

DERLEMELER :

A. Ü. Tıp Fakültesi Patolojik - Anatomi Kürsüsü

YENİ GÖRÜŞLERLE POLİKİSTİK BÖBREKLER

Dr. Özden Tulunay*

Polikistik böbreklerin tanımlandığı ilk devirlerden, son yıllara kadar bu konuda çok farklı ve çok sayıda düşünce ileri sürülmüş, patogeneze sınıflandırma ve terminoloji konusunda büyük karışıklıklar devam edegelmiştir. Osathanondh ve Potter'in 1963-64 yıllarında yaptığı çok detaylı iki grup mikrodiseksiyon çalışmasıyla böbreğin gelişmesi ve polikistik böbreklerin patogeneze ve sınıflandırması aydınlanmış, kabul edilebilir bir tasnif ortaya çıkmıştır.

Polikistik böbreklerin bilinen özelliklerinden kısaca bahsedildikten sonra her vakayı içine alabilme yeteneğinde olan son sınıflandırma incelenecektir.

PATOGENEZ

Bugüne kadar polikistik böbreklerin patogenezi için birçok teori ortaya atılmıştır.

Asırlar önce Rokitansky böbrek kistlerinden bahsetmiş, ancak bu konuda esas münakaşa 1800 yılları ortalarında Virchow'un teorileriyle başlamıştır. Virchow hadisenin idrar akımındaki obstrüksiyon neticesi artan geri akımla olduğunu belirtmiş, obstrüksiyonun ürik asid kristalleri, tubuli epitellerinde tuz depolanması veya fetal pyelit neticesi artan bağ dokusu ile olabileceğini belirtmiştir. Aynı fikirde olan müelliflerin de bulunmasına rağmen deneyler böyle olmadığını göstermiştir (26).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Patolojik — Anatomi Kürsüsü Asistanı.

Kampmeier 1923—26 yıllarında ve sonra, Mc Kenna ile birlikte bu konuda çalışmalar yaparak günümüzdeki düşünceye en uygun görüşleri ortaya koymuş (15,26), daha sonra bu konuda çok az makale ilâve edilmiştir (43). Gelişme hatası, uzun seneler ureter tomurcuğu ve metanefrik blastemin birleşmemesi olarak kabul edilmiş, mikrodiseksiyon çalışmaları bunu göstermemiştir (6,12,13). Müşahadeler ve sonra deneyler kistleri Bowman kapsüllerinde de ortaya koymuştur (10).

Zaman zaman polikistik böbreklerin **neoplazm** oluşu üzerinde durulmuştur. Tubuli epitel proliferasyonu ile olan popillomatöz kistik yapıdan bahsedilerek, **Multilokuler kistadenoma** terimi kullanılmış, ayrıca **Fibroadenom** ismide verilmiştir. (26).

Wilms tümörü, böbrek korteksi kanseri, renal liposarkom ile birlikte olduğu vakalar bildirilmiştir (4,11,35,37,41).

Epitelin normal bulunup, bağ dokusu proliferasyonunun tespiti **hamartom** kabul edilmesine yol açmış, Wilms tümörü ile yakın ilgisinden, epitelyal ve mezansimal komponentlerden birinin aşırı proliferasyonu neticesi bunlardan birinin geliştiğinden bahsedilmiş bu iki dokunun embriyoner menşeli olduğu belirtilmiştir (20).

Polikistik böbreklerin **genetik** özelliği üzerinde durularak resesif Mendelien bir geçişten bahsedilmiş ve ilgili vakalar yazılmıştır (15).

Cannon tetkiklerinde cinsiyete bağlı olmayan, ressesif bir geçişi bildirmiştir (8).

Diphenylanime, fluorenyldiacetamide'le beslenen sıçanlarda böbrek kistleri tespit edilmiş (32, 39), renal papillanın ligatür ve ligasyonu ile polikistik böbreklere benzemeyen tablolar elde edilmiştir (10-15).

POLİKİSTİK BÖBREKLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Polikistik böbrekler genellikle hastanın yaşını ve lezyonun şiddetini göstermek üzere iki grupta incelenmiştir (1,14,46).

Lambert geniş bir çalışmasında yenidoğan polikistik böbreklerinde kistleri **glomerüler**, **tubular**, **ekskretuar** olarak ayırmış,

sadece ekskretuvarı ve bilhassa adultte kistlerin pelvisle iştirakinden bahsetmiştir (15-18). Ayrıca kronik pyelonefritteki tubuler gösteriye sahip konjenital bir polikistik böbrek şeklinden bahsedilmiştir (44).

Bir diğer tip papiller kollektör tubuli dilatasyonlarından ibaret olan **Medüler kistik hastalık (Medullary sponge kidney)** şeklinde belirtilmiştir. Ailevi gibi duruyorsa da herediter görünmeyen (42, erkekte iki misli fazla olan bu tipte yeni doğanın kollektör tubuli dilatasyonları prekürsör kabul edilmiştir (14,19). Karaciğer ve daha nadir olarak akciğer, pankreas kistleriyle iştirakinden bahsedilmiş, kortekste kist ihtiva eden tipleri bildirilmiştir (2). Karaciğerde portal fibrozisle iştiraki de görülmüştür (17).

En çok **Adult** ve **İnfanıl** şekil olarak iki grupta incelenmiştir. **Adult şekil:** 4. ve 6. dekadlarda görülen, sistemik semptomların da bulunduğu, sekonder sebeplerle ölüme götüren bir tip olarak kabul edilmiş, unilateral de bulunabileceğinden, normal parankimin bulunduğundan bahsedilmiştir.

İnfanıl Şekil : Yenidoğanı birkaç hafta veya ayda öldüren, kardeşlerde bulunduğu halde bir aile hikâyesi tespit edilemeyen, küçük kistler arasında normal parankim ihtiva etmeyen tip olarak tanınmıştır (1,5,14,21,46).

Polikistik böbreklerde sünger böbrek hariç bir cinsin üstünlüğü görülmemiştir. Yenidoğanda, 4. ve 6. dekadlarda bulunur, kesin bir heredo-familyal geçişi vardır (1,8,10,14,46). Ancak % 4-18 vakada unilateraldir (1,5,15). İnsidans 1/222-1/4933 arasındadır, otopsilerde ortalama nisbet 1/350, 1/500 dür (1,34).

BÖBREK ve KİSTLER : Bir kaide olarak böbrekler normal lokalizasyondadır. Normal kontürleri daima muhafaza edilir, bilateral halde genellikle simetriktir. 2580 grama varabilir (15), kesit yüzleri çok değişik olabilir. Mikrokistten, 4-5 cm. çaplı kistlere kadar değişirler (9).

Nisbi hacimleri az çok yaşla ilgilidir. Kist muhtevası berrak sarıdan bulanığa kadar değişir. Hatta kanama ile kırmızı, kahverengi görülebilir (10,14,15,16,46). Kolesterol, yüksek nisbette üre, ürik asid, kreatinin ihtiva ederler (5). Araştırmalar kist epitelinin yerine uygun fonksiyon gördüğünü göstermiştir (14,17,18).

Birlikte görülen malformasyonlar : Polikistik Böbreklerde beraber olan birçok malformasyon bildirilmiş, 1/3 vakada bulunan karaciğer safra kanalikülleri kistleri ilk sırayı işgal etmiştir (3,27,40). Sırayla Pankreas, dalak ve akciğer kistleri de iştirak edebilir. Karaciğerde bir diğer malformasyon portal fibrozistir (17,42). Klinik olarak polikistik böbrekle eş anlamlı bir lezyon basal serebral arter anevrizmasıdır (38).

Polikistik böbrekli vakların % 10'u bunların rüptürüyle ölür.

Kardiyovasküler malformasyonlar dışındaki malformasyonlar diğer displastik böbreklerin aksine çok değildir. Fakat yine de daha birçok malformasyonla birlikte olduğu bildirilmiştir (3,7,14,33,47).

Klinik : Polikistik böbreklerin kliniği çok defa benzer. Bilateral ebdominal kitle, bel ağrısı, hipertansiyon (% 73) vardır (15,46). Diğer ranal semptomlarda vardır (8,14,15), ekseri polisitemi sekonder infeksiyon ve komplikasyonları da görülür.

BÖBREĞİN GELİŞMESİ

Polikistik böbrek tiplerini görmeden böbreğin, gelişmesini görmek uygun olacaktır. Bu konuda en uygun kaynak Osathanondh ve Potter'in 70 böbreğin mikrodiseksiyonuna dayanan çalışmaları olacaktır (22,23,24,25,31).

Bilinen **Pronefroz** ve **Mezonefroz** safhasından sonra gelen **Metanefroz ureter tomurcuğu** ve bunun penetre olduğu **metanefrik blastemden** müteşekkildir. Böbreğin normal gelişme şartı bu iki komponentin mutlaka eş zamanlı gelişme ve tekâmülüdür. Ureter tomurcuğu üçüncü bölünmeğe kadar muntazam şekilde ikiye bölünür (**Stromagenik**). Her doku nihayetini metanefrik blastem çevirir. Bu da nefronları teşkil eden (**Nefronogenik**) ve stromayı yapan (**Stromagenik**) hücrelere değişir. Dallar çevresindeki mezansim böbreğin fotal lobüler görünümünü yapar. Dallanmayla birlikte lobulasyon da artar. Başlarda nefronegenik dokunun teşkil ettiği «S» şeklinde çift tabaklı yapı dışta **Bowman kapsülünü**, içte **glomeromrülün** epitelyal tabakasını yapar. Komşu damardan penetre olan bir kapiller, glomerül yumağını teşkil eder. Kapillerin birlikte sürüklediği bağ dokusu **mesangiumu** yapan **ureter tomurcu-**

ğu dalı 8. haftada 20 tanedir. İki bölünme arasında kalan parçalar **interstiyel bölge** olarak bilinir. İlk generasyonlarda süratli bölünmeğe bağlı olarak bunlar kısa, son bölünmelere doğru uzundur. 14-15. haftaya kadar ikinci seri dallanma biter. Bundan sonraki birkaç dallanma nihai kollektör tubuleri teşkil eder.

Dallanmayla birlikte başlayan nefron teşekkülü filtratı tubuli nihayetlerine boşaltır. Dışa gerginleşen papilla yüzleri **kalisleri** teşkil eder. Daha proksimaldeki dallar ve kalisler gerginleşerek de **renal pelvisi** yapar. Bunun poroksimali **ureterdir**.

Ureter dalları ucunda gelişmeyle ilgili **ampuller bölgeler** mevcuttur. Bunlar 8. haftada nefron teşekkülünü teşvik eder ve 1. periyod başlar.

1 Periyod : Bu safhada nefronlar «S» safhasında ampulla ile birleşirler. Müteakiben ampulla ikiye bölünür. Her yeni ampulla yeni bir nefrona birleşir. Nefronu bulunan bir ampulla yeni bir nefron teşekkülünü teşvik edemez. Bu 14-15. haftaya kadar sürer.

2.Periyod : Tek bir ampulla 2-6 nefron teşekkülünü teşvik edebilir. Müteakip ampuller bölünmelerle bir generasyondan diğerine ilerleyen birleşmiş bir nefron ihtiva eder. En genç nefron ampullaya bağlıdır. Nefronların proksimali **toplayıcı tubuli** olarak ifade edilen tek bir tubuliye açılmış olur. Buna **Arcade (sıra kemerler)** teşkil etmek, bu periyoda da **Arcade teşekkül zamanı** denir. Bu şekilde 5-7 tubuler dal generasyonu gelişir.

3. Periyod : Toplayıcı tubulinin ampullaya bağlandığı yerden başlar. Bundan sonra her ampullaya bir nefron bağlanır. Bu 20-22. veya 32-36. haftaya kadar sürer ve bunda da 5-7 tubuler dal generasyonu gelişir.

4. Periyod : Nefron teşekkülü sonlanmasından, yani ampullanın kaybindan, adult hayata kadar sürer. Hiçbir yeni nefron gelişmez. Bütün tubuler büyüme interstisyeldir. Böbrek hacmi tubuler kıvrıntılar, kan damarları tekâmülü ve bağ dokusu proliferasyonu ile artar.

POLİKİSTİK BÖBREK TİPLERİ

TİP 1

Yeni doğanda fatal olan, eskiden hamartomatöz böbrek, sünger böbrek, yeni doğanın polikistik böbreği gibi isimler almış

olan tiptir. Daima bilateral, daima karaciğer safra kanalikül kistleriyle, bazen pankreas akciğer kistleriyle birlikte dir.

Bu tipte böbrekler simetrik büyüktür. Fötal lobulasyonları vardır. 1-2 cm. çapa ulaşan kistler her tarafta ve tipik olarak uniform şekilde yaygındır. Genişleyen tubuler kanallar kortekse diktir. Kistik uçları korteksten ve diğer uçtakiler area kribrozadan görülebirlirler.

Mikrodiseksiyon bütün lezyonun **kollektör tubuli interstisyel bölgelerinde hiperplazi** şeklinde olduğunu göstermiştir (33, 27, 31). Bu erken generasyonlarda divertiküler, orta generasyonlarda sakkuler ve terminal generasyonlarda diffüz dilatasyonla sonuçlanır. Hiperplazi ampuller gelişmeden sonra olur, bu sebeple ampuller davranış normaldir. Nefronlar normal yapı ve lokalizasyondadır. Terminal tubuliye bağlı nefron adedide (6-14) adet normaldir. Bağ dokusu artmamıştır.

Mikroskopide kortekste geniş, medullada oval, kübik epitel dōşeli kistler vardır. Bowman kapsülleri hafif geniş olabilir. Henle kulpunda % 30 oranda minik kistler vardır. Bu 3. periyotta gelişen nefronlarda daha sıktır.

Bu tip böbreğe sahip yenidoğanın çok erken ölümü henüz izah edilememiştir. Homozigot resesif bir genle taşınması mümkün görölmekteyse de bundan şüphelendirecek vakalar da vardır (3).

TİP 2

Yenidoğanda, adultte görölebilen, çok çeşitli isimler almış bulunan, karaciğer safra kanalikül kistleriyle iştiraki olmayan polikistik böbrek tipidir. Bilateral oluştta, süratle ölüme götürür. Unilateral bulunduğunda ileri yaşlarda semptom verir ve bir böbreğin bir kısmında lokalize halde bulunursa hayat boyunca gizli kalabilir. Böbrek normalden küçük olabilir, bu eskiden **hipoplastik, aplastik, disgenetik böbrek** isimlerini almıştır. Böbrek büyük de olabilir. Bilateral ise böbrekler simetrik dir, görünüşleri uniform değildir. Kistlerin hacmi, adedi ve çevrelerindeki bağ dokusu görünüşü değıştirir. Kistler fibröz bağ dokusuna gömölüdür ve ci-

darları kalındır. Lezyon lokalize değilse ureter dilatasyon, kontraksiyon veya atrezi gösterir. Atrezik ise tubuler dallanma çok primitif tespit edilir. Dilatasyon halinde renal pelvis ve kalisler de dilatedir. Lokalize lezyon bulunursa, normal parankimden keskin sınırla ayrılmış olarak tespit edilir, bu eskiden **multiloküler kist** olarak ifade edilmiştir.

Mikrodiseksiyon, **ureter tomurcuğu dallanmasının ve metanefrik blastem farklılaşmasının olamadığını** göstermiştir (1, 3, 22, 28, 29, 30, 31). Metanefrik blastem yoktur veya yetersizdir. Böylece ampuller aktivite üzerine meydana getireceği stimulus da yok veya yetersizdir. Neticede bu stimulusla olan tubuler dallanma da olamaz. En fazla 4-12 tubuli generasyon dalı teşekkül eder. Bu gelişen kollektör tubulilerin de hemen hepsi terminal kistlerle sonlanır. Çok defa tubulilerin kendileri de dilatedir. Hiçbir seviyede obstrüksiyon yoktur. Tubuliler arasında normalde hiç bulunmayan çapraz iştirakler vardır. Nadiren normal olan son iki tubuler generasyon mevcut yegâne parankimi teşkil eden nefronları geliştirir. Kan dağılımı daima intizamsız ve anormaldir. Tubuli ve terminal kist civarında kapiller yumaklar teşkil ederler.

Kist muhtevası çevreleyen kübik epitelden gelir. Parankim nadiren vardır, kistler artan bağ dokusu ile çevrelenir. Kan damarları, ileri derecede geniş sinir trunkusları, yer yer kıkırdak adaları vardır. Damalar medial kalsinozis gösterebilir. Mevcut birkaç glomerül çok küçük, iyi gelişmemiş, parsiyel hiyalinize haldedir. Bowman kapsülü ve tubuliler hafif dilate olabilir. Tubuliler ekseri kısa ve dardır. Bağ dokusu eritropoez odaklarına benzer sahalar gösterir.

Ailevi oluşuna ait delil yoktur. Birden fazla generasyonda görülmemiştir. Çevre orijinli bazı faktörlerle olduğu düşünülür.

TİP 3

Yenidoğanla ileri yaşlar arasında, ekseri bilateral, erken infantil hayatta bilhassa karaciğerde portal fibrozis olmak üzere diğer malformasyonlarla birlikte görülen tiptir. En çok karşılaşılan bu tiptir. Normal ve lezyonlu bölgeler yan yanadır. Bunlardan birinin hakimiyeti hayat süresini tayin eder. Böbrekler lezyonun iler-

lemesiyle artmak üzere daima büyüktür. Önceki hali küçük kistlerden dolayı **Mikrokistik** olarak ifade edilir. Yaşla birlikte kistler ve dolayısıyla böbrek genişler. Uretra, mesane ve ureter ekseri normaldir. Pelvis normalden daha tubulerdir; kalisler anormaldir, papillalar ekseri yoktur. Nadiren normal piramidler teşekkül etmiştir. Aynı şahıs bu tipi ve tip 2'yi birer böbreğinde birlikte taşıyabilir.

Mikrodiseksiyon en fazla değişik derecede anormali gösteren tip olduğunu ortaya koymuştur. **Ureter tomurcuğu dallanması, nefron ve bağ dokusu teşekkülü anormal** olabilir. Böbrek gelişmesinde, 1. periyotta yavaş bölünmeğe bağlı olarak interstisyel bölgeler uzun kalır ve papilla teşekkül etmez. Tubuli dallanmasının ileri generasyonlarında süratli ve intizamsız bölünme ile papilla benzeri (**psödopapilla**) yapılar gelişir. Bunun devamı müteakip psödopapillalara sebep olabilir.

Erken safhanın normal olduğu vakalarda papilla bariz ve piramidler normal olabilir. Bu halde ileri generasyonlarda aynı anda ikiden fazla dala bölünmeyle kortikal dallanma şeklinde anomali ortaya çıkar. Arcade teşekkülü olmayabilir. Kollektör tubuli diffüz veya sakküler dilatasyon gösterebilir. Genellikle anormal kollektör tubuliye bağlı nefronlar da anormaldir. Bilhassa Bowman kapsülleri ve Henle kulpu köşeleri dilatedir. Buradaki kistler kollektör tubulilerinkinden küçüktür, ince cidarlıdır ve çevresinde kollektör tubuli kistlerinin aksine az bağ dokusu vardır. Obstrüksiyon hiçbir sahada yoktur. Kan damarları çapları ve dağılışı intizamsızdır, geniş sinir trunkusları daha aşikârdır.

Bir aile anamnezi alınabilirse de geçiş şekli konusunda yeterli bilgi yoktur.

TİP 4

Yeni doğanla ileri yaşlar arasında görülebilen, bilateral ve diğer malformasyonların eşlik etmediği polikistik böbrek tipidir.

Mikrodiseksiyon bu tipin **uretral obstrüksiyona bağlı** olduğunu göstermiş, sekonder olarak artan geri akımın, kollektör tubulilerde ampuller faaliyete zarar verdiğini ortaya koymuştur.

Nadiren uretero-vezikal veya uretero-pelvik birleşme noktalarında obstrüksiyon bir sebep olabilir. Çok defa bu tipte, obstrük-

siyon inkomplet olduğundan lezyonlar hafiftir. Bu ekseri verimontanum seviyesinde semisirküler membranöz kıvrımlarla olur. Membranlar mayiyle dolarak pasajı tıkar. Böbrekteki anomali obstrüksiyonun şiddetli ve teşekkül zamanına bağlıdır. Hafif vakalarda doğumu müteakip sebebin ortadan kaldırılması normal ya şamaya imkân verebilir.

Bunlarda mesane çok dilate, kalın cidarlıdır. Ureterler hafif dilate, sakkülerdir. Renal pelvis hafif gergindir. Bağ dokusu bilhas-sa pelvis yanında artmıştır.

Kollektör tubuliler hafif ve diffüz dilatedir, adet ve teşekkülleri normaldir. Nadiren son generasyonlarda kortikal bir dallanma gösterebilir. Son generasyonlara nefronlar bir arada birleşebilir. Arcade teşekkülü nadirdir. Mikrokistler daha ziyade korteks altında tek bir tabaka teşkil edecek şekildedir.

Erken fetal hayattaki obstrüksiyon kısa ve hemen hemen düz olan kollektör tubulilerin artan geri basınçtan direkt zararlanmasına yol açar. Ampullanın normal dallanması bozulur. Nefronlar daha «S» safhasında olduklarından kistik olarak genişlerler.

Geç fetal hayatta inkomplet bir tıkanma ise dallanmada hafif bir zararlanma, kollektör tubuli terminallerinde küçük kistler veya Bowman kapsüllerinde hafif dilatasyonla sonlanır.

Adult hayattaki obstrüksiyon ise daha ziyade renal pelvis, kalisler ve papiller duktuslarda genişlemeğe sebep olur (22,30).

TEŞHİS, TEDAVİ VE PROGNOZ

Polikistik böbrekler aile anamnezi, bilateral abdominal kitle ve ağrı şeklindeki semptom ve bulgulara ilâve edilecek pyelografi ve gerektiğinde eksploratris laparotomi ile teşhis edilirler.

Tedavi daha ziyade komplikasyonları önlemek şeklinde olacaktır. Unilateral olup cerrahi endikasyon konan vakalarda diğer böbreğin, yaşın ilerlemesiyle birlikte bir diğer tip polikistik böbrek olarak teşhis edilebileceği daima hatırlanacaktır.

Eskidenberi prognoz adultlerde iyi, yenidoğanlarda ümitsiz olarak tesbit edilmiştir. Adultlerde ölüm ekseri renal yetmezlik, miyokard infarktüsü, serebral kanama ve kalb yetmezliği neticesi olur. Hayat süresi değişik bildirilmiştir, semptomların çıkışından itibaren en uzun hayat süresi 24 yıl olarak bilinir (15).

ÖZET

Polikistik böbreklerin sınıflandırılması ve patogenezi için ihtiva eden literatür gözden geçirildi. Bu konularda çok karışık ifadeler bulunduğundan son yıllarda Osathanondh ve Potter mikrodiseksiyon yoluyla böbreklerin gelişmesini ve polikistik böbrekleri incelendiler. Bu sebeple böbreklerin normal ve anormal gelişmesi, polikistik böbrekler ve tiplerinin son durumu hakkındaki literatür de ayrıca gözden geçirildi.

SUMMARY

Polycystic Kidney : Under the Light of New Concepts

The literature concerning polycystic kidneys classification and their pathogenesis were reviewed. Because of the conflicting expressed, recent years Osathanondh and Potter were studied of renal development and polycystic kidneys by microdissection. We were also reviewed the literature about recent status of normal and abnormal development of kidneys, polycystic kidneys and their types.

LİTERATÜR

- 1 — ALLEN, A.C.: The Kidney. Surgical and Medical Disease, S: 129—149, 2. ed., J. and A Churchill Ltd, London, 1962.
- 2 — ALVISI, B.: Anatomical and clinical considerations on a case of atypical sponge kidney. *Pathologica*. 53: 317, 1961.
- 3 — BECKER, S.M., FINKEL, J, AMBOY, P., HYUN, B.H.: Polycystic kidney disease type I, *Arch. Path* 88: 265, 1969.
- 4 — BEGANI, R.: Polycystic renal dysembryoplasia associated with neoplasia. *Gazz. Int. Med. Chir.* 61: 161, 1956.
- 5 — BELL, E.T.: A Text Book of Pathology, s: 739—741, 8. ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 1956.
- 6 — BIALESTOCK, D.: The morphogenesis of renal cysts in the still-born studied by microdissection technique. *J. Path. Bact.* 71: 51, 1956.
- 7 — BORN, S.: Acrocephalosyndactylia with malformation of the kidneys. *Zbl. Allg. Path. Anat.* 98: 740, 1958.
- 8 — CANNON, J. F.: Hereditary polycystic kidney. *Annals of Int. Med. Lancaster.* 27: 610, 1947.
- 9 — ERANIL, N.: Makroskopik Teşhis, s: 394, 2. ed., Ayyıldız Matbaası, Ankara, 1960.
- 10 — ERANIL, N. : Üriner Sistem Patolojisi, s: 40—47, 2. ed., Ayyıldız Matbaası, Ankara, 1963.

- 11 — FABRE, J., BOUISSOU, H.: Polycytic kidney and tumour, *Arch. Anat. Path.* 6: 307, 1958.
- 12 — HEGGÖ, O., NATVIG, J.B.: Microdissection studies of structural changes in cystic disease of the kidney. *Lancet*. 2: 616, 1963.
- 13 — HEGGÖ, O., NATVIG, J.B.: Cystic disease of the kidneys. A microdissection study. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 63: 500, 1965.
- 14 — HEPTINSTALL, R.H.: *Pathology of the Kidney*, s: 43—61, 1. ed., Little Brown and Co., Boston, 1966.
- 15 — HERBUT, P.A.: *Urological Pathology*, s: 481—489, Lea and Febiger, Philadelphia, 1952.
- 16 — IVEMARK, B.L., LINDBLOM, K.: Arterial ruptures in the adult polycytic kidney. *Acta Chir. Scand.* 115: 100, 1958.
- 17 — KERR, D.N.S., WARRICK, C.K., HART—MERCER, J.: A lesion resembling medullary sponge kidney in patients with congenital hepatic fibrosis. *Clin. Radiol.* 13: 85, 1962.
- 18 — LAMBERT, G.P.: Polycystic disease of the kidney. A review. *Arch. Path. Chicago*. 44: 34, 1947.
- 19 — LINDGREN, I.: Dilated renal collecting ducts in a newborn infant as a precursors to medullary sponge kidney. Report of a case. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 58: 295, 1963.
- 20 — MALTZEFF, N.: Mesenchymal dysplasia of the metaneprogenic blastema in the pathogenesis of polycystic kidneys. *Lav. Ist. Anat. Univ. Perugia*. 17: 241, 1957.
- 21 — MONACI, M., RICCI, N.: Polycystic kidney. *Arch. «De Vecchi» Anat. Patal.* 26: 839, 1957.
- 22 — MUSTOFI, F.K., SMITH, D.E.: *The kidney*, s: 1—16, Monograph., The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1966.
- 23 — OSATHANONDH, V., POTTER, E.L.: Development of human kidney as shown by microdissection. I. Preparation of tissue with reasons for possible misinterpretations of observations. *Arch. Path.* 76: 271, 1963.
- 24 — OSATHANONDH, O., POTTER, E.L.: Development of human kidney as shown by microdissection. II. Renal pelvis, calyces, and papillae. *Arch. Path.* 76: 271, 1963.
- 25 — OSATHANONDH, O., POTTER, E.L.: Development of human kidney as shown by microdissection. III. formation and interrelationship of collecting tubules and nephrons. *Arch. Path.* 76: 290, 1963.
- 26 — OSATHANONDH, O., POTTER, E.L.: Pathogenesis of polycytic kidneys. Historical survey. *Arch. Path.* 77: 459, 1964.
- 27 — OSATHANONDH, O., POTTER, E.L.: Pathogenesis of polycystic kidneys. Type I due to hyperplasia of interstitial portions of collecting tubules. *Arch. Path.* 77: 466, 1964.
- 28 — OSATHANONDH, O., POTTER, E.L.: Pathogenesis of polycystic kidneys. Type 2 due to inhibition of ampullary activity. *Arch. Path.* 77: 474, 1964.

- 29 — OSATHANONDH, O., POTTER, E.L.: Pathogenesis of polycystic kidneys. Type 3 due to multiple abnormalities of development, Arch. Path. 77: 485, 1964.
- 30 — OSATHANONDH, O., POTTER, E.L.: Pathogenesis of polycystic kidneys. Type 4 due to urethral obstruction. Arch. Path. 77: 502, 1964.
- 31 — OSATHANONDH, O., POTTER, E.L.: Pathogenesis of polycystic kidneys. Survey of results of microdissection. Arch. Path. 77: 510, 1964.
- 32 — REUBER, M.D.: Parathyroid hyperplasia multicystic kidneys, osteitis fibrosa generalisata and metastatic calcification in cirrhotic rats fed N—2— fluorenyldiacetamide. Amer. J. Path. 41: 645, 1962.
- 33 — RILKE, F., OKELY, C., MATTURRI, L., GHEZZI L., NOBILI, F.: Polycystic kidney in the neonate. Folia. Hered. Path. 12: 109, 1962.
- 34 — ROBBINS, S.L.: Pathology, s: 991—992, 3. ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1967. Kan.
- 35 — ROUFFLANGE, F., BERNARD, J.G., DARBON, A., NEVEUX, J.Y.: An exceptional, case of sarcoma developing in a polycystic kidney. J. Urol. Med. Chir. 65: 825, 1969.
- 36 — SCHWARTZ, R.: Case of polycystic kidney disease with usual features J. Urol. 51: 476, 1944.
- 37 — SEIFERT, K.: Grawitz tumours in cystic kidneys. Zbl. Allg. Path. Path. Anat. 102: 332, 1961.
- 38 — SUTER, W.: Congenital aneurysm of the basal cerebral arteries and cystic kidneys. Schweiz Mediz. Wochen. 79: 471, 1949.
- 39 — THOMAS, J.O., COX Jr. A.J., DEEDS, F.: Kidney cysts produced by diphenylamine. Stanford Med. Bull. 15: 90, 1957.
- 40 — URICH, R.W.: Cystic disease of liver and kidney. Report of a case The Ohio State Medical Journal, Columbus. 45: 363, 1949.
- 41 — USON, A.C., DEL ROSARIO, C., MELICOW, M. Wilms' tumor in association with cystic renal disease. Report of two cases. J. Urol. 83: 262, 1960.
- 42 — VAN DER SCHOOT, J.B.: Cirrhosis of the liver and cystic kidney in two sisters. Ned. T. Geneesk. 99 III: 2579, 1955.
- 43 — VENTURA, M., ZAGNONI, G.: The pathogenesis of polycystic kidney, Urologia, 14: 354, 1947.
- 44 — VOTH, H.W.: Microcystic (thyroid-like) kidney. Path. Chicago. 47: 293, 1949.
- 45 — WINICK, M., McCRORY, W.W: Renal differantiation: A model for the study of development. Birth defects original article series. 4/5, 1968.
- 46 — WRIGHT, G.P., SYMMERS, W. St. C.: Systemic Pathology, s: 718-720, 1. ed., Gogmans. Green and Co. Ltd., London, 1966.
- 47 — ZIMMERMAN, L.E.: Asymptomatic bilateral polycystic disease of the kidneys and congenital absence of the gallbladder. American Practitioner, Philadelphia, 3: 61, 1948.