

Çocukluk çağı primer megaüreterlerinde, üreterovezikal bileşkedeki histopatolojik değişikliklerin klinik gidiş ile ilişkisi

Relationship of histopathological changes in ureterovesical junction with clinical course in primary megaureters in childhood

 Mehmet Uysal¹

¹Karaman Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi

Öz

Giriş ve Amaç: Primer megaüreter (PMGÜ)' in etyopatogenezini anlamak ve klinik seyrini tahmin etmek amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler: PMGÜ sebebiyle takip edilen yirmi iki hasta (11 erkek,11 kadın) operasyon yaşına göre üç gruba ayrıldı: Grup I (0-9 ay), Grup II (10-24 ay), grup III (>24 ay). Tüm gruplar Haziran 1999-Mayıs 2009 tarihleri arasında histopatolojik ve klinik veriler kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm grup II hastaları,böbrek ön arka çapı (RPC), üreter çapındaki değişiklikler açısından anlamlı iyileşme tespit edildi. Nöral lif hücre sayısı ile RPC, üreter çapı, parenkim kalınlığı (PT) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir pozitif ilişki bulunurken, nöral lif hücre sayısı ile bölünmüş böbrek fonksiyonları (BBF)'ndaki değişiklikler arasındaki ilişki ters idi, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tartışma ve Sonuç: PMGÜ'yu yönetmek için endoskopik ve cerrahi teknikler başarılı olmakla birlikte, erken müdahalenin istenmeyen sonuçlara neden olabileceğini düşündük. PMGÜ olgularında 9 ve daha sonra yapılan operasyonların böbrek fonksiyonlarının korunmasında daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Abstract

Introduction: It was aimed to understand etiopathogenesis and to estimate the clinical course of the primary megaureter (PMGU).

Methods: Twenty-two patients (11 male,11 female) who underwent PMGU were separated into three groups according to the operation age Group I (0-9 months), group II (10-24 months), group III (24 months). All groups were compared using histopathological and clinical data between June 1999-May 2009.

Results: All group II patients either to ascertain significant improvement in terms of changes in renal anterior-posterior (APD), ureter diameter. A poor positive-relation without any statistical significance was found between neural fiber cell count and APD, ureter diameter, parenchyma thickness (PT) whereas the relation between the number of neural fiber cell count and changes in split function (SF) was reverse, but this relation wasn't statistically significant (p>0.05).

Discussion and Conclusion: Although endoscopic and surgical techniques are successful for managing PMGU, we thought early intervention may have undesirable consequences.It is determined that the operations, which are done after 9 and more months, are more effective to protect renal functions in the cases of PMGU.

08-10 Nisan 2010 tarihinde PEDURO kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Mehmet Uysal, Karaman Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi

E-Posta: drmyzuysal3@gmail.com

Alınma Tarihi: 16.06.2020 / **Kabul Tarihi:** 09.09.2020 / **Yayımlanma Tarihi:** 20.09.2021

Primer Megaüreter - Uysal

Genel Tıp Derg 2021;31(3)221-224

Giriş ve Amaç

Çocuklarda, çapı 7 mm'den büyük herhangi bir üreter, 30 haftadan büyük fetuslarda ve 12 yaşından küçük çocuklarda ölçümlere dayalı bir megaüreter (MGÜ) olarak kabul edilir. MGÜ; Smith tarafından 4 kategoride sınıflandırılmıştır:

- 1)Obstrüktif MGÜ
- 2) Reflüksif MGÜ
- 3)Reflüksif ve obstrüktif MGÜ

4)Nonreflüksif ve nonobstrüktif MGÜ'dür. Sonrasında King bunları üreterovesikal bileşke (ÜVB)'deki; fonksiyonel ve anatomik anomalilere göre primer, mesane, üretra anomalilerinin içinde olduğu sekonder MGÜ Olarak sınıflandırmıştır. Primer megaüreter (PMGÜ)'de üretero-vesikal bileşkeyi içeren fonksiyonel veya anatomik anormalliklerin bir sonucudur (1). Primer megaüreterin etyopatogenezi, henüz aydınlatılmamıştır. Etiyolojiyi aydınlatmak üzere ışık ve elektron mikroskopisi kullanılarak çok sayıda çalışma yapılmıştır ve üreter duvarındaki kas tabakası arasında bağ dokusu artışı dışında bir bulgu saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda, bağ dokusu artışının diürez sırasında genişlemeyi engelleyerek obstrüksiyona sebep olduğu ileri sürülmüştür (2). Bu çalışma, PMGÜ etyopatogenezi anlama ve klinik gidişi tahmin etme amacıyla yapılmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamız için; 02.12.2006 tarihinde 2008/625 karar numarası ile Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı alınmıştır. Haziran 1999-Mayıs 2009 tarihleri arasında PMGÜ sebebiyle ameliyat edilen, ortalama yaşları 8.7 ay (2 ay-11 yaş) olan 22 hasta (11 erkek, 11 kız) çalışmaya alındı. Hastalar ameliyat yaşına göre üç gruba ayrıldı: Grup I (0-9 ay), grup II (10-24ay), grup III (>24ay). Grup I' de 7 (2 kız, 5 erkek), grup II' de 8 (5 kız, 3 erkek), grup III' de 7 (4 kız, 3 erkek) hasta bulunuyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 1). Grup I' de 7 hastanın 3 (%37.5)'ünde , grupII' deki 8 hastanın 3 (%37.5)'ünde ve grup III' deki 7 hastanın 3 (%37.5)'ünde sağ tarafa ameliyat yapılmıştı. Hasta grupları arasında ameliyat edilen taraf açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 1). Masson-trikrom, Hematoksilin-Eozin (H-E) ve immunohistokimyasal yöntemlerle boyanan kesitlerde ışık mikroskopunda rastgele seçilen 10 alanda histopatolojik açıdan inceleme yapıldı ve gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı (Şekil 1,2,3).Hasta grupları ameliyat öncesi ve sonrası, renal pelvis ön-arka (RPC) ve üreter çapı, parenkim kalınlığı, bölünmüş böbrek fonksiyonları (BBF)'ndeki değişiklikler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz "SSPS 13.0for Windows" programı ile One-WayAnova, Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Ki-kare testleri kullanılarak yapıldı. "P" değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Primer megaüreterde üreterovesikal bileşkedeki histopatolojik değişiklikler ile klinik bulguların karşılaştırılması.

Grup	Sinir pleksus Sayı ortalamaları	Kollajen	Klinik bulgular	Pelvis Ön-arka, Üreter çapı	Parenkim kalınlığı	Bölünmüş fonksiyon
Grup I (0-9 ay)	2.1 ± 0.95	▶ ₁	A	3 hasta	2 hasta	2 hasta
		▲ ₃	B	2 hasta	4 hasta	3 hasta
		▲▲ ₃	C	2 hasta	1 hasta	2 hasta
Grup II (10-24 ay)	2.64 ± 1.86	▶ ₁	A	8 hasta	4 hasta	3 hasta
		▲ ₅	B	-	3 hasta	5 hasta
		▲▲ ₂	C	-	1 hasta	-
Grup III (>24 ay)	1.21 ± 0.78	▶ ₁	A	4 hasta	4 hasta	4 hasta
		▲ ₄	B	2 hasta	3 hasta	3 hasta
		▲▲ ₂	C	1 hasta	-	-

▶ : Normal
▲ : Artmış
▲▲ : Çok artmış

Ameliyat öncesi durumuna göre:
A:Belirgin düzelme
B:Değişiklik yok
C:Kötüleşme

Bulgular: Gruplar arasında; inflamatuvar hücre yoğunluğu yönünden anlamlı fark görülmezken (Tablo 1), kollajen miktarı tüm hasta gruplarında belirgin olarak artmıştı (Tablo 1). Sinir pleksus sayı ortalamaları en yüksek olarak grup II' de tespit edildi (Tablo 1); fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).Grup II' de tüm hastalarda RPC ve üreter çapı değişiklikleri açısından belirgin düzelme saptandı (Tablo 1). Parenkim kalınlığı ve BBF değerlerinde ameliyat sonrası değişiklikler grup III'te daha iyi görünmekteyse de, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1) ($p>0.05$). Sinir pleksusu sayısı ile parenkim kalınlığında artış, RPC ve üreter çapında azalma arasında pozitif; BBF'de değişim açısından negatif yönde zayıf bir ilişki saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tartışma

PMGÜ nedenleri arasında en ilgi çekici olanları tıkanıklık grubunda yer alan "adinamik üreter segmenti" ile reflü ve tıkanıklığın olmadığı "idiopatikMGÜ"dür. Histopatolojik ve elektron mikroskopik incelemelerde, adinamik segmentte sirküler kas tabakasının daha belirgin olduğu, fibrozis ve kas lifleri arasında devamlılığı bozan kollajen birikiminin olduğu, proksimalindeki genişlemiş üreterin duvarında da obstrüksiyona yanıt olarak kollajen ve elastin miktarının arttığı gösterilmiştir (2,3). Distal üreterin olaya neden her zaman katıldığı açık değildir. Ancak bu durumun üreterin en son gelişen kısmı olması ve kas yapısının gelişimindeki duraklama, erken gelişen tabakanın sirküler kas tabakası olması ve bunun baskın hale gelmesi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (4,5). Üreterdeki "pacemaker" aktivitesinin proksimal üreterden başlamakla beraber orta ve alt kısımlara yayıldığı saptanmıştır (6,7). Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, kesitler daha önceden parafin bloklara alınan doku örneklerinden elde edilmiştir. Hasta gruplarında, ÜVB'de kollajen birikimi ve kollajen-düz kas dağılımının düz kas aleyhine bozulması

literatür bilgileriyle uyumludur. Reflü MGÜ' lerinde yapılan bir çalışmada, hücre dışı matris metalloproteinleri (MMP)'nde artış, kas-kollajen oranında azalma saptanmış ve bu üreterlerdeki nöral bozukluğun MMP'nin nörotoksik etkilerine bağlı olabileceğine dair görüşü belirtilmiştir (7). Sonraki çalışmalarda insanlarda distal üreterde proksimale oranla daha yoğun innervasyon varlığı gösterilmiştir (8). Özellikle interstisyel cahal hücrelerinin distal üreterde yoğun olduğu bildirilmiştir (9). Daha önce yapılan çalışmalarda MGÜ'lerde ister reflüye sekonder ister obstrüktif kökenli olsun belirgin oranda kollajen birikimi saptanmıştır (10,11,12,13).

Erken çocukluk döneminde PMGÜ olgularının çoğunda konservatif tedavinin ön planda olduğu fakat ürosepsis gelişen, böbrek fonksiyonlarının bozulduğu, obstrüksiyona sekonder üreter dilatasyonun aşırı artışı durumlarında cerrahiye ihtiyaç duyulabildiği düşünülmüştür (14). PMGÜ' de başlangıç tedavisi profilaktik antibiyotik tedavisi olmalıdır. Bu tedavi şekli böbrek fonksiyonları bozulmadan PMGÜ' nükendiliğinden gerilemesi için bir fırsattır. Peters ve ark. PMGÜ sebebiyle takip ettikleri çocuk hastaların %10'unda 8 aylıktan önce cerrahi tedavi uyguladıklarını bildirmektedirler. Keating ve ark. cerrahi müdahale için tamamıyla böbrek fonksiyonlarının önemli olduğunu ve çocuk hastaların %87' sini konservatif takip ettiklerini bildirmektedirler. Dixon ve ark. Terminal üreterdeki embriyolojik malformasyonun kendiliğinden gerilemediğini ve obstrüktif MGÜ olup erken dönemde cerrahi gerektiğini bildirmişlerdir (1). Önerilen cerrahi yöntemler 1 yaş üzerinde obstrüktif MGÜ'lerde; tapering ve üreteral reimplantasyondur. Fakat bu yapılan cerrahi müdahale 2 yaş altındaki çocuklarda zor olabilir. Büyük, dilate üreterin 1 yaş altındaki küçük bir mesaneye reimplantasyonu zordur. Geçici çift 'j' kateter, endoskopik balon dilatasyon, endoüreterotomi, kutanöz üreterostomi PMGÜ hastalarına alternatif tedavi olarak yapılabilir (15). Bu yüzden 1 yaş altındaki hastalarımızda Mollard ve ark. , PMGÜ' de konservatif tedavinin 12-18 ayı geçmemesi gerektiğini çünkü; bu süreyi aşan şekilde tedavinin böbrek fonksiyonlarını bozabileceğini söylemektedirler (16). Özellikle hidronefrozdaki değişikliği daha yakından gösteren RPC ve üreter çapı değişiklikleri göz önüne alındığında, bu çalışmadaki PMGÜ tanılı bebeklerde 9 ay-2 yaş arasında ameliyat başarısı %100 olmaktadır. Hidroüreteronefrozun düzeltilmesi ile aynı zamanda renal parenkimin de daha fazla zarar görmesinin engelleneceği, en azından geriye kalan böbreğin korunacağı ve fonksiyonların az da olsa bir miktar düzeleceği anlaşılmaktadır. Özellikle parenkim kalınlığı kriter olarak alındığında ise, 2 yaş üstünde ameliyat edilen grubun başarısı belirgin olarak öne çıkmaktadır. Bu iki parametre birlikte değerlendirildiğinde; PMGÜ tanısı konulmuş pediatrik hastalarda, ameliyatın 9 ay-2 yaş arasında yapılması hem hidroüreteronefrozun düzeltilmesi, hem de parenkimal hasarın önlenmesi açısından önerilecek yaklaşımdır. Dokuz aylıktan büyük hastalarda parenkimin korunmasına, ameliyat etkisi daha yüksek olarak görüldüğünden, eğer incelemeler neticesinde PMGÜ tanısı konulmuş ve takipte RPC, üreter çapı ile parenkim kalınlığı takibinde düzelme eğilimi görülüyorsa, gecikilmeden cerrahi girişim kararı verilmelidir. Parenkim hasarı geri dönüşsüz hale geldikten sonra yapılacak ameliyatın, hidroüreteronefroz düzeltici etkisi görülse bile, böbrek fonksiyonlarını geri getirmeyeceği aşikardır.

Belki de yaşamın ilk dönemlerinde, böbrekte rejenerasyon kabiliyetine sahip kök hücre benzeri hücreler ya da bir anlamda yedekte bekletilen renal parenkim hücreleri tarafından, olumsuz şartların ortadan kalkması ile bir onarım ve yenilenme süreci başlatılmaktadır. Ya da halen zarar görmemiş ama tam olarak faaliyete geçmemiş olan

nefronlar, uygun şartlar olduğunda fonksiyonel olabilmektedir. Böbrek matürasyonunun yenidoğanda henüz tamamlanmamış olduğunu, tüm nefronların tam olarak fonksiyonel halde olmadıklarını; yüksek oranda kendiliğinden düzelme görülmesi nedeniyle konservatif izlemde yana olanlar da, erken ameliyat taraftarları da kabul etmektedir.

ÜVB obstrüksiyonlarının cerrahi yönünü irdeleyen geçmiş çalışmaların 2 zayıf yönü bulunmaktadır: (1) Nonobstrüktif dilatasyonları obstrüktif dilatasyondan ayıran homojen ve güvenilir bir yöntemin olmaması, (2) Dilatasyonlar veya obstrüksiyonların düzeltilmesinden sonra oluşacak renal düzelmenin derecesini bildirememeleridir. Ek olarak yenidoğandaki üriner sistem dilatasyonlarının cerrahi düzeltilmelerinden elde edilen bilgiler çelişkilidir. Gerçekten obstrüksiyona uğramış böbreklerin bu cerrahiden fayda görmeleri dışında, normal gelişim sonucunda artan glomerüller ve tübüler fonksiyonlardan dolayı tıkanıklığa maruz kalmayan ameliyat öncesi dilatasyonlu böbreklerin de bu ameliyattan yarar gördükleri söylenebilir (17-20). Bu çalışmadan elde edilen bulgulara bakıldığında, BBF' de ve hidroüreteronefrozda ameliyat sonrası düzelme, ameliyat yaşı ile ilgili görünmektedir. Özellikle 9 aydan sonra ameliyat edilenlerde, BBF' de ve hidroüreteronefrozda düzelme olduğu tespit edilmiştir. İlk dokuz ayda ameliyat edilenlerde başarısızlığın sebebinin mesanenin hacmi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada, PMGÜ olgularında tüm yaş grupları birbiri ile karşılaştırıldığında; NSE (nöron spesifik enolaz) içeren sinir pleksusu sayısının 2 yaş üzerinde diğer yaş gruplarına göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak, üreterde sinir pleksuslarında azalma ile düz kaslara ulaşan "pacemaker" aktivitesinin bozulduğu ve üreter peristaltizminin bundan olumsuz yönde etkilendiği düşünülebilir. Daha önceki yayınlarda saptanan ve çalışmamızda da gösterilmiş olan kollajen birikimi obstrüksiyona sebep olan bir diğer faktör olabilir.

PMGÜ olgularında "pacemaker" aktivitesi ve sinir lifi dağılımında yetersizlik olduğu çalışmamızda da açık olarak gösterilmiştir. Ancak, PMGÜ etyopatogenezinde ganglion hücre ve sinir pleksuslarının rolünün daha net olarak açıklanabilmesi için düz kaslarla ve kollajen varlığı ile etkileşimlerinin ortaya konulabilmesi gerektiği düşünülebilir. Obstrüksiyonu henüz böbreğe zarar vermeden, kesin biçimde ortaya koyacak bir görüntüleme yöntemi ya da testin bulunması ise hidronefrozların takip ve tedavisinde dönüm noktası olacaktır.

Sonuç

Bu çalışmadan elde edilen bulgulara bakıldığında, BBF' de ve hidroüreteronefrozda ameliyat sonrası düzelme, ameliyat yaşı ile ilgili görünmektedir. Özellikle 9 aydan sonra ameliyat edilenlerde, BBF' de ve hidroüreteronefrozda düzelme olduğu tespit edilmiştir. İlk dokuz ayda ameliyat edilenlerde başarısızlığın sebebinin mesanenin hacmi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada, PMGÜ olgularında tüm yaş grupları birbiri ile karşılaştırıldığında; NSE içeren sinir pleksusu sayısının 2 yaş üzerinde diğer yaş gruplarına göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak, üreterde sinir pleksuslarında azalma ile düz kaslara ulaşan "pacemaker" aktivitesinin bozulduğu ve üreter peristaltizminin bundan olumsuz yönde etkilendiği düşünülebilir. Daha önceki yayınlarda saptanan ve çalışmamızda da gösterilmiş olan kollajen birikimi obstrüksiyona sebep olan bir diğer faktör olabilir.

Kaynaklar

1. Akdağ A, Ozalkaya E, Erdogan E, Oren A, Kaya M. Early intervention in a newborn with primary obstructive megaureter. *Ped Urol Case Rep*;2014;1(4):8-15
2. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al. Ureteral structure and ultrastructure. Part 1. The normal human ureter. *J Urol* 1976;116:718-720.
3. Mc Laughlin AP, Pfister RC, Leadbetter WF, et al. The pathophysiology of primary megaloureter. *J Urol* 1973;109:805-811.
4. Dixon JS, Jen PYP, Yeung CK, et al. The vesicoureteric junction in three cases of primary obstructive megaureter associated with ectopic ureteric insertion. *Br J Urol* 1998;81:580-584.
5. Nicotina PA, Romeo C, Arena F, et al. Segmental up regulation of transforming growth factor-B in the pathogenesis of primary megaureter. An immunocytochemical study. *Br J Urol* 1997;80:946-949.
6. Diebel LN, Schein M, Wittmann MH, et al. Identification of the cells underlying pacemaker activity. *J Urol*;1998;11:1859-1916.
7. Oswald J, Schwenther C, Brenner E, et al: Extracellular matrix degradation and reduce nerve supply in refluxing ureteral endings. *J Urol* 2004;172:1099-1102.
8. Allen TD. Congenital ureteral strictures. *J Urol* 1970;104:196-199
9. Solari V, Piotrowska AP, Puri P et al. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2003;170:2420.
10. Meyer JS, Lebowitz RL. Primary megaureter in infants and children: A review. *Urol Radiol* 1992;14:296-305.
11. Notley RG. Electron microscopy of the primary obstructive megaureter. *Br J Med* 1972;44:229-234.
12. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al. Ureteral structure and ultrastructure. Part 3. The congenitally dilated ureter (megaureter). *J Urol* 1977;117:24-27.
13. Smith ED, Cussen LJ, Glenn J, et al. Report of working party to establish an international nomenclature for the large ureter. *J Urol* 1977;13:3-8
14. Farrugia MK, Hitchcock R, Radford A, Burki T, Robb A, Murphy F; British Association of Paediatric Urologists. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the primary obstructive megaureter. *J Pediatr Urol*. 2014;10:26-33
15. Shokeir AA, Nijman RC. Primary megaureter: current diagnosis and treatment. *BJU Int*.2000;86:861-68.
16. Mollard P, Foray P, De Godey GL, et al. Management of primary obstructive megaureter without reflux in neonates. *Eur Urol* 1993;14:505-510.
17. Koff SA, Campbell K. Nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis. *J Urol* 1992;148:525
18. King LR, Coughlin PWF, Bloch EC, et al. The case for immediate pyeloplasty in the neonate junction obstruction. *J Urol* 1984;132: 725-727.
19. Peters CA, Mandell J, Lebowitz RL, et al. Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment. *J Urol* 1989;142: 641-645.
20. Keating MA. A different perspective of the perinatal primary megaureter. In: Kramer SA (ed), *Problems in Urology*. JB Lippincott, Philadelphia, 1990:583-585