı tubülden reabsorbe edilir (15).

Nefronun ekskretuar bölümünü tubuli kontortinin çıkan kolonunun distal ucuyla devam eden toplayıcı tübül oluşturur. Toplayıcı tübül içeriğini piramidin ucundan (papilla) minör kalikslere boşaltır (15).

**b. Destek Dokusu:** Böbrek stroması gevşek bağ dokusundan ibarettir. Kan damarları, kapillerler, sinirler ve lenfatikleri içerir.

**Arterleri:** Aortun dalı olan böbrek arteri normalde posterior yerleşimli pelvis ile renal ven arasından böbrek pedikülüne girer. Böbreğe gelmeden 2 veya daha fazla dala ayrılabilir. Pelvis ve üreter duplikasyonunda her bir böbrek segmentinin sıklıkla kendi arteri vardır.

Renal arter anterior ve posterior dallara ayrılır. Posterior dal arka yüzün orta segmentine gider. Anterior dal alt ve üst polleri, hem de ön yüzün tamamını besler. Böbrek arterlerinin tümü endarterlerdir.

Böbrek arteri daha sonra piramidler arasında Bertini kolonları içinde yükselen ve ardından piramidler tabanında kavisleşen (arkuat arterler) interlober arterlere bölünür.

Böbrek arteri daha sonra interlobüler arterler adını alarak yukarıya kıvrılır. Bu damarlardan çıkan daha küçük (afferent) dallar glomerüllere gider. Glomerüller yumaktan çıkan efferent arteriyoller stroma içindeki tübüllere giderler. Glomerüller kapsul glomerülüsü sarar. Glomerülüste kan basıncı diğer kapillerlerden yüksektir. Çünkü afferent arteriolün çapı efferent arteriolden büyüktür. Glomerülüs ve glomerüler kapsülün duvarı tek katlı yassı epitel hücreleri içerir.

**Venleri:** Renal venler arterlere eşlik ederler. Diğerleri bağlansa bile herhangi bir ven böbreğin tümünü drene edebilir (16).

## **B. Kaliksler, Böbrek Pelvisi ve Üreter**

### **a. Anatomisi**

**1. Kaliksler** – Minör kalikslerin (8 – 12 adet) uç kısımları piramidlerin uzantılarıyla çentiklenmiştir. Bu kaliksler, birleşerek böbrek pelvisine boşalan 2 veya 3 major kaliksi oluşturur.

**2. Böbrek Pelvisi** – Pelvis bütünüyle intrarenal veya kısmen intrarenal kısmen de ekstrarenal olabilir. Alt iç yanda incelerek üreteri oluştururlar.

**3. Üreter** – Yetişkin üreteri yaklaşık 30 cm uzunlukta olup bireyin boyuyla doğrudan ilişkili olarak değişir. Oldukça düzgün bir S eğrisi çizer. Rölatif darlık alanları; (1) üreteropelvik bileşke, (2) üreterin iliak alanları üstten çaprazladığı bölge ve (3) mesane içine girdiği yerdir (16).

### **b. Komşulukları**

**1. Kaliksler** – Kaliksler intrarenaldır ve böbrek parankimi ile yakın ilişki içindedir.

**2. Böbrek pelvisi** – Kısmen ekstrarenal ise psoas ve kuadratus lumborum (bel dörtgen kası) kasının dış yan kenarı boyunca uzanır. Böbreğin damar pedikülü onun hemen ön yüzüne yerleşmiştir. Sol renal pelvis 1. ve 2. lomber vertebra düzeyinde, sağ pelvis ise biraz daha aşağıdadır.

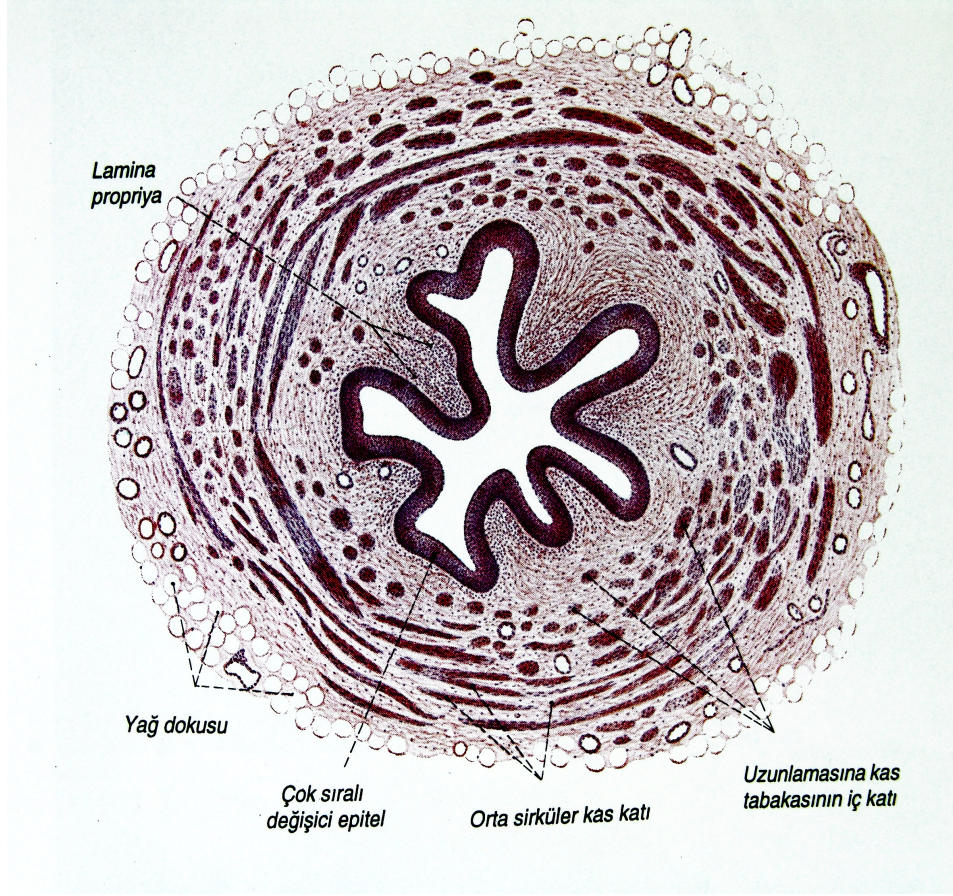
**3. Üreter** – Yukarıdan aşağıya doğru üreter psoas kasının üstünden sakroiliyak eklemlerin iç yanına geçer ve mesane tabanına girmek üzere iç yana dönmeden önce dış yana doğru seyrederek iskial çıkıntılarının yakınından geçer. Kadınlarda uterus arterleri üreterlerin mesane üstü (juktavezikal) segmentiyle yakın komşuluk içindedir. Üreterler posterior peritonla örtülür.

En alt bölümleri posteriora sıkıca bağlanmış olmasına karşın juktavezikal kısmı retroperitoneal yağ dokusu içine gömülmüştür. Vas deferensler inguinal halkayı geçerken

üreterlerin önyüzündeki lateral pelvik duvarları üzerinden seyrederek. Seminal veziküllerle birleşmeden ve prostat tabanını delip ejakülatuar kanalları oluşturmadan önce üreterin iç yanında lokalizedirler (16).

### **c. Histolojisi**

Kalikslerin, pelvisin ve üreterlerin çeperleri altında gevşek bağ dokusu, elastik dokunun (lamina propria) bulunduğu transizyonel hücre epitelyumundan yapılmıştır. Bu oluşumların üstünde dışa doğru sarmal ve uzunlamasına düz kas lifleri bulunur. Bunlar birbirlerinden ayırt edilebilen tabakalar halinde sıralanmazlar. En dıştaki adventisya tabakası fibroz bağ dokusundan ibarettir. Epitel minor kalikslerden 2 hücre tabakası şeklinde başlar ve üreterde artarak 4-5 tabaka şeklinde görülür. Üreterin duvarının luminal yüzeyi transizyonel epitel ile kaplıdır. Geri kalan kısmı konnektif doku ve düz kastan oluşmuştur. Düz kas dışta longitudinal, arada sirküler, en içte longitudinal 3 kas tabakasından oluşur. 3. kat sadece distal üreterde vardır. Şekil 4' te üreter duvar histolojisi görülmektedir. Üreterin adventisyası adipose doku, damarlar ve sinirlerden oluşur. Mesane idrarla dolu olduğunda üreterler kasılır ve olası reflü önlenir. Mesane duvarının kontraksyonu üreterlerin orifislerini daraltır ve bu olay enfeksiyonun yayılmamasına yardımcı olur. Musküler duvarın peristaltik hareketleri ile idrarı mesaneye iletirler. Peristaltizmi üreterde idrar varlığı stimule eder (15).



**Şekil 4.** Üreter duvarının tranvers kesitte histolojik görünümü (Histoloji Atlası, Meral Tekelioğlu, 1999)

#### **d. Kan Damarları**

Böbrek kaliksleri, pelvis ve üreter üst bölümü renal arterden kan alırlar. Üreterin orta bölümleri internal spermatik (veya over) arterlerle beslenir. Üreterin en alt bölümü ana iliyak, internal iliyak (hipogastrik) ve vezikal arter dallarından kanlanır.

## **C. Mesane**

### **a. Makroskopik Görünümü**

Mesane bir idrar deposu görevini üstlenen içi boş, kastan ibaret bir organdır. Kadınlarda arka duvarı ve kubbesi uterusla kaplıdır. Yetişkin mesanesi ortalama 350-450 ml'lik bir kapasiteye sahiptir.

### **b. Anatomisi**

Mesane boş iken simfisis pubisin arkasında, büyük ölçüde bir pelvik organ görünümündedir. Süt çocukları ve çocuklarda daha yukarıda lokalizedir. Dolu iken simfisis pubisin çok üstüne yükselir, kolaylıkla ele gelebilir veya perküsyon yapılabilir. Akut veya kronik retansiyonda olduğu gibi aşırı gerildiğinde karnın alt bölümünü görünür şekilde bombeleştirir. Körelmiş urakusu temsil eden median umbilikal ligaman göbekten mesane kubbesine doğru uzanan fibröz bir bağıdır. Üreterler posteroinferior (arka alt) yönde birbirlerinden yaklaşık 5 cm uzakta olmak üzere mesaneye oblik (eğimli) girerler. Trigonun proksimal kısmını oluşturan hilal şeklindeki üreterler arası tümseğin en uç noktalarında bulunan orifisler birbirlerinden 2,5 cm uzaklıktadır. Bu tümsek ile mesane boynu arasındaki alana trigon denir. İnternal sfinkter veya mesane boynu gerçek bir dairesel sfinkter değildir. Üretranın düz kas yapılanmasını teşkil etmek üzere distal yöne giden detrüsorun birbirlerine yaklaşan iç içe girmiş kas liflerinin oluşturduğu bir kalınlaşmadır (16).

### **c. Komşulukları**

Erkeklerde mesane posteriorda seminal veziküller, vas deferensler ve rektumla komşudur. Mesane ile rektum arasına kadınlarda uterus ve vajina yerleşmiştir. Mesane kubbesi ve arka yüzeyleri peritonla kaplı olduğundan bu bölgede mesane ince bağırsak ve sigmoid kolonla yakın komşuluk içindedir. Erkek ve kadınlarda simfisis pubisin arka yüzüne komşudur. Dolup gerildiğinde karın alt kadraniyla temas halindedir.

#### **d. Histolojisi**

Mesane mukozası transizyonel epitelden oluşmuştur. Bu tabakanın altında iyi gelişmiş submukoza, bağ ve elastik dokular bulunur. Submukozanın dışında internal meza yakınında rastgele uzunlamasına dairesel ve sarmal biçimde düzenlenmiş, katmanlaşma veya belli bir düzen göstermeyen düz kas liflerinin karışımından ibaret destrüktör kası bulunur. Düz kas formasyonu mesanede subserozal, üreterde subepitelyaldır (15).

#### **e. Kan Damarları**

**Arterleri:** Mesane internal iliak (hipogastrik) arterden çıkan süperior, orta ve inferior vezikal arterler ve obturator ve inferior gluteal arterlerin daha küçük dallarıyla beslenir. Kadınlarda uterin ve vajinal arterler de mesaneye dallar gönderir.

**Venleri:** Mesane çevresinde internal iliak (hipogastrik) venlere boşalan zengin bir ven pleksusu vardır (15, 16).

## **4.2. Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonunun Sınıflandırılması, Patofizyolojisi ve Obstrüktif Üropatide Üst İdrar Yolunun Etkilenmesi**

### **4.2.1. Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonunun Sınıflandırılması**

Obstrüksiyon nedene (doğumsal veya edinsel); süresine (akut veya kronik), derecesine (parsiyel veya komplet) ve düzeyine (üst veya alt idrar yolları) göre sınıflandırılabilir (17).

**Üreterovezikal bileşke, üreter ve böbrekleri etkileyen üst üriner sistem obstrüksiyonunun nedenleri:**

#### Üreterovezikal bileşke

- Üreterovezikal bileşke darlığı
- Konjenital üreteral valvler

### Üreteral nedenler

- Üreterin vasküler kompresyonu
- Mesane divertikülünün kompresyonu
- Pelvik tümör, fekal kitlenin ekstrinsik basısı
- Üreteral striktür
- Üreteral taşlar
- Üreteral kink
- Üreteropelvik bileşke darlığı
- Periüreterik fibrozis

### Renal Pelvis

- Renal pelvisi çaprazlayan aberran kan damarları
- Renal taş
- Renal tümör (3)

#### **4.2.2. Konjenital Obstrüktif Üropatinin Patofizyolojisi**

Prenatal olarak tespit edilen üropatilerin en büyük grubunu, hidronefroz ile belirgin hale gelen ve konjenital obstrüksiyonu gösteren spektrumlar oluşturur. Hidronefroz geniş anlamda obstrüksiyonun belirtisi ya da ilerlediğinin göstergesidir. Bütün üriner sistem obstrüksiyonları hidronefroza neden olur. Daha önce denildiği gibi reflü'ye bağlı olmayan tüm primer hidronefrozlar obstrüksiyonu gösterir. “Fizyolojik hidronefrozis” kendiliğinden iyileşen ve etiyolojisi bilinmeyen, hafif derecedeki dilatasyonu ifade eden ve son yıllarda ortaya çıkan bir terimdir. Hidronefroz basit, minimal renal pelvis dilatasyonundan en ağır pelvis ve kaliks dilatasyonlarına kadar çeşitli derecelerde görülebilir (1,2).

Konjenital obstrüksiyon postnatal obstrüksiyondan farklıdır. Etkilenen böbrekte hızlı büyüme ve gelişme olmaz. Gelişmekte olan böbreğin tepkisi postnatal böbrekten farklıdır. Postnatal obstrüksiyonda rol oynayan patofizyolojik mekanizmaların bazıları fetüstekine benzer olmakta birlikte, diğer mekanizmalar daha önemlidir. Obstrüktif fetal böbrek, gelişme süreci içerisinde değişiklikler gösterir ve bu değişiklikler postnatal dönemde fonksiyonel anomalilerin temelini oluşturur.

Ciddi obstrüksiyonu olan böbreğin azalmış büyüme ya da hipoplaziye bağlı olarak normal böbrekten daha küçük olması bariz özelliklerden birisidir. Büyümedeki azalma, hücre büyümesinde azalmaya yol açan büyüme faktörlerinin aktivitesinin azalmasına bağlı olabileceği gibi, büyüme oranında net azalmaya yol açan hücre ölümünün artmasına bağlı da olabilir. Büyüme ile yakın ilişkisi olan farklılaşma süreci, spesifik fonksiyonel özellikler gösteren doku gelişmesidir. Bu özellikle böbrekte maturitede farklı fonksiyonları olan, çok sayıda spesifik hücre tipleri içeren, oldukça kompleks bir süreçtir. Primitif renal doku, metanefrik mezenşim ile üretral tomurcuk arasındaki hücre-hücre haberleşmesini içeren bir farklılaşma sürecidir. Obstrüksiyon, gen ekspresyonlarını ve farklılaşmayı değiştirerek nefron yapılarının çok erken dönemlerinde gelen uyarıları etkileyebilir. Bu durum matür böbreği oluşturan normal süreci bozabilir ve fonksiyon değişikliğine yol açabilir. Farklılaşmanın bozulması ile birlikte böbrekteki nefron sayısı azalabilir. Bunun fonksiyon bakımından önemli etkisi vardır ve nefronogenez şansı kaybedildiğinde geri döndürülemez. Böylece obstrüksiyon çeşitli hücre uyarı ekspresyonlarını değiştirerek böbrek yapısında değişikliğe neden olur. Gelişmekte olan böbreğin obstrüktif etkilere olan hassasiyeti gelişme süreci boyunca değişiklikler gösterir. Fetal renal displazi obstrüksiyonun süresine bağlı olarak değişir (18). Aynı obstrüksiyonunu gebeliğin erken döneminde oluşturduğu doku hasarı ile geç dönemde oluşturduğu hasar aynı değildir (19). Yetişkin böbreğinde olduğu gibi bozulmadan

gelişme fazını tamamlamış böbrekte, obstrüksiyon meydana geldiğinde displazi gelişmez. Erken dönemde ciddi obstrüksiyonda nefron sayısı önemli oranda etkilenebilir. Ancak geç dönemde oluşan ya da daha hafif derecedeki obstrüksiyonda daha az hasar oluşacaktır. Büyüme etkisi anlamında gebeliğin erken döneminde böbrek obstrüksiyona geç dönemdekinden daha hassastır. Geç dönemde obstrüksiyon böbrekte bozulmadan çok, büyümeyi hızlandırıcı etki gösterir. Karşı taraf böbreğin sağlam olduğu tek taraflı böbrekteki obstrüksiyon, aynı derecede iki taraflı obstrüksiyonun olduğu durumdan çok daha şiddetli etki gösterir. Böbrekler arasındaki çapraz etkileşme önemlidir, ancak tam olarak anlaşılacakla birlikte renal innervasyon ve hormonal faktörlere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.

Gelişme sürecinde obstrüksiyon, böbreğin strese karşı fizyolojik cevap kabiliyetini değiştirir. Gelişme sürecindeki böbreğin obstrüksiyona tepkisi, diğer normal postnatal böbreğinkinden farklıdır. Bu durumda kompensatuar rol üstlenerek gelişme sürecindeki böbreği koruyucu etki gösterebilir. Renin-anjiyotensin sistemindeki artan aktivite glomerüller kan akımını artırarak konjenital obstrüktif böbreğin normal fonksiyonunu sürdürmesini sağlayabilir. Kompensasyon fizyolojik sınırlarda olduğunda, stabil büyüme-gelişme ve yeterli fonksiyon sağlanır. Kompensatuar cevaplar patolojik boyutta olursa, glomerüloskleroz ile renal yetmezlik tablosu gelişir. Obstrüksiyon renal büyüme ve farklılaşmaya olan etkilerinin yanı sıra böbrekte fibrozis, inflamasyon ve büyümede değişme gibi travma cevabı niteliğinde etkiler meydana getirebilir. Fibrozis glomerülde (glomerüloskleroz) ya da interstisyumda olabilir. İnterstisyel fibrosis obstrüktif üropatinin önemli markıdır. Derecesi renal fonksiyonların bozulması ile korelidir (20). Ekstrasellüler matriksin (kollajen, fibronektin, diğer çeşitli proteinler) anormal depolanması normal hücre-hücre bağlantılarını ve sıvı hareketini bozarak fonksiyonel bozukluğa neden olur. Daha önce de değinildiği gibi normal farklılaşma süreci hücre-

hücre haberleşmesine dayanır ve fibrozis bu mekanizmayı etkileyebilir. Obstrüktif böbrekte primitif interstisyel hücrelerin olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler “aktive fibroblastlar” olarak adlandırılır ve obstrüksiyonun tetiklediği bir kaç mekanizmada önemli rol oynayabilirler. Gelişme sürecindeki böbrekte obstrüksiyon için bir belirleyici olan anormal düz kas  $\alpha$ -aktin ile karakterizedirler.

Postnatal üriner sistem obstrüksiyonunda önemli bilinen inflamatuvar cevapların fetal obstrüksiyondaki rolü bilinmemektedir. Fetal obstrüksiyon modellerinde böbrekte inflamatuvar hücre görülmemiştir. Postnatal dönemde ise bunların net olarak görülmesi sürecin farklı olduğunu yada konjenital obstrüktif böbrekte postnatal dönemde yeni bir cevabın geliştiğini göstermektedir.

Üriner sistem obstrüksiyonuna bağlı olarak su metabolizmasının mediatörlerinin aktivitelerinde ve ekspresyonunda kaybolma meydana gelir, akuaporinler oluşur ve konsantrasyonda bozulma meydana gelir. Bununla birlikte daha ciddi obstrüksiyonlar ve medüller gelişmede, önemli derecede bozulma ile ortaya çıkar. Böbreğin gelişmesinde rolünü tanımlamak güçtür ve akciğer ile böbrek arasındaki etkileşim tam olarak anlaşılmamıştır

Oligohidramniosun potansiyel sonuçları nedeniyle başlangıç zamanı önemlidir. Patofizyolojisinden anlaşıldığı gibi geç başlayan oligohidramnios pulmoner yetmezliğe neden olmaz (30.haftadan sonra). Ciddi mesane çıkış obstrüksiyonu düşünülen durumlarda 22.-24. haftalarda gelişen oligohidramnios büyük olasılıkla pulmoner yetmezliği neden olur. Prenatal tespit edilen üropatilerin bazılarının insidansı belirgin olarak cinsiyete spesifiktir. Hidronefroza yol açan nedenler erkek fetüslerde 4-5 kat daha fazla görülür (1, 21).

### 4.2.3. Obstrüktif Üropatide Üst İdrar Yolunun Etkilenmesi

**1. Üreter:** Üriner sistem obstrüksiyonunun erken evrelerinde üreter içindeki basınç normal veya biraz yüksektir. Üreterdeki idrarın mesaneye geçişindeki yetersizlik proksimal üreter ve böbrek üzerine giderek artan bir geri basınç oluşturarak üreter dilatasyonu ve hidronefroza sonuçlanır. Artmış basınç doğrudan böbrek pelvisine iletilerek hidroüreteronefrozun derecesini artırır. Obstrüksiyonun devamı peristaltik aktiviteyi giderek artırır (dekompansasyon fazı), peristaltizmin idrarı aşağı doğru itme çabaları sırasında üreterin kas yapısı kalınlaşır. Bu durumda üreter uzar (elongasyon) ve bir miktar kıvrımlaşır (tortuoze). Arasıra değişiklikler belirginleşir ve fibröz bantlar üreteri daha fazla büklümleştirir ve sekonder üreter obstrüksiyonuna neden olurlar. Bu koşullar altında aşağı düzeyde obstrüksiyonun kalkması sekonder üreteral obstrüksiyon nedeniyle böbreği ilerleyici obstrüksiyonun etkilerinden koruyamayabilir. Sonunda artan basınç nedeniyle üreter duvarı zayıflar ve bu nedenle kasılma gücünü kaybeder (dekompansasyon fazı). Aşırı dilatasyonda üreter bir bağırsak segmentini andırabilir (17).

**2. Böbrek:** Böbrek pelvisi içindeki basınç normalde “ 0” a yakındır. Obstrüksiyon veya reflü nedeniyle bu basınç yükseldiğinde pelvis ve kaliksler genişler. Oluşan hidronefrozun derecesi obstrüksiyonun seviyesine bağlıdır. Obstrüksiyon ne kadar yüksekse ise böbrek üzerine etkisi o kadar fazladır. Böbrek pelvisi bütünüyle intrarenal ve obstrüksiyon üreteropelvik bölgede ise basınç bütünüyle böbrek parankimine yansiyacaktır. Pelvis ekstrarenal ise eksternal böbrek pelvisi yağ içine gömülü olduğundan ve daha kolayca genişleyebildiğinden kaliksleri “ dekompanse eder” ve böylece üreteropelvik stenozun oluşturduğu basıncın yalnızca bir kısmı parankime yansır. Erken evrelerde idrar obstrüksiyonu geçmek için çabalarırken pelvis kasları kompensatuar hipertrofiye uğrar. Buna karşın daha sonra kaslar gerilir ve atonik hale gelir (dekompansasyon gelişir).

Hidronefrotik atoninin ilerlemesi aşağıdaki gibidir:

**(1)** Hidronefroz gelişiminde oluşan en erken değişiklikler kalikslerde görülür. Normal bir kaliksin ucu içinden papilla baskısı nedeniyle konkavdır (içbükeydir). İntrapelvik basıncın artmasıyla birlikte papilla kntleşir ve yuvarlaklaşır. İntrapelvik basıncın sebat etmesiyle papilla düzleşir, daha sonra iskemik, atrofiyle artan baskılama sonucu papilla omaklaşır, konveks (dışbükey) hale gelir. Kaliksler arasındaki parankim daha az etkilenir. Renal parankimdeki değişikliklerin nedenleri :

**a)** İntrapelvik basınçtaki artış nedeniyle oluşan kompresyon atrofi (intrarenal pelviste daha ciddidir)

**b)** Hemodinamik değişiklikler. Bu değişiklikler primer olarak piramitlerin tabanında böbrek kenarına paralel seyreden ve böbrek kapsülüyle merkezde yükselen intrapelvik basınç arasındaki kompresyona daha fazla maruz kalabilen arkuat damarlarda kendini gösterir.

Bu noktalar şeklinde beliren atrofinin nedeni böbrek damarlarının zgn yapılanmasıdır. Böbrek arterleri endarter (sonarter) olduklarından ana arterden uzaktaki interlobüler arterlerde iskemi daha belirgindir. Geri basınç arttıa hidronefroz ilerler. En büyük direnci ana arterlere en yakın hücreler gösterir. Bu artan basınç, tübülleri de etkiler. Tübüller genişler ve hücreleri iskemik atrofiye uğrar. Obstrüksiyon düzelse bile hidronefrotik değişiklikler bir ölçüde sebat edebilir (17).

**(2)** Yalnızca tek taraflı hidronefrozda ileri evre hidronefrotik atrofi saptanır. Sonuçta böbrek tamamen harabolur ve saydam sıvı (su ve elektrolitler) veya pyle dolu ince duvarlı bir kese şeklinde görünür. Obstrüksiyon tek taraflı ise artmış böbrek içi basınç bu taraftaki böbreğin fonksiyonunu bir miktar baskılar. İntrapelvik basınç glomerüler filtrasyon basıncına (6-12 mm Hg) yaklaştıa daha az idrar atılabilir. Glomerül filtrasyon

hızı ve renal plazma akımı düşer, konsantrasyon gücü gittikçe azalır ve hidronefrotik böbrekte idrar/ kreatinin oranı normal böbrektekinden daha düşük düzeye iner. Hidronefrotik atrofi ender görülen bir patolojik değişikliktir. Başka sekretuar organlar (örneğin çene altı bezi) kanalları tıkanınca salgılamayı keserler, bu primer (kullanılmama) atrofiye neden olur. Buna karşın tam obstrüksiyondaki böbrek, idrar salgılamaya devam eder (böyle olmasaydı yükselmiş böbrek içi basıncının neden olduğu hidronefroz oluşmazdı). İdrar böbrek pelvisine salgılandıkça sıvı ve özellikle çözünebilir maddeler, tübüller veya lenfatiklerden geri emilir. Obstrüksiyondaki böbrek pelvisi içine fenolsulfalein (PSP) enjeksiyonuyla bu saptanmıştır. PSP birkaç saat içinde idrardan kaybolur (geri emilir) ve diğer böbrek tarafından atılır. Eğer hidronefrotik böbrekteki intrapelvik basınç hızla filtrasyon basıncı düzeyine yaklaşır ve filtrasyonun durmasına yol açarsa, toplayıcı kanalların en zayıf noktaları olan fornikslerin iç yüzeyi çatlayarak baskıyı hafifletir. Bu durum böbrek pelvisinden parankimal interstisyuma (piyelointerstisyel reflü) idrar kaçağı ve ekstrevasiyonuna yol açar. Ekstrevasiyon idrar böbrek lenfatikleriyle emilir ve (piyelolenfatik reflü) renal pelvis içi basınç düşerek idrarın filtrasyonuna olanak tanır. Ekstrevasiyon ve geri emilimin başka bir kanıtı da belirgin derecede hidronefrotik böbreğin, gerçek anlamda idrar değil yalnızca su ve birkaç elektroliti içermesidir (17).

Tek taraflı hidronefrozda fonksiyonel bozukluklar çift taraflı hidronefrozda görülenlerden daha ciddidir ve daha hızlı ilerler. Tek taraflı hidronefroz ilerlerken normal böbreğin nefronları (özellikle çocuklarda) kompansatuar hipertrofiye uğrar (renal karşıt dengeleme) ve normal total böbrek fonksiyonunu sürdürmek için hastalıklı böbreğin fonksiyonlarını üzerine almaya çalışır. Bu nedenle bu böbrekteki obstrüksiyonun başarılı anatomik onarımı sonucu atık eliminasyon fonksiyonu düzelmeyebilir. Eğer her iki böbrek eş derecede hidronefrotik ise, maksimal fonksiyonu sürdürmek amacıyla güçlü bir uyarı her ikisini sürekli etkiler. Bu soliter (tek) hidronefrotik böbrek için de doğrudur. Sonuçta

bu böbreklerde obstrüksiyonlar ortadan kaldırıldıktan sonra fonksiyonların geri dönüşü bazen belirgin derecede olabilmektedir.

Deneysel çalışmalar 4 haftaya varan tam üriner sistem obstrüksiyonundan sonra böbrek fonksiyonlarının geri döndüğünü göstermiştir. Buna karşın 7 günden itibaren proksimal tüplerin dilatasyon ve nekrozuyla karakterize gittikçe ilerleyen geri dönüşsüz fonksiyon kaybı oluşabilir (17).

### **4.3. Adriamisin ve Üriner Sistem Anomalisi Modeli**

Adriamisin daunorubisinin hidroksi türevi olan ve Streptomices Peucetius'tan elde edilen, DNA'nın çift zincirinde interkalasyon yaparak DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozan antineoplastik ilaçtır. Topoizomeraz II ye bağlı DNA yarılmayı yapar. Döneme özgü olmayan, etkinliği en fazla S döneminde olan, antibiyotik grubundan bir ilaçtır. Kimyasal yapısı glikozittir. Gastrointestinal emilimi iyi değildir, intravenöz kullanılır. Karaciğerden safra yolu ile yavaş atılır. Teratojenik, mutajenik ve karsinojeniktir. Başlıca kullanım alanı akut lenfositik lösemi, Hodgkin hastalığı, Wilms tümörü ve akciğer kaynaklı neoplazilerdir. Gebe ratlarda kullanıldığında teratojenik etkisinden dolayı fetüslerde birçok anomali oluşturabilir (22).

Günümüzde deneysel ortamda renal potoloji oluşturmak için tarif edilmiş ve üzerinde birçok çalışmanın yapıldığı hayvan modelleri vardır. QiB ve ark. (5) gebe ratlara nitrofen vererek bilateral üreterohidronefroz oluşturmuştur. Mestrobion HG ve ark. (6) gebe ratlarda etretinate vererek üretral atrezi, mesane ve üreter dilatasyonu meydana getirmişlerdir. Daston ve ark. (7) yine aynı şekilde gebe ratlara dinoseb ve metil salisilat vererek oluşturdukları renal patoloji sonrası renal fonksiyonları incelemişlerdir. Diez – Pordo ve ark. (23) gebe ratlara gebeliğin 6. – 9. günlerinde intraperitoneal adriamisin vererek insanlardakine benzer VATER tipi anomaliler saptamışlardır.

Adriamisin verilerek üriner sistem anomalisi oluşturulması:

VACTERL ile ilişkili infantlardakine benzer anomalilerle sonuçlanan adriamisin rat modelini ilk kez Thomson belgelendirmiştir (23). Bu model de ürogenital sistem anomalisi (üreterohidronefroz, mesane agenezisi, renal agenezi) oluşmuştur. İntraperitoneal adriamisin verilen gebe ratların fetuslerinde renal fonksiyonların etkilendiği gösterilmiştir (24, 25). Daha sonra 1996 yılında Diez Pardo ve ark (23) özofagus atrezisine ek VATER tipi anomaliler oluşturan adriamisin modelini yayınlamışlardır. Koitus günü belirlenen dişi ratlara intraperitoneal 1.75-4 mg/kg adriamisin gebeliğin 6.-9. günleri arasında her gün uygulandığında, fetüslerde ürogenital sistemi anomalileri oluşabilmektedir Spesifik malformasyonlarda artışın dozla ilişkili olduğu görülmüştür (26). 8 mg/kg/gün midgestasyonda verilmesi irreversible sonuçlu maternotoksik etki meydana getirmektedir (27).

## 4.4. Kollajen, Düz Kas, Fibroblastlar ve Ürotelyum

### 4.4.1. Kollajen

Kollajen, insan vücudunda en bol bulunan proteindir, kuru ağırlığın % 30' unu teşkil eder. Omurgalıların kollajeni yapısal proteinlerin oluşturduğu bir grup olup, kimyasal bileşimlerinin farklılıkları, morfolojik özellikleri, dağılımları, işlevleri ve patolojileri ile farklılanan birkaç hücre tipi tarafından üretilirler. En önemli ve üzerinde en çok çalışılan tipleri I, II, III, IV ve V' dir.

Tip I kollajen, en bol ve en yaygın olanıdır. Tip II kollajen, kırıkta içinde esas olarak bulunur. Tip III kollajen, genellikle dokularda kollajen Tip I ile birlikte bulunur. Muhtemelen retiküler liflerin ana bileşenidir. Tip IV kollajen, bazal laminada vardır. Tip V kollajen, fetal membranlarda, kan damarlarında ve az miktarda da diğer dokularda bulunur.

Kollajeni meydana getiren esas aminoasitler glisin (% 33,5), prolin (% 12) ve hidroksiprolindir (% 10). Kollajende bu proteine özgü olan iki aminoasit bulunur: Hidroksiprolin ve hidroksilizin.

Kollajen fibrillerini meydana getirmek üzere polimerize olan protein birimi, uzunluğu 280 nm, genişliği 1, 5 nm olan ve tropokollajen ismini alan uzamış moleküldür. Kollajen fibriller ince uzun yapılar olup çapları değişkendir. Tipik olarak 64 nm' lik aralıklarla enine çizgilenmeler gösterir. Kollajen fibrillerin enine çizgilenmeleri altbirimi oluşturan tropokollajen moleküllerinin birbiri üzerine örtüşerek düzenlenmesi ile oluşur. Koyu bantlar elektron mikroskop araştırmalarında kullanılan kurşun bazlı boyayı daha iyi tutarlar, çünkü bunların daha fazla sayıda bulunan serbest kimyasal grupları açık bantlara göre kurşun çözeltisi ile daha şiddetli reaksiyona girerler. Tip I ve III kollajende, bu fibriller lifleri oluşturacak şekilde bir araya gelir. Tip I kollajende lifler demet oluşturacak

şekilde bir araya gelirler. Tip II kollajen (kıkırdakta bulunur) fibril şeklinde ortaya çıkar, ancak lif meydana getirmezler. Tip IV kollajen bazal laminada bulunur (28).

#### **4.4.2. Düz Kas**

Düz kaslar her biri bir bazal lamina ve retiküler lif ağı ile kuşatılmış, çizgilenme göstermeyen uzunlamasına hücrelerden oluşmaktadır. Bazal lamina ve retiküler lif ağı her bir düz kas lifinin oluşturduğu gücün toplu bir harekete dönüşmesinde rol oynar.

Düz kas hücreleri iğ şeklindedir, orta noktaları en geniş yerlerdir, uca doğru incilirler. Her bir hücre en geniş bölümü olan orta kısmında merkezi yerleşimli tek bir çekirdeğe sahiptir. Sıkı bir şekilde bir hücrenin ince kısmı diğer hücrenin şişkin kısmıyla komşuluk yapar. Bu tür bir düzenlenimde araştırmacı, yalnızca geniş çaplı olan yerleri çekirdek içeren bir dizi değişik çaplı kas hücresi olarak görür. Düz kas kasıldığı zaman hücre kenarları tırtıklı bir hal alır ve çekirdek katlantılı ya da türbişon şeklinde bir görünüm alır.

Düz kasın tipik kasılma aktivitesi aktin ve miyozin filamanların yapısına ve organizasyonuna bağlıdır. Düz kas hücreleri miyofilamanları hücre boyunca oblik çaprazlamalar yapan kafese benzer bir ağ oluştururlar. Bu bandlar 5–7 nm kalınlığında tropomiyozin ve aktin filamanlarından ve 12–16 nm. kalınlığında miyozin filamanlarından oluşur.

Düz kasın belli bandında uyarımın derecesi, kasın büyüklüğü ile işlevine bağlıdır. Düz kaslar otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik sinirleri ile uyarılırlar. İskelet kaslarındaki nöromusküler bağlantılar düz kaslarda bulunmaz. Çoğunlukla otonom sinir aksonları endomisyuma ait destek dokudaki bir dizi genişlemede son bulur (29).

Genelde düz kaslar viseral boşluklu organların duvarlarında bulunur. Örnek olarak barsaklar, uterus ve üreterler verilebilir. Hücrelerde çok sayıda gap junction vardır ve sinir bakımından nispeten zayıflatılırlar. Bunların kasları sinsisyal biçimde işlev görürler ve

viseral düz kaslar olarak adlandırılırlar. Buna uygun olarak, çok birimli düz kaslar zengin bir inervasyona sahiptir.

Düz kaslar genellikle sinirsel uyarı olmaksızın kendiliğinden aktive olabilir. Anında uyarılan ve deprese olan birbirinin antagonisti olarak işlev gören hem adrenerjik hem de kolinerjik sinir sonlanmaları alırlar. Bazı organlarda, kolinerjik sonlanmaları aktive ederken, adrenerjik sinirler deprese eder; başkalarında ise tersi söz konusudur.

Kasılma aktivitesine ek olarak, düz kas hücreleri kollajen, elastin ve proteoglikanları da sentezlerler. Ekstraselüler ürünler normal olarak fibroblastların fonksiyonu ile ilişki gösterir (29).

#### **4.4.3. Fibroblastlar**

Fibroblast bağ dokularında en fazla ve en yaygın bulunan hücredir. Lifleri ve amorf hücreler arası maddeyi sentezlemekten sorumludur. Bu hücrede aktif ve durgun olmak üzere iki safha vardır. Yoğun sentez halinde bulunan hücre, morfolojik olarak sentezlediği matriks içerisinde dağılmış olarak bulunur. Durgun fibroblastlardan morfolojik olarak ayrılır.

Fibrosit, fibroblasttan daha küçüktür ve çoğunlukla iğ şeklindedir. Fibroblasttan daha az uzantıları vardır. Nükleusları daha küçük, koyu ve uzundur. Sitoplazma asidofiliktir. Uygun şekilde uyarıldığında fibrosit, fibroblast durumuna dönüşebilir ve bu hücrenin sergilediği sentez aktiviteleri yeniden harekete geçer. Yara iyileşmesi sırasında bu olay gözlenir. Böyle durumlarda hücre fibroblast şeklini ve görüntüsünü kazanır. Buna ek olarak, hem fibroblastların hem de düz kas hücresinin özelliğini gösteren bir hücre olan miyofibroblast yara iyileşmesinde de rol oynar. Bu hücreler morfolojik açıdan fibroblast özelliklerine sahiptir. Ancak yüksek miktarda aktin ve miyozin mikofilamanları içerirler.

Bunların aktivitesi doku hasarından sonra yaraların kapanmasından sorumludur, bu işlevin adına yara kontraksiyonu denir.

Fibroblastlar kollajen, retiküler ve elastik lifler ile amorf hücreler arası maddenin glikozaminoglikanlarını ve glikoproteinlerini sentezlerler. Erişkinlerde bağ dokularındaki fibroblastlar ender olarak bölünürler. Mitozlar, sadece organizma ek fibroblastlara gereksinim duyduğunda, söz gelimi bağ dokuları hasar gördüğünde gözlenirler (28).

#### **4.4.4. Ürotelyum**

Ürotelyum böbreğin kalikslerinden başlayıp üreter ve mesaneye, oradan proksimal üretraya kadar uzanan üriner sistemin serbest yüzeyinde yer alan epitel tabakasına verilen isimdir. Bu epitel temelde su ve tuza geçirgen değildir. Ürotelyum etkin bariyerdir. Çevre dokulara idrar geçişini önler. İdrar içindeki toksik içerikler çevre doku ve hücreler için zararlı olabilir. Ürotelyum kalikslerde 2 hücre tabakası olarak başlar ve üreterde 4-5 tabakaya kadar arttığı görülür. Boş mesanede 6 veya daha fazla katlıdır. Boş mesaneden alınan histolojik kesitlerde yüzey epitel hücreleri genellikle kuboidaldir ve lümeneye doğru uzanır. Sıklıkla “dome-shaped” hücreleri olarak tanımlanırlar.

Ürotelyum spesifik morfolojik karakterli stratifiye epiteldir, gerilmeye izin verir. Mesane gerildiğinde özellikle yüzeydeki büyük hücreler ve alt tabakadaki hücreler yassılaşıp açılarak yüzey alanını artırarak daha fazla hücre içine alırlar. Bu üç hücre tabakası görülmesi ile sonuçlanır (30, 31).

## 5. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu'nun 02.12.2005 tarih ve 2005/33 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak yapıldı.

### 5.1. Üriner Sistem Anomali Oluşturma Modeli

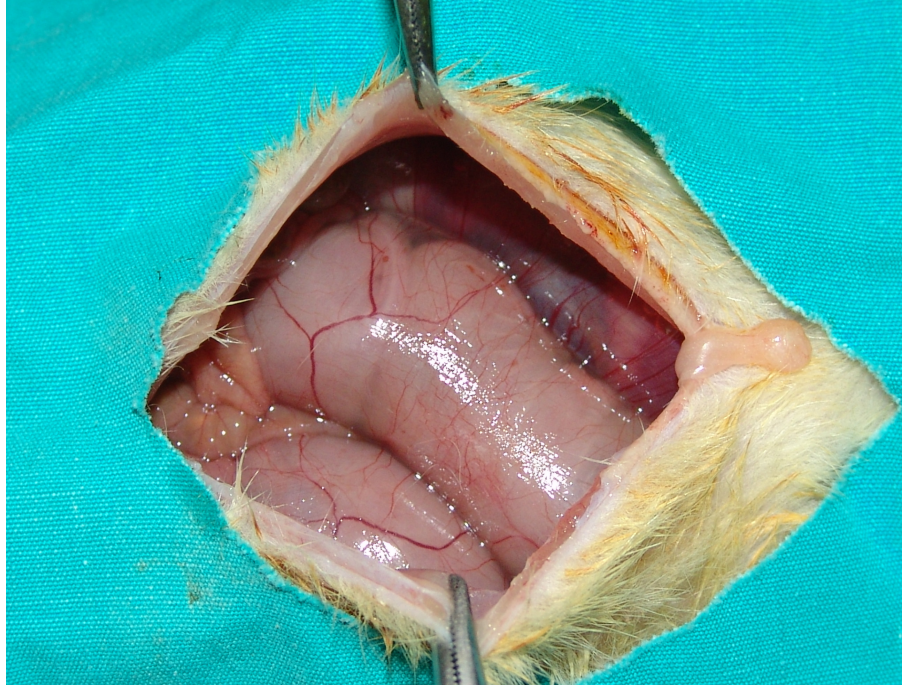
Çalışmamızda 200-250 gr. ağırlığında 17 adet Sprague-Dawley cinsi dişi rat ve bunlardan kontrollü olarak elde edilen 43 adet fetüsün 29 tanesi kullanıldı. Anne ratlar 4-5 aylık olup daha önce doğum yapmış olanlardan seçildi. Üriner sistem anomalili fetüsleri elde etmek için, koitus günü vajinal tıkaç yöntemi ile belirlenen 10 dişi rata gebeliklerinin 6.-9. günleri arası 4 gün 2 ml. serum fizyolojik (SF) içinde sulandırılan 2 mg/kg adriamisin (Adriablastina Flakon 10mg,C Erba, Deva) intraperitoneal olarak verildi (Resim 1).



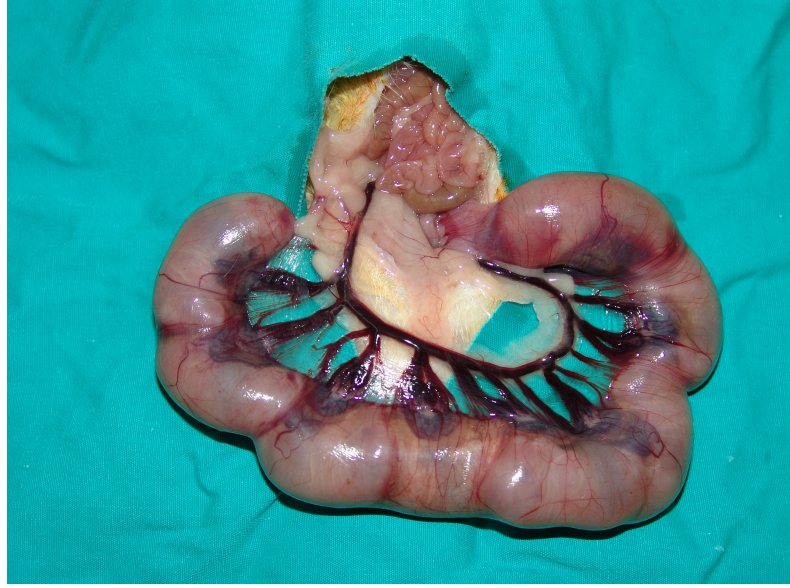
**Resim 1:** Gebe ratlara intraperitoneal adriamisin uygulanması

Çalışmamızda sham ve kontrol gruplarını oluşturmak üzere yine koitus günü vajinal tıkaç yöntemi ile belirlenen 7 dişi rattan 4' üne gebeliklerinin 6.-9. günleri arası 4 gün 2 ml. SF intraperitoneal olarak verildi ve diğer 3'üne ise herhangi bir medikasyon uygulanmadı.

Gebeliklerinin 21. gününde tüm anne ratlara 50 mg/kg intramuskuler ketamin hidroklorür (Ketalar flakon 50 mg/ml, Pfizer) ile anestezi sağlandıktan sonra steril şartlar hazırlanıp alt median laparotomi kesisi (Resim 2) ile seksiyo yapıldı (Resim 3) ve fetüsler alındı (Resim 4).



**Resim 2:** Gebeliğin 21. günü gebe rata yapılan laparotomi sonrası görünüm



**Resim 3:** Gebeliğin 21. günü yapılan seksiyo öncesi uterusun görünümü



**Resim 4:** Seksiyo ile alınmış fetüsün görünümü

Adriamisin verilerek üriner sistem anomalisi oluşturulması beklenen gebe ratlardan 18 fetus, kontrol grubu oluşturması beklenen gebe ratlardan 12 fetus ve sham grubunu oluşturması beklenen gebe ratlardan 13 fetus elde edildi.

## 5.2. Çalışma Grupları

Çalışmada koitus günü vajinal tıkaç yöntemi ile belirlenen annelerden kontrollü olarak elde edilen Sprague-Dawley cinsi rat fetüslerinden 29 tanesi kullanıldı.

Fetüsler 3 gruba ayrılarak çalışıldı (Tablo 1).

**Tablo 1:** Çalışma gruplarındaki fetüsler

GRUP	UYGULANILAN İŞLEM	DİŞİ RAT SAYISI	GEBE RAT SAYISI	ELDE EDİLEN RAT FETÜSÜ SAYISI	ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN RAT FETÜSÜ SAYISI
GRUP 1	NORMAL GEBELİK	3	2	12	10
GRUP 2	İNTRAPERİTONEAL SERUM FİZYOLOJİK	4	2	13	10
GRUP 3 GRUP 4	İNTRAPERİTONEAL ADRIAMİSİN	10	4	18	9
TOPLAM		17	8	43	29

**Grup 1:** Bu gruptaki fetüslerin annelerine gebelikleri sırasında hiçbir müdahale yapılmadı. 12 fetüs elde edildi. Kontrol grubu oluşturmak üzere 10 fetüs çalışmaya dahil edildi.

**Grup 2:** Bu gruptaki fetüslerin annelerine gebeliklerinin 6.-9. günleri arası 4 gün intraperitoneal 2 ml. SF verildi. Elde edilen 13 fetüsten 10 tanesi Sham grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi.

**Grup 3:** Bu gruptaki fetüslerin annelerine gebeliklerinin 6.-9. günleri arası 2 ml. SF içinde sulandırılan 2 mg/kg adriamisin intraperitoneal olarak verildi. Elde edilen 18 fetüsün hepsinde üriner sistem anomalisi olduğu gözlemlendi. 18 fetüsün 9 tanesinde böbrek değerlendirilemedi. Böbreği değerlendirilen 9 fetüs çalışmaya dahil edildi.

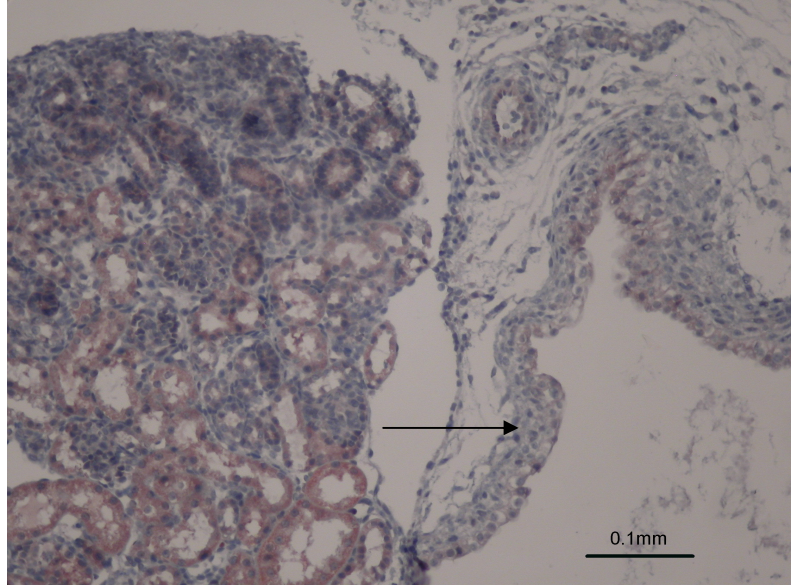
**Grup 4:** Grup 3'e dahil olan ancak üriner sistem anomalisi oluşmayan fetüsler bu gruba dahil edilecekti. Ancak tüm fetüslerde patoloji olduğu için, bu grup çalışmaya dahil edilmedi.

### **5.3. Histopatolojik Değerlendirme**

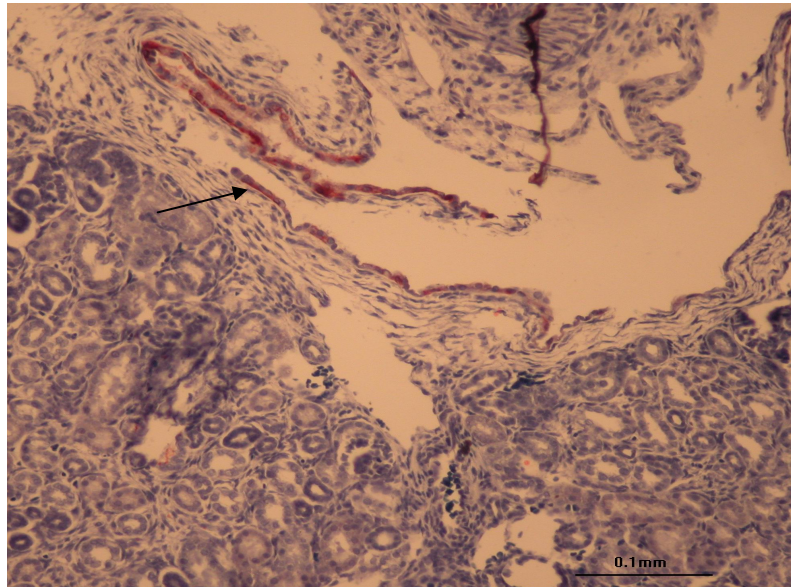
Fetuslar %10 luk formaldehid içerisinde tesbit edildikten sonra ototeknikon işlemine tabi tutuldular. Daha sonra fetuslar diafram hizasından ve alt ekstremiteler hizasından kesilerek 3 kısma ayrıldı. Orta kısımlar parafine gömülerek bloklandı. Daha sonra tüm bloklarda, böbrek üst lojundan başlayarak 0.4 mikrometrelik kesitlerle mesane lojuna kadar mikrotom ile kesitler alınarak lam üzerine monte edildi. Elde edilen kesitler kranialden kaudale doğru numaralandırıldı. Tek numaralar Hemotoksilen Eozin (H&E) ile boyanırken çift numaralar saklandı. H&E boyalı preparatlar ışık mikroskobu ile incelendi. İncelenmeye değer bulunan numaranın bir önceki ve bir sonraki kesitleri Trippl (Masson Trichrome, Merck) ile histokimyasal, Cytokeratin-20 (Monoclonal Mouse Anti-Human

Cytokeratin, DakoCytomation) ve Alpha Smooth Muscle Actin ( $\alpha$  SMA) (Smooth Muscle Actin, DakoCytomation) ile de immünohistokimyasal olarak boyandı (32). Cytokeratin-20 ile boyanan kesitlerde normal ve anomalili ürotelyum gösterildi (Resim 5 a, b).  $\alpha$  SMA ile normal ve anomalili üreter duvarındaki kas tabakası boyandı (Resim 6 a, b). Tripple ile normal ve anomalili üreter duvarındaki kas ve bağ dokusu ayrımı yapıldı (Resim 7 a, b).

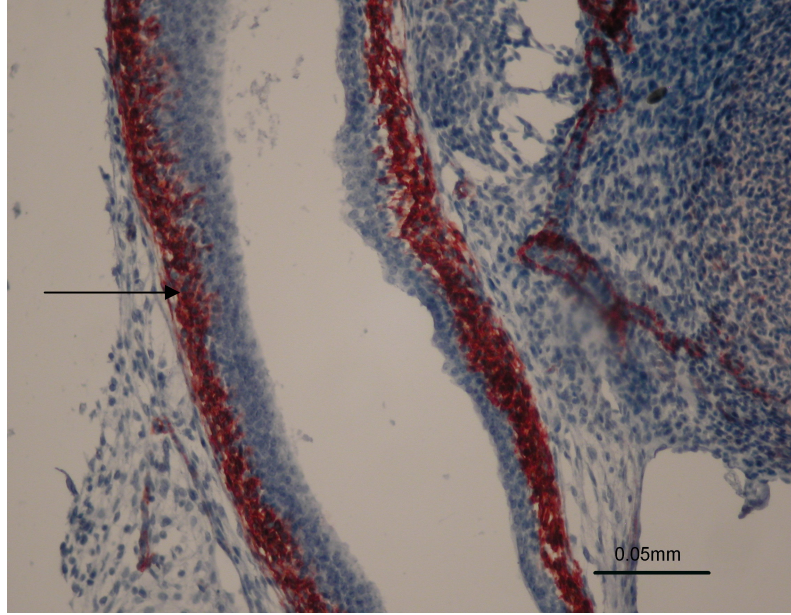
Histokimyasal ve immünohistokimyasal boyalarla boyanan preparatların ışık mikroskopik görüntüleri fotomikroskop ile dijital olarak görüntülendi ve bilgisayar ortamına aktarılarak sağ üreter 1/3 orta kesimine denk gelen kesitlerde üreter lümen alanı, üreter duvar kalınlığı, üreter epitel kalınlığı, üreter kas tabakası kalınlıkları görüntü analizi programı ile ölçüldü.



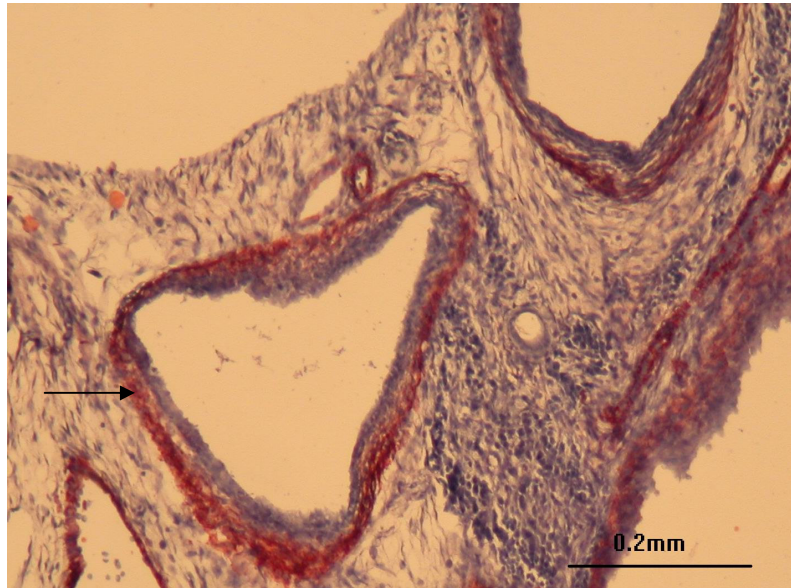
**Resim 5 a:** Normal üreter epiteli (Cytokeratin-20)



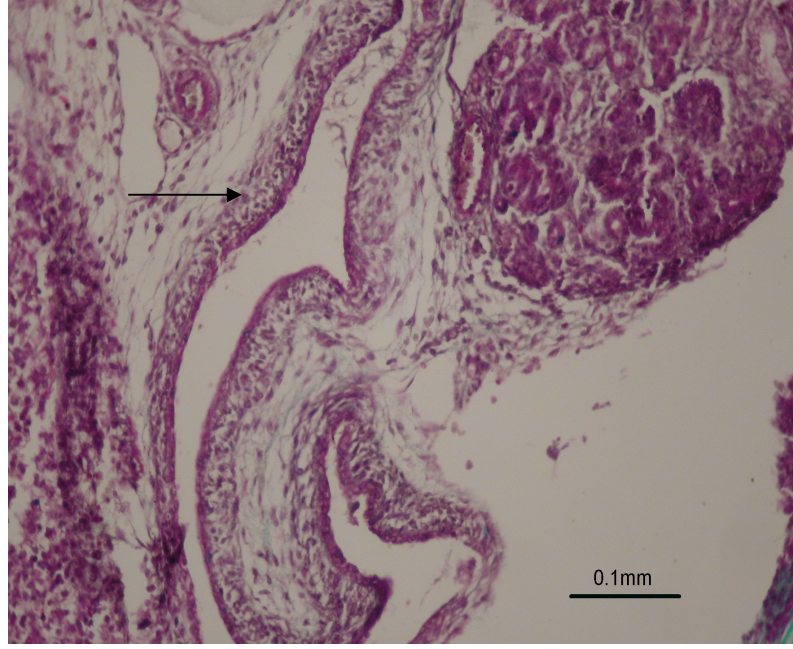
**Resim 5 b:** Anomalili üreter epiteli (Cytokeratin-20)



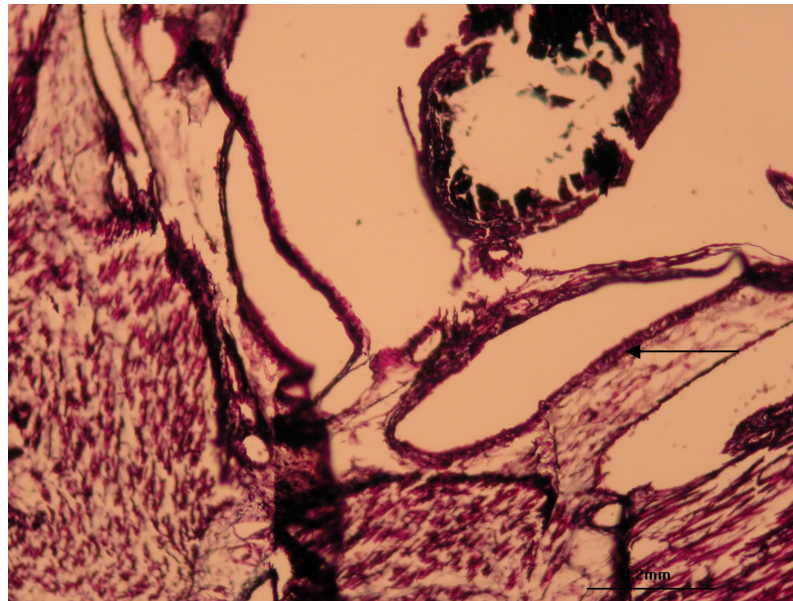
**Resim 6 a:** Normal üreter kas tabakası ( $\alpha$  SMA)



**Resim 6 b:** Anomalili üreter kas tabakası ( $\alpha$  SMA)



**Resim 7 a:** Normal üreter duvarı (Trippl)



**Resim 7 b:** Anomalili üreter duvarı (Trippl)

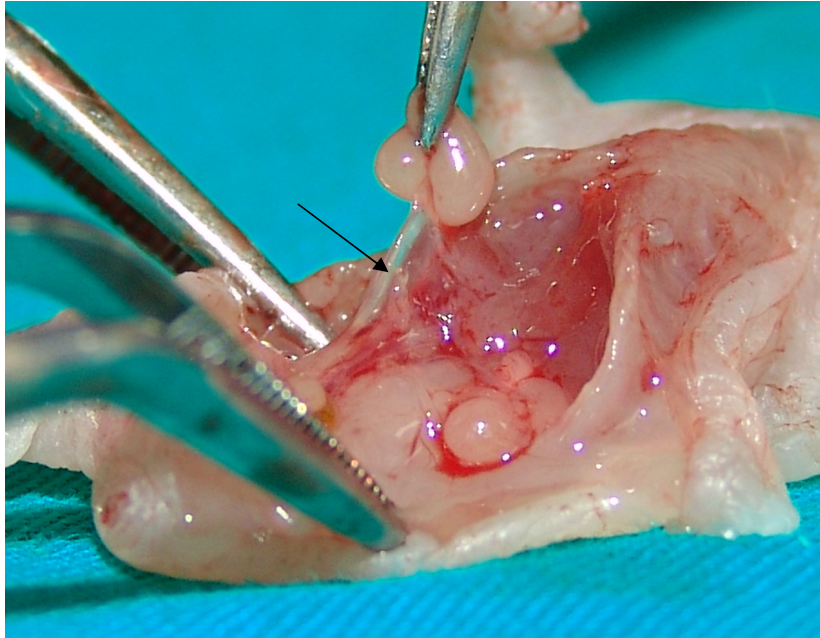
#### 5.4. İstatistiksel Değerlendirme

Ölçümler (üreter lümen alanı, üreter duvar kalınlığı, üreter epitel kalınlığı, üreter kas tabakası kalınlıkları için) her bir örnekte 10 farklı alanda gerçekleştirilerek ortalamaları alındı. Her üç grubun bir arada karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. ANOVA testinin anlamlı çıktığı durumlarda her bir parametre açısından anlamlı farkın hangi grup ya da gruplar arasında olduğunu tespit etmek üzere de Post Hoc Test (ikincil test) olarak Tukey HSD testi kullanıldı.  $P < .05$  olduğunda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

## 6. BULGULAR

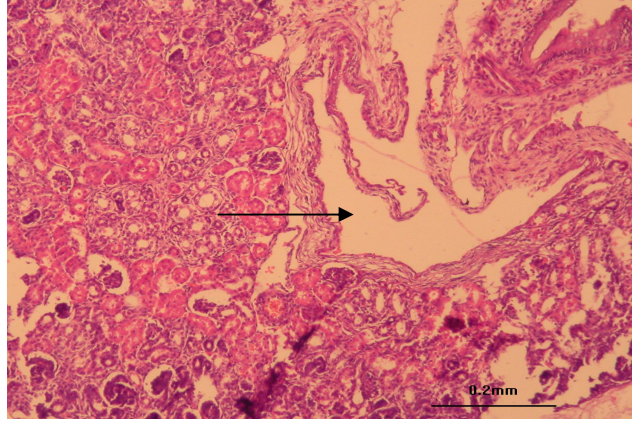
Vajinal tıkaç yöntemi ile koitus günü belirlenen toplam 17 rattan 8 tanesi gebe kaldı. Bunlardan 43 adet fetüs elde edildi. Gebelikleri sırasında intraperitoneal adriamisin verilen ratlardan elde edilen fetüslerin hepsinde üriner sistem anomalisi geliştiği tespit edildi (Grup 3). Adriamisin verilmesine rağmen üriner sistem anomalisi gelişmeyen fetüsler elde edilemediği için Grup 4 oluşturulamadı ve bu grup çalışmaya dahil edilmedi.

Gebelikleri sırasında intraperitoneal adriamisin verilen ratlardan elde edilen 18 fetüs eksplore edildi. Yapılan makroskopik incelemede 9 fetüste böbrek değerlendirilemedi. Geri kalan 9 fetüste üreterohidronefroz gözlemlendi (Resim 8).



**Resim 8:** Anomalili fetüsün karın eksplorasyonunda dilate üreter ve hidronefrotik böbreğin görünümü

Mikroskopik incelemede 18 anomalili fetüsün 9' unda böbrek değeriendirilemedi. Geri kalan 9 tanesinde böbreğin oluştuğu, üreter ve pelvikaliksiyel bölgede dilatasyon meydana geldiği saptandı (Resim 9, 10). Bu fetüslerin böbrek ve üreter duvarında aberran doku, kollajen proliferasyonu ve fibrozis tespit edilmedi. Böbrek görülen 9 anomalili fetüsün 7' sinde mesane agenezisi, 2' sinde mesane hipoplazisi tespit edildi (Resim 11).



**Resim 9:** Grup 3'deki rat fetüsünün histopatolojik incelemesinde pelvikaliksiyel dilatasyon izlenmekte (H&E)

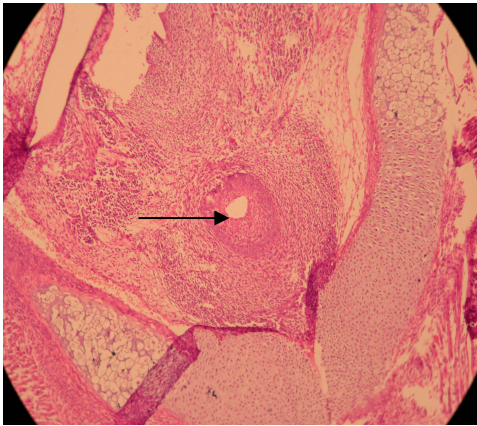


**Resim 10:** Grup 3'deki rat fetüsünün histopatolojik incelemesinde dilate üreter izlenmekte (α SMA)

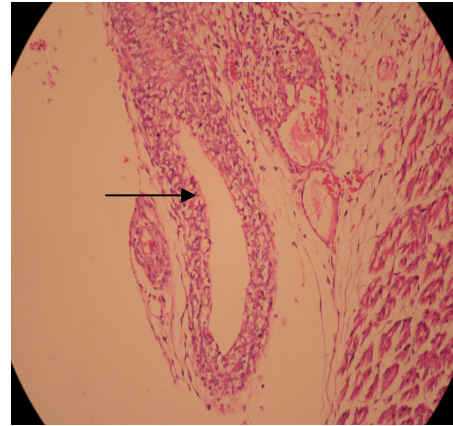


**Resim 11:** Grup 3'deki rat fetüsünün histopatolojik incelemesinde mesane hipoplazisi izlenmekte (H&E)

Gebelikleri sırasında herhangi bir girişim yapılmayan (Grup 1) ve intraperitoneal serum fizyolojik verilen (Grup 2) dişi ratlardan elde edilen fetüslerin üriner sisteminde herhangi bir anomali saptanmadı (Resim 12, 13).



**Resim 12:** Grup 1 rat fetüsünde normal mesanenin histolojik görünümü (H&E)



**Resim 13:** Grup 1 rat fetüsünde normal üreterin histolojik görünümü (H&E)

**Bütün gruplardan yapılan kesitlerin histopatolojik incelenmesinde;**

Grup 1' i oluşturan fetüs kesitlerinde üreter lümen alanı ortalama  $23733.79 \pm 10079.76$  mikrometre <sup>2</sup> ( $\mu\text{m}^2$ ), üreter duvar kalınlığı ortalama  $61.27 \pm 8.39$  mikrometre ( $\mu\text{m}$ ), üreter kas tabakası kalınlığı ortalama  $45.76 \pm 8.94$   $\mu\text{m}$  ve üreter epitel kalınlığı ortalama  $17.45 \pm 3.84$   $\mu\text{m}$  ölçüldü. Grup 1'deki bulguların tümü Tablo 2'de özetlendi.

**Tablo 2:** Grup 1'i oluşturan fetüs kesitlerindeki üreter lümen alanı, duvar kalınlığı, kas tabakası kalınlığı ve epitel kalınlığı gösterilmektedir.

<b>Grup 1</b>	<b>Lümen alanı (<math>\mu\text{m}^2</math>)</b>	<b>Duvar kalınlığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Kas tabakası kalınlığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Epitel kalınlığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>1</b>	25935.00	62.90	36.73	26.20
<b>2</b>	37433.50	49.40	32.23	17.10
<b>3</b>	41082.20	74.60	57.60	17.00
<b>4</b>	8906.60	70.90	58.50	12.40
<b>5</b>	18613.80	52.00	46.21	17.20
<b>6</b>	11808.80	58.20	43.90	14.30
<b>7</b>	19264.20	69.72	38.22	17.80
<b>8</b>	25120.15	57.43	52.79	15.22
<b>9</b>	22430.45	55.20	50.33	21.13
<b>10</b>	26743.18	62.38	41.12	16.11
<b>Ortalama</b>	$23733.79 \pm 10079.76$	$61.27 \pm 8.39$	$45.76 \pm 8.94$	$17.45 \pm 3.84$

\* Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak gösterilmiştir.

Grup 2'yi oluşturan fetüs kesitlerinde üreter lümen alanı ortalama  $24286.94 \pm 5651.20$   $\mu\text{m}^2$ , üreter duvar kalınlığı ortalama  $61.83 \pm 4.70$   $\mu\text{m}$ , üreter kas tabakası kalınlığı ortalama  $45.44 \pm 5.08$   $\mu\text{m}$  ve üreter epitel kalınlığı ortalama  $17.30 \pm 2.11$   $\mu\text{m}$  ölçüldü. Grup 2'deki bulguların tümü Tablo 3'de özetlendi.

**Tablo 3:** Grup 2'yi oluşturan fetüs kesitlerindeki üreter lümen alanı, duvar kalınlığı, kas tabakası kalınlığı ve epitel kalınlığı gösterilmektedir.

<b>Grup 2</b>	<b>Lümen alanı ( <math>\mu\text{m}^2</math> )</b>	<b>Duvar kalınlığı ( <math>\mu\text{m}</math> )</b>	<b>Kas tabakası kalınlığı ( <math>\mu\text{m}</math> )</b>	<b>Epitel kalınlığı ( <math>\mu\text{m}</math> )</b>
<b>1</b>	18572.12	53.70	42.10	20.32
<b>2</b>	26120.10	57.48	49.82	18.10
<b>3</b>	29830.22	64.30	44.99	14.28
<b>4</b>	19722.45	66.22	53.71	16.43
<b>5</b>	35119.13	68.35	50.82	21.14
<b>6</b>	28222.24	57.43	37.20	16.10
<b>7</b>	17445.18	64.72	40.12	15.33
<b>8</b>	19810.30	65.38	47.43	16.90
<b>9</b>	23912.41	59.48	43.28	17.28
<b>10</b>	24115.28	61.27	44.92	17.13
<b>Ortalama</b>	$24286.94 \pm 5651.20$	$61.83 \pm 4.70$	$45.44 \pm 5.08$	$17.30 \pm 2.11$

\* Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak gösterilmiştir

Grup 3'ü oluşturan fetus kesitlerinde üreter lümen alanı ortalama  $50788.30 \pm 32236.92 \mu\text{m}^2$ , üreter duvar kalınlığı ortalama  $12.48 \pm 3.60 \mu\text{m}$ , üreter kas tabakası kalınlığı ortalama  $7.08 \pm 2.99 \mu\text{m}$  ve üreter epitel kalınlığı ortalama  $5.39 \pm 1.23 \mu\text{m}$  ölçüldü. Grup 3'deki bulguların tümü Tablo 4'de özetlendi.

**Tablo 4:** Grup 3'ü oluşturan fetus kesitlerindeki üreter lümen alanı, duvar kalınlığı, kas tabakası kalınlığı ve epitel kalınlığı gösterilmektedir.

<b>Grup 3</b>	<b>Lümen alanı (<math>\mu\text{m}^2</math>)</b>	<b>Duvar kalınlığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Kas tabakası kalınlığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Epitel kalınlığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>1</b>	67185.30	12.90	8.75	4.15
<b>2</b>	39269.10	10.90	7.47	3.43
<b>3</b>	16295.00	19.00	12.75	6.25
<b>4</b>	33731.10	14.10	7.79	6.31
<b>5</b>	116091.8	6.48	2.53	3.95
<b>6</b>	61363.20	16.00	9.00	7.00
<b>7</b>	25112.20	10.80	5.07	5.73
<b>8</b>	75382.50	11.40	5.71	5.69
<b>9</b>	22664.50	10.70	4.69	6.01
<b>Ortalama</b>	$50788.30 \pm 32236.92$	$12.48 \pm 3.60$	$7.08 \pm 2.99$	$5.39 \pm 1.23$

\* Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak gösterilmiştir.

Üç grup arasında yapılan tek yönlü varyans analizinde anlamlı fark olduğu saptandı (P<0.05). Farklı olan grupların belirlenmesi için yapılan ileri değerlendirmenin sonuçları Tablo 5 ve Grafik 1' de gösterilmektedir.

**Tablo 5:** Gruplar arası karşılaştırmaların istatistiksel sonuçları

<b>Gruplar</b>	<b>Üreter lümen alanı (<math>\mu\text{m}^2</math>)</b>	<b>Üreter duvar kalınlığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Üreter kas tabakası kalınlığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Üreter epitel kalınlığı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Grup 1</b>	23733.79 $\pm$ 10079.76	61.27 $\pm$ 8.39	45.76 $\pm$ 8.94	17.45 $\pm$ 3.84
<b>Grup 2</b>	24286.94 $\pm$ 5651.20	61.83 $\pm$ 4.70	45.44 $\pm$ 5.08	17.30 $\pm$ 2.11
<b>Grup 3</b>	50788.30 $\pm$ 32236.92*	12.48 $\pm$ 3.60**	7.08 $\pm$ 2.99***	5.39 $\pm$ 1.29****

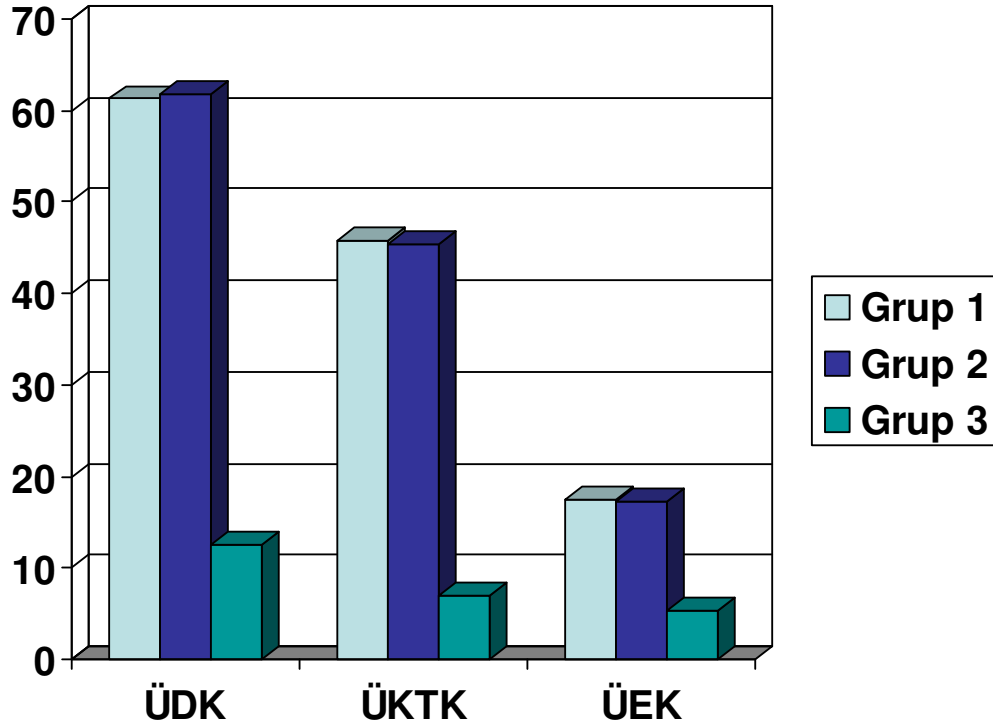
\*Grup 3'ün ortalama üreter lümen alanı, Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı derecede farklı (p<0.05)

\*\*Grup 3'ün ortalama üreter duvar kalınlığı, Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı derecede farklı (p<0.05)

\*\*\*Grup 3'ün ortalama üreter kas tabakası kalınlığı, Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı derecede farklı (p<0.05)

\*\*\*\*Grup 3'ün ortalama üreter epitel kalınlığı, Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı derecede farklı(p<0.05)

**Grafik 1.** Her üç grubun ortalama üreter duvar kalınlığı, ortalama üreter kas tabakası kalınlığı ve ortalama epitel kalınlığının grafiksel görünümü



**ÜDK** : Ortalama Üreter Duvar Kalınlığı  
**ÜKTK**: Ortalama Üreter Kas Tabakası Kalınlığı  
**ÜEK** : Ortalama Üreter Epitel Kalınlığı

#### **Üreter lümen alanı;**

Grup 1 ve Grup 2'nin ortalama üreter lümen alanları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ( $P=0.998$ ). Grup 1 ve Grup 3'ün ortalama üreter lümen alanları ( $P= 0.013$ ) ile Grup 2 ve Grup 3'ün ortalama üreter lümen alanları ( $P=0.015$ ) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. Grup 3'de, Grup 1 ve Grup 2'ye oranla üreter lümen alanında anlamlı derecede artış tespit edildi ( Tablo 5).

### **Üreter duvar kalınlığı;**

Grup 1 ve Grup 2'nin ortalama üreter duvar kalınlıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ( $P=0.976$ ). Grup 1 ve Grup 3'ün ortalama üreter duvar kalınlıkları ( $P=0.001$ ) ile Grup 2 ve Grup 3'ün ortalama üreter duvar kalınlıkları ( $P=0.001$ ) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. Grup 3' de Grup 1 ve Grup 2'ye oranla üreter duvar kalınlığında anlamlı derecede azalma tespit edildi ( Tablo 5, Grafik 1).

### **Üreter kas tabakası kalınlığı;**

Grup 1 ve Grup 2'nin ortalama üreter kas tabakası kalınlıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ( $P=0.993$ ). Grup 1 ve Grup 3'ün ortalama üreter kas tabakası kalınlıkları ( $P=0.001$ ) ile Grup 2 ve Grup 3'ün ortalama üreter kas tabakası kalınlıkları ( $P=0.001$ ) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. Grup 3'de Grup 1 ve Grup 2'ye oranla üreter kas tabakası kalınlığında anlamlı derecede azalma tespit edildi ( Tablo 5, Grafik 1).

### **Üreter epitel kalınlığı;**

Grup 1 ve Grup 2'nin ortalama üreter epitel kalınlıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ( $P=0.992$ ). Grup 1 ve Grup 3'ün ortalama üreter epitel kalınlıkları ( $P=0.001$ ) ile Grup 2 ve Grup 3'ün ortalama üreter epitel kalınlıkları ( $P=0.001$ ) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. Grup 3'de Grup 1 ve Grup 2'ye oranla üreter epitel kalınlığında anlamlı derecede azalma tespit edildi ( Tablo 5, Grafik 1).

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Konjenital obstrüktif üropati yenidoğan ve çocuklarda renal yetmezliğin önemli nedenlerinden biridir (33). Gestasyonun 20. haftası civarında üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler, papiller kanallar ve sayısı yaklaşık 1-3 milyon arasında değişen nefron biriminin son kısmı olan toplayıcı kanallar gelişir. Nefrogenez 36. haftaya kadar devam eder (34). Erken gestasyonel dönemde etkilenmede kistik displastik böbrek, geç gelişim döneminde etkilenmede atrofi gözlenir. Önemli olan nokta bu nedenlerden hangilerinin böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyeceğini, enfeksiyon ve sepsise yol açabileceğini saptamak ve tedavi etmektir. Korunma ve tedavi stratejilerinin gelişmesi için altta yatan mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir (35).

Konjenital obstrüktif üropatinin patofizyolojisini açıklayan iki temel hayvan modeli kullanılmıştır (8). Birincisi cerrahi yöntem ile oluşturulan üriner sistem obstrüksiyonları (üreterin halka veya formalinle fiksasyonu, sütür ligasyonu gibi), ikincisi adriamisin rat modelidir. Adriamisin rat modeli obstrüktif üropati ile ilgili üriner sistem anomalilerinin en çok kabul edilebilir modelidir (36, 37).

Adriamisinin iki etki mekanizması olduğu düşünülmektedir. Birinci mekanizma DNA çift zincirinde interkalasyon yaparak DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozmasıdır. Adriamisin Topoizomeraz II' ye bağlı DNA yarılmayı yapar. Böylece DNA ve RNA sentezi inhibe olur. Bu inhibisyon hücre apoptozisi nedenidir ve malformasyonların potansiyel moleküler nedeni olduğu saptanmıştır. İkinci mekanizma üretilen serbest radikallerin hücre membranında değişikliğe yol açmasıdır. Adriamisin in vitro rat embriyo gelişiminde embriyotoksik olmasına rağmen, insanlarda 1. veya 2. trimesterde kullanılmasının teratojenik olduğunu bildiren kayıtlar yoktur (24, 38).

Adriamisin rat modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda insanlardaki VACTERL ile ilişkili anomalilere benzer anomaliler saptanmıştır (39-43). VACTERL ile ilişkili

hastaların yaklaşık yarısında renal anomaliler gözlenmiştir. İnsanlarda VACTERL ile ilişkili en sık rastlanan renal anomaliler renal agenezi, kistik displazi, renal ektopi, atnalı böbrek, persistan urakus ve üretral agenezidir (44). Adriamisin rat modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda saptanan malformasyonlar ve bunların sıklığı benzerdir (45-47). Bu modelde hidroüreteronefrozun nedeni, oluşturulan mesane hipoplazisi veya agenezisidir. İnsanlarda mesane agenezisi nadir rastlanan konjenital anomalidir. Mesane agenezili canlı doğum kaydı sadece 12' dir (48).

İnsanlardaki VACTERL ile ilişkili anomalilerle benzer sonuçları olan adriamisin rat modelini, ilk kez Thomson belgelendirmiştir (23). Gestasyonun 6.-9. günlerinde rat fetüslerinin adriamisine maruz kalması sonucu birçok anomali oluşturmuştur. Bunlar iskelet sistemi anomalileri (vertebral defektler, kostal defektler, torakolomber deformite), gastrointestinal sistem anomalileri (özofagus atrezisi, intestinal atreziler, anorektal malformasyon), kardiyovasküler sistem anomalileri (VSD, ASD, büyük damar defektleri), solunum sistemi anomalileri (trakeoözofageal fistül, trakeal agenezi) ve ürogenital sistem anomalileridir (renal agenezi, hidroüreteronefroz, mesane agenezisi) (49-56). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da adriamisin rat modeli kullanılarak üriner sistem anomalileri oluşturuldu. Çalışmamızda fetüslerde tespit edilen üriner sistem anomalileri, renal agenezi, hidroüreteronefroz, mesane agenezisi, mesane hipoplazisi ve dilate üreterdir.

Liu ve ark. (38) adriamisin rat modeli ile mesane gelişiminin gestasyonun 7. gününde anomali oluştuğunu göstermişlerdir. Mesane hipoplazisi gözlenen olgularda adriamisin gestasyonun 8.-9. günlerde verilmiş olabileceği düşünülmektedir. Adriamisin rat modelinde mesane yokluğuna mesanenin sekonder rezorbsiyonundan çok, primer agenezinin neden olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda gebe ratlara gestasyonun 6.-9. günleri arasında adriamisin verilmesine rağmen fetüslerin hepsinde mesane agenezisi

gelişmedi. Dokuz anomalili fetüsün 7'sinde mesane agenezisi, 2'sinde mesane hipoplazisi tespit edildi.

Cerrahi yöntem ile ratlarda oluşturulan hidronefroz modellerinde; atrofi, displazi, fibrozis ve renal gelişimde değişiklikler içeren obstruktif ve inflamatuvar değişiklikler saptanırken, adriamisin rat modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda, böbrek ve üreterde fibrozis ve kollajen proliferasyonu gibi inflamatuvar cevaplar saptanmamıştır (57, 58). Temelcos ve ark. (35) adriamisin rat modelini kullanarak yaptıkları çalışmanın sonucunda böbreklerin hidronefrotik, üreterlerin ileri derece dilate olduğunu, ancak böbrek ve üreterde aberran doku, kollajen proliferasyonu ve fibrozis olmadığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da böbrek ve üreter duvarında fibrozis ve kollajen proliferasyonu tespit edilmedi.

Gonçalves ve ark. (57) adriamisin rat modelinde üreterlerin kör sonlanıp, üreterler ile üretra arasında idrar akışını sağlayan fistül saptamışlardır. Aynı zamanda Liu ve ark. (36, 58) adriamisine maruz kalan rat fetüslerinin dişilerinde ürogenital sinüs ile erkek fetüslerde üretra ve üreterler arasında bağlantı tespit etmişlerdir. Komplet bir obstrüksiyon oluşmadığını ve böylece bir miktar idrar akımının olduğunu ileri sürmüşlerdir. Merei ve ark. (47) aynı modeli kullanarak yaptıkları çalışmada mesane agenezisi oluşturmalarına rağmen idrarın indirek pasaj sonucu amniyotik kaviteye ulaştığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızın patolojik kesitlerinde indirek pasajı sağlayan herhangi bir bağlantı tespit edilmedi. Yani komplet bir üriner sistem obstrüksiyonu oluştu. Bu da üst üriner sistemdeki aşırı dilatasyonu, üreter duvarındaki kas ve epitel incelmelerini açıklamaktadır.

Mortell ve ark. (33) aynı modeli kullanarak yaptıkları çalışmada makroskopik incelemede olguların % 82'sinde üreter dilatasyonu ve küçük mesane tespit etmişlerdir. Mikroskopik incelemede açık üreterovezikal bileşke ve normalden küçük mesane görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda üreterlerin kör olarak sonlandığı ortaya konmuştur.

Konjenital obstrüktif üropati, intrauterin başlayıp doğum sonrası devam eden veya doğum sonrası oluşan obstrüktif üropatiden farklıdır. Doğumdan sonra devam eden üriner sistem obstrüksiyonunda önemli bilinen inflamatuvar cevapların, fetal obstrüksiyondaki rolü bilinmemektedir. Fetal obstrüksiyon modellerinde böbrekte inflamatuvar hücreler görülmemiştir. Doğum sonrası ise bunların net olarak görülmesi, sürecin farklı olduğunu ya da konjenital obstrüktif böbrekte doğumdan sonra yeni bir cevabın geliştiğini göstermektedir (1).

Konjenital obstrüktif üropati nedeniyle ileri yaşlarda cerrahi müdahale yapılan çocukların üreter duvar yapıları incelenmiş; kaslar hipertrofi, kollajen proliferasyonu ve bunlara bağlı olarak üreter duvar kalınlığında artış gözlenmiştir (59). Başka bir çalışmada üreterovezikal obstrüksiyon sonucu cerrahi müdahale yapılarak megaiüreterler çıkarılmış ve bunların histopatolojik incelenmesinde hem submukoza, hem de kas tabakasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kollajen proliferasyonu gözlenmiştir (60). Kollajen proliferasyonunun nedeni inflamatuvar olaylar olabileceği gibi hipertrofik düz kas hücrelerinin de olabileceği öne sürülmüştür. Kollajen proliferasyonu nedeniyle üreter duvarı sertleşir ve peristaltizmi zayıflar. Hastaların büyük bir kısmında cerrahi düzeltmeye rağmen tedavinin yetersizliği, üriner sistem obstrüksiyonu sonucu üreter duvarında meydana gelen bu yapısal değişikliklere bağlanabilir (59, 60).

Doğumdan sonra anatomik engelin devam etmesi, idrar stazı ve olaya eklenen üriner sistem enfeksiyonu inflamatuvar cevaba yol açar. İnflamasyon sonucu ekstrasellüler matriksin (kollajen, diğer çeşitli proteinler) anormal depolanması normal hücre-hücre bağlantılarını ve sıvı hareketini bozarak üriner sistemde fonksiyonel bozukluk meydana getirir. Anatomik engel cerrahi tedavi ile düzeltilse bile fonksiyonel bozukluk nedeniyle obstrüksiyonun üst üriner sistemdeki yıkıcı etkileri devam edebilir (1).

Aynı modeli kullanarak yaptığımız bu çalışma sonucu, meydana getirdiğimiz dilate üreterde ayrı ayrı özel boyama yöntemleri kullanılarak ölçümler yapıldı. Obstrüksiyona sekonder üreter lümen alanında belirgin şekilde artış ortaya konurken, üreter kas tabakası kalınlığı, üreter duvar kalınlığı ve üreter epitel kalınlığında belirgin incelmeye tespit edildi. Bunun yanında üreter duvarında aberran doku, fibrozis ve kollajen proliferasyonu tespit edilmedi.

Obstrüktif üropatinin erken teşhis ve tedavisi, geçen sürede üriner sistem obstrüksiyonu ve enfeksiyonundan dolayı oluşabilecek renal hasarın azaltarak renal gelişimin normal olarak sağlanabilmesi bakımından oldukça önemlidir. Noninvaziv bir yöntem olan ultrasonografi ile konjenital obstrüktif üropatinin antenatal tanısı konabilmektedir. Antenatal tanı, bebek doğduktan sonra idrar yolu enfeksiyonu ve böbrek fonksiyonlarının bozulması gibi olumsuzluklar ortaya çıkmadan üriner sistem obstrüksiyonunun giderilebilmesine olanak tanıyan iyi bir şanstır (4). Erken tanı ve tedavi konjenital obstrüksiyonun üriner sisteme verdiği hasara doğum sonrası yeni bir cevabın eklenmesini önleyecektir. Doğumdan sonraki dönemde enfeksiyon ve inflamatuvar olaylar devreye gireceğinden dolayı, tanı ne kadar geç konursa üst üriner sistemin olumsuz yönde etkilenmesi de o kadar şiddetli olacaktır (1).

Sonuç olarak prenatal tanı alan ve doğumdan sonra üriner sistem enfeksiyonu kontrol altına alınan, ileri tetkik yapılarak cerrahi tedavisi geciktirilmeyen hastalarda, üst üriner sistemin daha fazla hasar görmesi engellenerek cerrahi tedavi sonrası üst üriner sistem fonksiyonlarının daha çabuk normale dönmesi sağlanabilir.

## 8. ÖZET

**Amaç:** Ratlarda deneysel mesane hipoplazisi veya agenezisi sonucu meydana gelen konjenital obstrüktif üropatide üreter duvarındaki histopatolojik değişiklikleri incelemektir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamızda 17 adet dişi rat ve bunlardan elde edilen 29 fetüs kullanıldı. Annelerine gebeliklerinde müdahale yapılmayan, üriner sistem anomalisi gelişmeyen fetüsler Grup 1'i oluşturdu (n= 10). Annelerine gebeliklerinin 6.-9. günleri arası intraperitoneal 2ml. SF verilen, üriner sistem anomalisi gelişmeyen fetüsler Grup 2'yi oluşturdu (n= 10). Annelerine gebeliklerinin 6.-9. günleri arası 2ml. SF içinde sulandırılan 2mg/kg adriamisin intraperitoneal olarak verilen, üriner sistem anomalisi gelişen fetüsler Grup 3'ü oluşturdu (n= 9).

Tüm gruplardaki fetüslerden alınan kesitler Trippl ile histokimyasal, Cytokeratin-20 ve  $\alpha$  SMA ile de immünohistokimyasal olarak boyandı. Trippl ile üreter duvarındaki kas ve bağ dokusu ayrımı yapıldı. Cytokeratin-20 ile ürotelyum gösterildi.  $\alpha$  SMA ile üreter duvarındaki kas tabakası boyandı. Sağ üreter 1/3 orta kesimine denk gelen kesitlerde üreter lümen alanı, üreter duvar kalınlığı, üreter epitel kalınlığı ve üreter kas tabakası kalınlıkları mikroskopik olarak ölçüldü.

**Bulgular:** 18 anomalili fetüsün 9'unda böbrek değerlendirilemedi. 9 tanesinde üreterohidronefroz saptandı. Üreter duvarında kollajen proliferasyonu ve fibrozis tespit edilmedi. Böbrek oluşan 9 anomalili fetüsün 7'sinde mesane agenezisi, 2'sinde mesane hipoplazisi tespit edildi.

Grup 1'i oluşturan fetüs kesitlerinde ortalama üreter lümen alanı  $23733.79 \pm 10079.76 \mu\text{m}^2$ , üreter duvar kalınlığı  $61.27 \pm 8.39 \mu\text{m}$ , üreter kas tabakası kalınlığı  $45.76 \pm 8.94 \mu\text{m}$  ve üreter epitel kalınlığı  $17.45 \pm 3.84 \mu\text{m}$  ölçüldü. Grup 2'yi oluşturan fetüs kesitlerinde ortalama üreter lümen alanı  $24286.94 \pm 5651.20 \mu\text{m}^2$ , üreter duvar kalınlığı  $61.83 \pm 4.70$

$\mu\text{m}$ , üreter kas tabakası kalınlığı  $45.44 \pm 5.08 \mu\text{m}$  ve üreter epitel kalınlığı  $17.30 \pm 2.11 \mu\text{m}$  ölçüldü. Grup 3'ü oluşturan fetus kesitlerinde ortalama üreter lümen alanı  $50788.30 \pm 32236.92 \mu\text{m}^2$ , üreter duvar kalınlığı  $12.48 \pm 3.60 \mu\text{m}$ , üreter kas tabakası kalınlığı  $7.08 \pm 2.99 \mu\text{m}$  ve üreter epitel kalınlığı  $5.39 \pm 1.23 \mu\text{m}$  ölçüldü.

Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ( $P>0.05$ ). Grup 3, Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda konjenital üriner sistem obstrüksiyonu sonucunda üreter lümen alanında artış, üreter kas tabakası kalınlığı, üreter duvar kalınlığı ve üreter epitel kalınlığında incelmeye tespit edildi. Üreter duvarında kollajen proliferasyonu, fibrozis ve inflamatuvar hücreler tespit edilmedi.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital obstrüktif üropati, adriamisin, üreter duvarı, üreter epiteli

## 9. SUMMARY

**Purpose:** Our aim is, to investigate histopathologic changes in ureter wall in congenital obstructive uropathy due to experimental bladder hypoplasia and agenesis in rats.

**Materials and methods:** In our study we used 17 female rats and their 29 fetuses. During their mother's pregnancy we did not do any intervention for Group 1, which had no urinary system anomaly. Group 2 was given 2 ml % 0.9 NaCl intraperitoneally on 6-9 th days of their mother's pregnancy and had no urinary system anomaly. Group 3 was given 2 ml %0.9 NaCl + 2 mg/kg adriamisin intraperitoneally on 6-9 th days of their mother's pregnancy and had urinary system anomaly.

Cytokeratin-20 and  $\alpha$ -SMA were used for immunohistochemical examination and Trippl for histochemical examination in sections taken from all groups. The muscle and connective tissue in the ureteral wall was identified by Trippl. Ürothelium was showed with Cytkeratin-20. The tunica muscularis of ureter was dyed with  $\alpha$ -SMA. The diameter of ureter lumen, the wall thickness of ureter, the epithelial thickness of ureter, and the tunica muscularis of ureter were measured microscopically in the tissues taken from 1/3 middle of right ureter.

**Results:** The kidneys could not be evaluated in 9 of 18 fetuses with anomaly in histopathologic examination. Hydroureteronephrosis was identified in 9 fetuses. Collagen proliferation and fibrosis were not identified in the ureter wall. The agenesis of urinary bladder was identified in 7 of 9 fetuses and hypoplasie in 2 of 9 fetuses, who had kidney.

The mean diameter of ureter lumen was  $23733.79 \pm 10079.76 \mu\text{m}^2$ , the wall thickness of ureter  $61.27 \pm 8.39 \mu\text{m}$ , the tunica muscularis of ureter  $45.76 \pm 8.94 \mu\text{m}$ , and the epithelial thickness of ureter  $17.45 \pm 3.84 \mu\text{m}$  in Group 1. The mean diameter of ureter lumen was  $24286.94 \pm 5651.20 \mu\text{m}^2$ , the wall thickness of ureter  $61.83 \pm 4.70 \mu\text{m}$ , the tunica muscularis

of ureter  $45.44 \pm 5.08 \mu\text{m}$ , and the epithelial thickness of ureter  $17.30 \pm 2.11 \mu\text{m}$  in Group 2. The mean diameter of ureter lumen was  $50788.30 \pm 32236.92 \mu\text{m}^2$ , the wall thickness of ureter  $12.48 \pm 3.60 \mu\text{m}$ , the tunica muscularis of ureter  $7.08 \pm 2.99 \mu\text{m}$ , and the epithelial thickness of ureter  $5.39 \pm 1.23 \mu\text{m}$  in Group 3.

There was no significant difference between Group 1 and Group 2 in comparison (  $P > 0.05$ ) There was significant difference in Group 3 compared with Group 1 and Group 2 (  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In our study, it was found that the diameter of ureter lumen is increased and wall thickness of ureter, tunica muscularis of ureter, and epithelial thickness of ureter is decreased due to congenital ureteral obstruction. The collagen proliferaton, fibrosis, and inflamatuar cells were not identified in ureter wall.

**Keywords:** Congenital obstructive uropathy, adriamycin, ureteral wall, ureteral epithelium

## 10. KAYNAKLAR

1. Yeşilli Ç, Seçkiner i. Konjenital obstrüksiyonun patofizyolojisi. M. Kadri Anafarta, M. Önder Yaman. Campbell Üroloji. (Walsh, Retik, Voughan, Wein. Campbell's Urology' den çeviri) 8. baskı. Güneş Kitabevi, 2005: 1789-1793
2. Coplen DE, Synder HM. Ureteral Obstruction and Malformations. In: Ashcraft, Murphy, Sharp, Sigalet, Synder. Pediatric Surgery. Third Edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000: 690-706
3. Kher KK. Obstructive Uropathy. In: Kanwal K Kher, Sudesh P Makker. Clinical Pediatric Nephrology. USA: McGraw-Hill International Edition, 1992: 447-469
4. Dhillon HK. Antenatally Diagnosed Hydronephrosis. In: Mark D Stringer, Keith T Oldham, Pierre DE Mouriquand, Edward R Howard. Pediatric Surgery and Urology: Long Term Outcomes. London: W.B. Saunders, 1998: 479-487
5. Qi B, Diez-Pardo JA, Rodriquez JI, Tovar JA. Experimental ureterohydronephrosis in fetal rats. Journal of Pediatric Surg 1996 Sep; 31(9):1247-1251
6. Mesrobian HG, Sessions RP, Lloyd RA, Sulik KK. Cloacal and urogenital abnormalites induced by etretinate in mice. J Urol 1994 Aug; 152(2Pt2):675-678
7. Daston GP, Rehnberg BF, Carver B, Rogers EH, Kavlock RJ. Functional teratogens of the rat kidney. I.Colchicine, dinoseb, and methyl salicylate. Fundam Appl Toxicol. 1988 Oct; 11(3):381-400
8. Peters CA. Obstructive of the Fetal Urinary Tract. J Am Soc Nephrol. 1997. 8:653-663
9. Tokuç R. Urogenital sistemin normal ve anormal gelişimi. M. Kadri Anafarta, M. Önder Yaman. Campbell Üroloji. (Walsh, Retik, Voughan, Wein. Campbell's Urology' den çeviri) 8. baskı. Güneş Kitabevi, 2005: 1735-1765
10. Polat S. Ürogenital Sistem. Mehmet Yıldırım, İmer Okar, Hakkı Dalçık. İnsan Embriyolojisi. (Moore, Persaud. Developing Human-Clinically Oriented Embriyologt' den çeviri) 6. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 303-349
11. Baskin LS, Hayward SW, Young P, Cunha GR. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal bladder development. J Urol. 1996 Nov; 156(5): 1820-1827
12. Disandro MJ, Li Y, Baskin LS, Hayward S, Cunha G. Mesenchymal-epithelial interactions in bladder smooth muscle development: epithelial specificity. Journal of Urology. September 1998. 160(3-II): 1040-1046
13. Baker LA, Gomez RA. Embryonic development of the ureter and bladder: Acquisition of smooth muscle. Journal of Urology. 1998. 160(2):545-550

14. Baskin LS, Hayward SW, Sutherland RA, DiSandro MJ, Goodman J, Cunha GR. Mesenchymal-epithelial interactions in the bladder. *World J Urol.* 1996;14(5): 301-309
15. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Urinary system. In: *Histology A Text and Atlas. Fourth Edition.* Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2003: 602-642
16. Zorlu AD. Urogenital Sistemin Anatomisi. Gürkan Kazancı. Genel Üroloji. ( Emil A. Tanagho, Jack W. McAninch. Smith's General Urology' den çeviri) 14. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 1999: 1-17
17. Kazancı G. Üriner Obstrüksiyon ve Staz. Genel Üroloji. ( Emil A. Tanagho, Jack W. McAninch. Smith's General Urology' den çeviri) 14. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 1999: 172-186
18. Peters CA. Animal models of fetal renal disease. *Prenat Diagn* 2001;21: 917-923
19. Matsell DG, Tarantal AF. Experimental models of fetal obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002 17:470-476
20. Seseke F, Thelen P, Hemmerlein B, Kliese D, Zöller G, Ringert R. H. Histologic and molecular evidence of obstructive uropathy in rats with hereditary congenital hydronephrosis. *Urol Res* 2000 28: 104-109
21. Weis RM. Obstructive Uropathy Pathophysiology and Diagnosis. In: Kelalis, King, Belman. *Clinical Pediatric Urology.* Third Edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992: 664-683
22. Kayaalp OS. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı. 1991:1012-1013
23. Diez-Pardo JA, Baoquan Q, Navarro C, and Tovar JA. A New Rodent Experimental Model of Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula: Preliminary Report. *Journal of Pediatric Surgery*, vol 31, No 4 (April), 1996: 498-502
24. Kavlock RJ, Rogers EH, Rehnberg BF. Renal functional teratogenesis resulting from adriamycin exposure. *Teratology*, 1986 Apr; 33(2): 213-220
25. Kavlock RJ, Rehnberg BF, Rogers EH. Fate of adriamycin-induced dilated renal pelvis in the fetal rat: functional and morphological effects in the offspring. *Teratology*, 1987 Aug; 36(1): 51-58
26. Orford JE and Cass DT. Dose Response Relationship Between Adriamycin and Birth Defects in a Rat Model of VATER Association. *Journal of Pediatric Surgery*, vol 34, No 3 (March), 1999: 392-398

27. Menegola E, Broccia ML, and Renzo FD. Teratogenic Effects of Doxorubicin in Rats at Midgestation and at Term. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. 2001. 21: 283-293
28. Aytekin Y. Bağ Dokusu. *Temel Histoloji*. ( L. Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelley. *Basic Histology*' den çeviri) 8. Baskı. Barış Kitabevi, 1998: 88-119
29. Aytekin Y. Kas Dokusu. *Temel Histoloji*. ( L. Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelley. *Basic Histology*' den çeviri) 8. Baskı. Barış Kitabevi, 1998: 181-202
30. Bergman RA, Afifi AD, Heidger PM. Epithelium. In: *Histology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:24-41
31. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Epithelial Tissue. In: *Histology A Text and Atlas*. Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:86-126
32. Rosai J, Ackerman's. *Special techniques in surgical pathology*. *Surgical Pathology*. Ninth Edition. Philadelphia: Mosby, 2004: 37-93
33. Mortell A, Fourcade L, Solari V, Puri P. Bilateral megaureters in the Adriamycin rat model. *Pediatr Surg Int*. 2005 21: 212-216.
34. Chevalier RL. Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 1999. 13:612-619
35. Temelcos C, Hutson JM: Renal abnormalities in rat fetuses exposed to doxorubicin. *J Urol* 2004 Feb. 171(2 Pt 1): 877-881
36. Liu MI, Hutson JM. Cloacal and urogenital malformations in adriamycin-exposed rat fetuses. *BJU Int*, 2000 Jul; 86(1): 107-112
37. Temelcos C, Hutson JM. Ontogeny of the VATER kidney in a rat model. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004 Jun; 278(2): 520-527.
38. Liu MIP, Hutson JM, and Zhou B. Critical Timing of Bladder Embryogenesis in an Adriamycin-Exposed Rat Fetal Model: A Clue to the Origin of the Bladder. *Journal of Pediatric Surgery*, vol 34, No 11 (November), 1999: 1647-1651.
39. Huimin Xia, Christian Otten, Lucia Migliazza, Juan A. Diez-Pardo, and Juan A. Tovar. Tracheobronchial Malformations in Experimental Esophageal Atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, vol 34, No 4 ( April), 1999: 536-539
40. Xia H, Migliazza L, Montedonica S, Rodriguez JI, Diez-Pardo JA, and Tovar JA. Skeletal Malformations Associated With Esophageal Atresia: Clinical and Experimental Studies. *Journal of Pediatric Surgery*, vol 34, No 9 (September , 1999: 1385-1392

41. Merei J, Kotsios C, Hutson JM, and Hasthorpe S. Histopathologic Study of Esophageal atresia and Tracheoesophageal Fistula in an Animal Model. *Journal of Pediatric Surgery*, vol 32, No 1 (January), 1997: 12-14
42. Merei J, Hasthorpe S, Farmer P, and Hutson JM. Relationship Between Esophageal Atresia With Tracheoesophageal Fistula and Vertebral Anomalies in Mammalian Embryos. *Journal of Pediatric Surgery*, vol 33, No 1 (January), 1998: 58-63
43. Mortell A, Montedonico S, Puri P. Animal models in pediatric surgery. *Pediatr Surg Int*. 2006. 22: 111-128.
44. Von Heurn LWE, Cheng W, Vries BD, Saing H, Jansen NJG, Kootstra G, Tam PKH. Anomalies associated with oesophageal atresia in Asians and Europeans. *Pediatr Surg Int*. 2002. 18: 241-243
45. Beasley SW, Diez-Pardo JA, Qi BQ, Tovar JA, Xia HM. The contribution of adriamycin-induced rat model of the VATER association to our understanding of congenital abnormalities and their embryogenesis. *Pediatr Surg Int*. 2000. 16: 465-472.
46. Merei J, Hasthorpe S, Farmer P, Hutson JM. Visceral anomalies in prenatally adriamycin-exposed rat fetuses: a model for the vater association. *Pediatr Surg Int*. 1999. 15: 11-16
47. Merei J, Batiha A, Hani IB, and El-Qudah M. Renal Anomalies in the VATER Animal Model. *Journal of Pediatric Surgery*, vol 34, No 11 (November), 2001: 1693-1697.
48. Krull CL, Heyns CF, de Klerk DP. Agenesis of the bladder and urethra: a case report. *J Urol* 1988 Oct; 140(4):793-794
49. Mortell A, Gillick J, Giles S, Bannigan J, Puri P. Notable sequential alterations in notochord volume during development in the Adriamycin rat model. *Journal of Pediatric Surgery*. 2005. 40, 403-406.
50. Gillick J, Giles S, Bannigan J, Puri P. Midgut Atresias Result From Abnormal Development of the Notochord in an Adriamycin Rat Model. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 37, No 5 ( May), 2002: 719-722.
51. Merei J. Notochord-gut failure of detachment and intestinal atresia. *Pediatr Surg Int*. 2004. 20: 439-443
52. Merei J. Single Umbilical Artery and the VATER-Animal Model. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 38, No 12 ( December), 2003: 1756-1759
53. Qi BQ, Beasley SW. Pathohistological study of adriamycin-induced tracheal agenesis in the fetal rat. *Pediatr Surg Int*. 1999. 15: 17-20

54. Possoegel AK, Diez-Pardo JA, Morales C, Tovar JA. Notochord involvement in experimental esophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 1999. 15: 201-205
55. Williams AK, Qi BQ, Beasley SW. Demonstration of abnormal notochord development by three-dimensional reconstructive imaging in the rat model of esophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 2001. 17: 21-24.
56. Otten C, Migliazza L, Xia H, Rodriguez JI, Diez-Pardo JA and Tovar JA. Neural crest-Derived Defects in Experimental Esophageal Atresia. *Pediatric Research.* 2000. 47: 178
57. Gonçalves A, França WG, Moraes SG, Pereira LAV, Sbragia L. Adriamycin-induced fetal hydronephrosis. *Int Braz J Urol.* 2004; 30: 508-513
58. Liu MIP and Hutson JM. Ontogeny of bladder agenesis in rats induced by adriamycin. *BJU Int.* 2001. 87: 556-561
59. Medel R, Quesada EM. Ultrastructural Characteristics of Collagen tissue in Normal and Congenitally Dilated Ureter. *Eur. Urol.* 1985. 11: 324-329
60. Lee BR, Partin AW, Epstein JI, Quinlan DM, Gosling JA and Gearhart JP. A Quantitative Histological Analysis of the Dilated Ureter of Childhood. *The Journal of Urology.* 1992. Vol 148. 1482-1486.

## **11. TEŞEKKÜR**

Asistanlık sürem boyunca bizlere bilgi ve tecrübeleri ile ışık tutan tüm hocalarıma, tez hocam Prof. Dr. Engin GÜNEL'e, Prof. Dr. Adnan ABASIYANIK, Yrd. Doç. Dr. Alaeddin DİLSİZ ve Yrd. Doç. Dr. Müslim YURTÇU hocamıza, patolojik incelemeyi yapan Prof. Dr. M. Cihat AVUNDUK ve Dr. Sıddıka FINDIK'a, istatistiksel çalışmadaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Kemal Tahir ŞAHİN'e, ratların özenli bakımını yapan ve deneysel çalışmada yardımcı olan Veteriner Hekim Mehmet ÖZ'e, fotoğraf çekimlerini yapan Metin GÖROĞLU'na teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Çocuk Cerrahisi Kliniği'nin tüm hemşire ve personeline, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ailem ve yakınlarıma sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Nilifer GÜRBÜZER**

**Konya-2007**