

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**SIÇAN FETÜSLERİNDE DENEYSEL  
MİYELOMENİNGOSEL MODELİNDE GELİŞEN  
NÖROJENİK MESANEDE İNTERSTİSYEL CAJAL  
HÜCRELERİNİN DAĞILIMI**

**UZMANLIK TEZİ**

**ALİ TEKİN**

**İZMİR-2009**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**SIÇAN FETÜSLERİNDE DENEYSEL  
MİYELOMENİNGOSEL MODELİNDE GELİŞEN  
NÖROJENİK MESANEDE İNTERSTİSYEL CAJAL  
HÜCRELERİNİN DAĞILIMI**

UZMANLIK TEZİ

ALİ TEKİN

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Gülce HAKGÜDER

## **TEŐEKKÜR**

Bu tez Doç. Dr. Gölce Hakgüder'in danıőmanlıęında hazırlanmıőtır.

Bu tezin hazırlanmasında bana yardımcı olan hocalarım

Prof. Dr. M. Feza Akgür,

Prof. Dr. Mustafa Olguner,

Doç. Dr. Oęuz Ateő,

Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Erdener Özer ile Dr. Zehra Demir'e

Laboratuar Hayvanları Ana Bilim Dalı'ndan Biyolog Efsun Kolatan'a

Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma ve aileme teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	1
2. İNGİLİZCE ÖZET .....	4
3. GİRİŞ VE AMAÇ .....	6
4. GENEL BİLGİLER .....	8
5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
6. BULGULAR .....	25
7. TARTIŞMA .....	31
8. SONUÇ .....	34
9. KAYNAKLAR.....	35

## **ÖZET**

# **SIÇAN FETÜSLERİNDE DENEYSEL MİYELOMENİNGOSEL MODELİNDE GELİŞEN NÖROJENİK MESANEDE İNTERSTİSYEL CAJAL HÜCRELERİNİN DAĞILIMI**

**Ali Tekin**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Ana Bilim Dalı, İzmir**

**Giriş ve Amaç:** Miyelomeningosel; santral ve periferik sinir sisteminde sekel yaratan, ölümcül olmayan bir nöral tüp defektidir. İki bin çocukta bir görülür. Çocuklarda nörojenik mesane bozukluğunun en sık nedenidir. Nörojenik mesane bozukluğu her ne kadar temelde mesane innervasyonu ile ilgili olsa bile mesanede düz kas ve nöral hücrelerde değişiklikler görülmektedir.

İnterstisyel Cajal hücreleri (İCH), ilk olarak gastrointestinal sistemde tanımlanmış, peristaltik dalgalar için elektrik aktivite oluşturan “pacemaker” hücrelerdir. İnterstisyel Cajal hücrelerinin düz kaslarla ortak öncüllerden meydana geldiği savunulmaktadır.

Yakın zamanda kobay mesanesinde, C-kit pozitif İCH bulunduğu gösterilmiştir. Megacistis mikrokolon intestinal hipoperistaltizm sendromlu hastaların mesanelerinde de İCH'nin normal mesaneyle kıyaslandığında sayıca az olduğu bildirilmiştir. Nörojenik mesanelerde İCH yerleşimi ve sayısını gösteren bir araştırma yapılmamıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Onuncu embriyolojik günde (E 10) eter anestezisi altında, all-trans retinoik asit enteral yoldan gebe sıçanlara verildi. Miyelomeningoselli fetüsler elde edildi. Sham grubuna yalnızca zeytinyağı verildi. Kontrol grubuna alınacak fetüslerin annelerine gestasyonel dönemde ilaç verilmedi. Yirmi ikinci embriyolojik günde (E22) gebe sıçanlar isofluran anestezisi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Fetüsler sezaryen seksiyoyla dışarı alındı. Fetüslerin miyelomeningosel olduğu sırtlarındaki miyelomeningosel kesesi görülerek anlaşıldı. Bu yöntem miyelomeningosel ve sham grubundan 7 fetüs, kontrol grubundan 5 fetüs elde edilinceye kadar devam edildi. Fetal mesane eksize edildi. Fetal sıçan mesaneleri %4 paraformaldehit ile tespit edildi. İmmünohistokimyasal yöntemle İCH varlığı araştırıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmada normal sıçan fetüs mesanelerinde, miyelomeningosele bağlı gelişen nörojenik mesanede ve zeytinyağı almış gebe sıçanlardan alınan fetüs mesanelerinde immünohistokimyasal yöntemle İCH'nin bulunduğunu gösterildi. Bu hücreler gastrointestinal sistemde ve mesanede daha önce tarif edilenler ile karşılaştırıldığında aynı morfolojik özelliklere sahipti. Üç grup karşılaştırıldığında miyelomeningoselli fetüslerin mesanelerinde İCH yoğunluğu, kontrol ve sham grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Miyelomeningosele bağlı gelişen nörojenik mesanede İCH yoğunluğunun azalması mesane disfonksiyonu ile ilişkilendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Miyelomeningosel, nörojenik mesane bozukluğu, interstisyel  
Cajal hücreleri, C-kit

## **ABSTRACT**

### **ALTERED EXPRESSION OF INTERSTITIAL CELLS OF CAJAL IN NEUROPATHIC BLADDER DUE TO EXPERIMENTAL MYELOMENINGOCELE MODEL OF RAT FETUSES**

**Ali Tekin**

**Department of Pediatric Surgery, Dokuz Eylül University, School of Medicine,  
İzmir, Turkey**

**Introduction and aim:** Myelomeningocele is a non-lethal neural tube defect that affects central and peripheral nervous system. Prevalence of myelomeningocele is one case per 2000 live births. It is the most common reason of neurogenic bladder dysfunction in children. Although neurogenic bladder dysfunction is related with bladder innervation, there are some changes seen in smooth muscle and neural cells of the bladder.

Interstitial cells of Cajal (ICC) are pacemaker cells found in human peristaltic organs which were first described in the gastrointestinal tract. It is advocated that ICC are originating from the precursors of the smooth muscle cells.

Recently C-kit positive ICC has been shown in guinea pig bladder. Interstitial cells of Cajal had been shown decreased in the bladder of megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome patients when compared with normal human bladders. There is no data in the literature about the number and localization of ICC in neurogenic bladder.

**Material and method:** Dams were gavaged with all-trans retinoic acid at embryologic day 10 (E 10). This method induced myelomeningocele defect in the offspring. Sham group animals were fed olive oil. Control dams didn't take any medication. Fetuses were collected at embryologic day 22 (E22). Pregnant rats anesthetized by ether and euthanized by cervical dislocation. Fetuses were delivered by cesarean section. Myelomeningocele have been defined by observing the myelomeningocele sac at the back of the fetuses. Seven fetuses collected in myelomeningocele and sham groups each and 5 fetuses in control group. Fetal bladders were excised and fixed with 4% paraformaldehyde. Interstitial Cajal cells were evaluated by immunohistochemistry.

**Results:** Interstitial Cajal cells were found in the entire group. These cells have the same morphological characteristics which had described earlier in gastrointestinal system and the bladder. The density of the ICC in the myelomeningocele group was found significantly less when compared with the other groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The bladder dysfunction might be related to the lesser density of the ICC in the neurogenic bladder due to myelomeningocele.

**Key Words:** Myelomeningocele, neurogenic bladder dysfunction, interstitial cells of Cajal, C-kit

## GİRİŞ/AMAÇ

İnterstisyel Cajal hücreleri (İCH), ilk olarak gastrointestinal sistemde tanımlanmış, peristaltik dalgalar için elektrik aktivite oluşturan “pacemaker” hücrelerdir. Barsak duvarında myenterik pleksusta, sirküler kas tabakası içinde, kas lifleri arasında yer alırlar. İCH'nin C-kit reseptör aktivitelerinin olduğunun bulunması, işlevi ile ilgili gelişmeleri hızlandırmıştır (1).

Yakın zamanda kobay mesanesinde, C-kit pozitif İCH bulunduğu gösterilmiştir. Megacistis mikrokolon intestinal hipoperistaltizm sendromlu (MMİHS) hastaların mesanelerinde de İCH'nin normal mesaneyle kıyaslandığında sayıca az olduğu bildirilmiştir (2,3). Nörojenik mesanelerde İCH yerleşimi ve sayısını gösteren bir araştırma yapılmamıştır.

Mesane duyu sinirleri sakral pleksustan ( S2-S4 ), sempatik uyarı ise T10-L1,2 düzeyinden alır. Nörojenik mesane; mesanenin nörojenik uyarısında bozulmaya bağlı olarak, fonksiyonlarında bozulma gerçekleşmesi olarak tanımlanır. Miyelomeningosel, gergin kord sendromu, sakral agenezi, kaudal regresyon sendromu gibi konjenital nedenler veya nörolojik yaralanmalara bağlı akkiz nedenlerle gelişebilir.

Miyelomeningosel; santral ve periferik sinir sisteminde sekel yaratan, ölümcül olmayan nöral tüp defektidir. 2000 çocukta 1 görülür. Açık vertebral aralıktan spinal kord ve meninkslerin protrüde olması ile karakterizedir. Bu durum parapleji, iskelet deformiteleri, nörojenik mesane ve barsak disfonksiyonu ve Arnold-Chiari II malformasyonuna bağlı hidrosefali gibi ömür boyu süren rahatsızlıklara neden olur. Mesane nöropatisi; atonik zayıf boşalan mesane, kompliansı olmayan hiperrefleksif mesane, detrüör sfinkter dissinerjisi (DSD) şeklinde gözlenir ve tüm bunların sonucu olarak üriner inkontinans, hidronefroz, piyelonefrit ve renal fonksiyon kaybı gelişir (4).

Nitrik oksit (NO) mesanenin dolum aşamasında gevşemeyi sağlayan önemli bir mediatördür. (5)

Hiperrefleksif detrüsrörlü nörojen mesane bozukluğu olan hastalarda NO sentazın arttığı tespit edilmiştir. (6) Nörojen mesane bozukluğunda NO düzeyinin artmasına rağmen mesanede gevşeme yanıtı olmaması, NO'e bağlı gevşeme yanıtı oluşturan hücrelerde sayı ya da yapıca farklılık olduğunu düşündürmektedir. Nitrik oksit, İCH'nin aktivitesini artırmaktadır (7). Tüm bu nedenlerle ve İCH'nin mesane duvarındaki yerleşimleri, nöral ve düz kas hücreleri ile yakın ilişki içinde olmaları nedeniyle, mesane kasının gevşemesinde rolleri olduğunu düşündürmektedir (2). Nörojenik mesane bozukluğu her ne kadar temelde mesane innervasyonu ile ilgili olsa bile mesanede düz kas ve nöral hücrelerde değişiklikler yaratmaktadır. Bu değişiklikler başlıca nöral hücrelerin kaybı, kas lifleri sayısının ve boyutlarının azalması, kas liflerinin arasında aralığı artıracak şekilde bağ dokusu birikimidir (4).

C-kit aktivitesinin bloke edildiği durumlarda İCH sayısında azalma olduğu, blokajın ortadan kalktığında da hücrelerin tekrar eski haline döndüğu gösterilmiştir (1). Bu durum İCH'nin çevresel etkenlerle sayı ve yapı olarak değişebileceğinin göstergesidir.

Bu çalışmada, miyelomeningosele ikincil gelişen nörojen mesanede, İCH sayı ve morfolojisinde oluşacak değişikliklerin gösterilmesi planlanmıştır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **Miyelodisplazi ve Nörojenik Mesane:**

#### **A) İşemenin anatomi ve fizyolojisi:**

Mesanenin iki fonksiyonu mevcuttur. Bunlar idrarın depolanması ve boşaltılmasıdır. İdrarın depolanması için iyi bir mesane kompliansı ve işlevsel bir sfinkter gerekir. İşeme eksternal sfinkter ve mesane arasındaki koordinasyona bağlıdır.

İşeme yüksek beyin merkezlerince kontrol edilen spinal reflekslerin işlevine dayanır. Üç grup periferik sinir bu işlemde etkilidir. Bunlar sakral parasempatik, torakolomber sempatik, sakral somatik sinirlerdir. Mesane, üretra ve sfinkterlerin aferent sinir lifleri talamusa girer, paryetal serebral kortekse ileti taşır. Sempatik sinirler işemede rol oynamaz. Detrüsörün kasılması parasempatik uyarıya ikincil olarak gelişir bu da mesanenin kasılmasına neden olur. Mesanenin duyu lifleri pelvik sinirler ve sakral pleksus boyunca medulla spinalise girer. Pudental sinir medulla spinalisin ilk iki sakral segmentinden çıkar ve eksternal sfinkteri innerve eder. Torakolomber bölgeden (T10-L12) ayrılan sempatik sinir lifleri mesanenin gevşemesine neden olur. Mesane dolu hale geldiğinde gerginlik refleksinin sonucu olarak işeme kasılmaları artar ancak normal durumda bu kasılmalar inhibe edilebilir. İşemenin ilk fazı olarak üretral gevşeme gerçekleşir (8). Mesanenin kasılması ile birlikte işeme gerçekleşir.

Kasılmaların sıklığı ve şiddetinin artması yaklaşık bir dakika sürer ve sonrasında mesane kasları bazal tonusuna dönerler. Mesane boşalana kadar bu döngü devam eder.

Nörojenik mesane bozukluğunda mesanenin anormal fonksiyonu nörolojik hasarın tipi ve seviyesine bağlıdır. Çocuklarda nörojenik mesane bozukluğunun en sık nedeni medulla spinalisin doğumsal anomalileridir. Sıklıkla inhibe edilemeyen

kasılmalar, detrüör ve pelvik kasların uyumsuz çalışması, düşük komplianslı mesane, üretranın yetersiz kapanması veya hiperrefleksi görülür.

### **B) Spinal disrafizm:**

Nöral tüp defektleri hamileliğin ilk üç haftası boyunca gelişen medulla spinalis ve beynin malformasyonlarıdır. Disrafik defektler olarak adlandırılırlar (9). Sırtta orta hatta ciltten vertebral korpusa kadar olan anormallikleri içerir. Bin canlı doğumda bir görülürler. Hastaların %20'sine eşlik eden doğumsal anomaliler mevcuttur.

#### **1- Miyelodisplazi:**

Spina bifida (SB) distrafik bir defektir. Miyelomeningosel, meningosel ve spina bifida okülta (SBO) en yaygın görülen tipleridir.

Miyelomeningosel spinal kanal ve kılıfının malforme vertebral gövdeden protrüde olması durumudur. Meningoselde medulla spinalis normaldir ancak meningeal kese protüde olur. Kese beyin omurilik sıvısı içerir. Spina bifida okülta bunlar arasında en az hasar verendir. Spina bifida okülta da bir veya daha fazla malforme vertebral korpus cilt ile kapatılmıştır. Lipomeningosel ve diastomatomiyele de SBO olarak değerlendirilir. Lezyonu örten cilt üzerinde hemanjiom, ben veya kıl kümeleri görülebilir (10).

Miyelomeningoselli çocuklarda sıklıkla Arnold-Chiari tip 2 malformasyonu olarak adlandırılan serebellar tonsillerin foramen magnumdan fıtıklaşması durumu görülür. Buna bağlı olarak beyin omurilik sıvısının subaraknoid aralığa geçişi engellenir ve gestasyonun geç döneminde ya da spinal defektin kapatılmasının ardından hidrocefali gelişir (11). Arnold-Chiari malformasyonlu infantlarda yutma güçlüğü, respiratuar stridor, zayıf ağlama veya apne görülür. Cerrahi olarak ventriküloperitoneal şant ve laminektomi ile posterior fossa dekompresyonu uygulanabilir. Bu çocuklarda aynı zamanda beynin orta hat gelişim kusuruna bağlı olarak emosyonel ve davranışsal problemler ve zeka geriliği görülebilir (12).

Miyelomeningoselde görülen nörolojik defisit derecesi lezyonun seviyesi ile ilişkilidir ancak lezyon seviyesi mesanenin davranışının tipini belirlemez. İkinci sakral vertebranın altındaki lezyonlar genellikle ortopedik problemlere neden olmazlar. Bu seviye ya da daha yukarıdaki sakral spinal defektler anal sfinkter sorunları ve nörojenik mesane bozukluğunu da içeren ortopedik ve nörolojik sorunlara yol açarlar. Sakral refleks fonksiyonununun daha yüksek seviyelerdeki lezyonlar detrüsör sfinkter uyumsuzluğuna yol açar.

Detrüsör sfinkter dissinerjili hastalarda mesane kasılması boyunca veya mesane içi basıncı yüksek iken sfinkter aktivitesi görülür. İşeme sırasında idrarın serbest akışı bu şekilde engellenir. Üst üriner sistem hasar riski %16-39 arasındadır (13). Bu hastalardaki vezikoureteral reflü (VÜR), tekrarlayan piyelonefrit ve yüksek detrüsör basıncı böbrek hasarına neden olur.

Miyelomeningoselin prenatal taramasında ilk trimesterde alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinin ölçümü kullanılır. Yüksek AFP düzeyi varlığında amniosentez ve fetal ultrasonografi (US) yapılır. Prenatal tanı konulduğunda aile ile fetal cerrahi ya da doğumun üçüncül bir merkezde sezeryan ile yapılması açısından konuşulmalıdır.

Fetal cerrahi yapılan olguların ürodinamik bulguları Holmes ve ark. tarafından değerlendirilmiş ve postnatal ameliyat edilen olgularla benzer bulunmuştur (14). Bununla birlikte bu hastalarda prematürite riskinin arttığı bulunmuştur. Ancak uzun dönemde ürolojik sistemin durumunu inceleyen randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Amniotik sıvının ekstrakorporeal kalan yapılarda hasara neden olduğu ilk olarak gastroşizisli fetüslerde gösterilmiştir (15). Koyun fetüsleri ile yapılan çalışmalarda nöral defektin fetal dönemde kapatılmasının kord displazisini azalttığı, kordun amniyotik sıvı ve travmaya maruz kalmadığı için fonksiyonunun korunduğunu göstermiştir (16). Erken kapatmanın Arnold Chiari malformasyonunu engellediği ve buna bağlı olarak hidrosefali gelişimini önleyebileceği gösterilmiştir (16). Olutoye ve Adzick miyelomeningoselli fetüslerin defektlerinin 24. gestasyonel

haftada kapatılması ile demiyelinize olan nöral yapıların üçüncü trimesterde rejenere olmasını sağlayabileceğini göstermişlerdir.

Miyelomeningosel tedavisinin anahtarı konsepsiyon öncesi ve hamileliğin ilk trimesteri boyunca annenin folik asit alımıdır. Hamilelik sırasında anne adaylarına 400 mcg/gün folik asit alımı önerilmektedir.

## **2- Gergin kord sendromu:**

Normal relakse medulla spinalis çocuğun hareket ettiği durumlarda uzar. Spinal disrafizmin değişik varyasyonlarında medulla spinalisin kaudal ya da kranial tarafındaki lipom ya da skar dokusu gibi yapılar tarafından hareketsiz bırakılması gergin kord sendromuna neden olur. En sık lipomeningosel nedeni ile gelişir. Lumbosakral kutanöz hemanjiomlar, dermal sinus hipertrikozu, subkutanöz lipom ve cilt kabartıları gibi cilt bulguları eşlik edebilir. Gergin kord sendromlu hastaların %75'inde radiküler ağrı, güç kaybı, asimetrik hiporefleksi, spastisite, duyuşal değişiklikler, mesane ve anal sfinkter disfonksiyonu gibi nörolojik değişiklikler görülür. Gergin kord sendromunda idrar, gaita inkontinansı ya da hiperrefleksif nörojenik mesane bozukluğu görülebilir (17).

Cerrahi işlemin zamanlaması asemptomatik hastada tartışmaya açıktır. Buna rağmen çoğu klinikte nörolojik hasarı engellemek için erken tedavi önerilmektedir.

Gergin kord sendromu spinal disrafizmin cerrahi kapatılması sonrası gelişen skara ikincil olarak da gelişebilir. Spina bifidalı yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda ürodinamik bulguların normal olabileceği saptanmıştır (18). Gergin kord sendromuna bağlı olarak ürodinamik bulgularda bozulma altı yaşına kadar %32'ye çıkmaktadır. Gergin kord cerrahi sonrası haftalar içerisinde ya da yıllar içerisinde büyüme sırasında ortaya çıkabilir. İskemik değişiklikler ve gerginliğe bağlı olarak mesane ve barsak fonksiyonlarında değişiklik ortaya çıkar. Gergin kordun cerrahi tedavisi her zaman üriner sistem semptomlarını geriletmez hatta kötüleştirebilir ya da yeni sorunlar ortaya çıkarılabilir.

### 3- Sakral agenezi ve kaudal regresyon sendromu:

Sakral agenezi, sakrumun tamamının ya da S2-S5 arasında bir segmentin doğumsal yokluğudur. Anorektal malformasyon, presakral kitle, hemisakrumun birlikteliği “Currarino triadı” olarak adlandırılır. Kaudal regresyon medulla spinalisin erken sonlanmasıdır (19-21). Diyabetik annelerin bebeklerinde sakral agenezi ve kaudal regresyon sendromu gelişme riski 250 kat artmıştır. Bu hastalarda üriner sistem problemleri sıklıkla yaşanmaktadır. Bu çocuklarda yalnızca koksiksin ve/veya son iki sakral segmentin gelişmemesi görülebilir. Sakral agenezi SB'nın aksine sıklıkla lokalize nörolojik defisit oluşturur. Nörolojik hasar ilerleyici ise ileri tetkik ile ek anomali aranmalıdır (21,22).

#### C) Üriner sistemin değerlendirilmesi:

Nörojenik mesane sorunu olabilecek hastalarda doğumdan hemen sonra böbrek ve mesanenin ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilir. Ultrasonografi ilk yıl her üç ayda bir tekrarlanmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), hidronefroz ve inkontinans varlığında daha sık US kontrolü gerekebilir.

Üst üriner sistem hasarına neden olabilecek mesaneyi tanımlamak için ilk ürodinami yenidoğan döneminde yapılmalıdır. Sonraki ürodinamik çalışmalar hastanın tedavisine rehberlik eder. Ürodinamik anormalliği olan miyelodisplazili hastalarda yakın takip gerekir. Yenidoğanlarda yaklaşık %6,5-12 ürodinamik anormallik saptanır (18,23,24).

Bazı kliniklerde seri US değerlendirme yanında 1-2 aylık infantlara ürodinami yapılmaktadır. Ürodinamik çalışma, perineal bölgenin nörolojik değerlendirilmesi, sistometri, pelvik kasların elektromiyografi (EMG) ile değerlendirmesini içerir. Miyelomeningoselli çocukların ürodinamik bulguları; inhibe edilemeyen mesane kasılmaları, mesane arefleksisi, düşük mesane kompliyansı ve detrüör-sfinkter dissinerjisidir.

Ürodinamik inceleme için 2 lümenli sistometri kateteri transüretal olarak mesaneye yerleştirilir. Kateter içerisinden mesaneye dakikada beklenen mesane hacminin %10'u kadar hacimde serum fizyolojik infüze edilir. Diğer basınç ölçen balon kateter rektuma yerleştirilir. Vezikal basınç ve rektal basınç ölçülerek detrüör basıncı hesaplanır. Dolum aşamasında detrüör basıncı ile eş zamanlı olarak eksternal üretral sfinkterin EMG aktivitesi monitörize edilir. Ürodinamik olarak mesane kapasitesi, kompliyansı, detrüör kasılması, maksimum mesane kapasitesi ve kaçırma basıncı parametrelerine bakılır. Mesane kasılması sırasında EMG aktivitesinin artması veya mesane hacmi ve mesane içi basınç arttıkça EMG aktivitesinin artması DSD'nin göstergeleridir.

Sağlıklı bir mesanede mesane dolu iken mesane içi basınç 40 cm H<sub>2</sub>O'nun altındadır. Kaçırma basıncının bu değerin üstünde olması üst üriner sistem hasarı açısından tehlikelidir (25).

Bu hastalarda amaç hastayı üst üriner sistem hasarından korumak ve kontinansı sağlamaktır. Antikolinerjik ajanlar, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ve cerrahi müdahaleler bu amaçla kullanılır. İnkontinans, hiperrrefleksif, düşük kapasiteli ve düşük komplianslı mesanelerde taşma, nörolojik soruna bağlı sfinkter yetersizliğinde idrarı tutamama sonucunda ortaya çıkar (26).

Vezikoüretal reflü varlığını değerlendirmek için voiding sistoüretrografi kullanılır.

## **D) Tedavi**

### **1- Üriner inkontinans ve yüksek basınçlı mesanenin tedavisi:**

#### **a) Temiz Aralıklı Kateterizasyon:**

Temiz aralıklı kateterizasyon nörojenik mesane tedavisinde uzun dönem kullanılabilen güvenli ve uygun bir yöntemdir. Amaç mesaneyi düşük basınçlı olarak tutmaktır. Kendinden jelli hidrofilik kateterler bu amaçla sıkça

kullanılmaktadır (27). Hastanın mesane hacmine göre günlük TAK sıklığı düzenlenir. Düz bir satıha yatar pozisyon kateterizasyon için en uygun pozisyonudur. Tekerlekli sandalyede ya da tuvalette üretral kateterizasyon güçtür (27-29).

İnkontinansa, retansiyona ve mesane hipertonusuna bağlı olarak idrarın durağanlaşması nörojenik mesanede sık görülen bir durumdur. Durağan olan idrar tekrarlayan İYE ve dolayısı ile böbrek hasarına neden olur. Nörojenik mesane bozukluğunda TAK durağan “rezidü” idrarı da boşaltarak İYE’nun önlenmesine yardımcı olur.

#### **b) Farmakolojik yaklaşım:**

Nörojenik mesaneli hastalara üst üriner sistemi korumak ve kontinansı sağlamak amacıyla ilaç desteği de verilir. Oksibutinin gibi antikolinerjikler ve tolteradin gibi trisiklik antidepresanlar inhibe edilemeyen mesane kasılmalarını azaltıp detrusör tonusunu düşürerek mesane kapasitesini artırır. Antikolinerjik ajanlar kolinerjik reseptörler üzerinden mesane düz kas kasılmasını engelleyerek mesane kapasitesini artırır. Antikolinerjik ilaçlar oral olarak uygulanır. Ağız kuruluğu, kabızlık, halsizlik ve kognitif disfonksiyon gibi yan etkileri olabilir. Yan etkileri nedeniyle bu ilaçlara hasta uyumu sorunları yaşanabilir. Bu nedenle TAK yapan hastalarda oksibutininin intravezikal olarak kullanılabilmesi de gösterilmiştir. Mesane sfinkteri yetmezliğinde efedrin gibi mesane boynundaki alfa reseptörlerini stimüle eden ajanlar da kullanılabilir (26,30).

#### **c) Ameliyat ile tedavi:**

Cerrahi tedavi yöntemleri yeterli hacimli, düşük basınçlı, uygun çıkış dirençli kontinan mesane elde etmek amacıyla geliştirilmiştir. Ameliyat öncesi hasta, mesane kompliansı, mesane çıkış direnci, mesane kapasitesi, üriner sistem anomalileri ve böbrek yetmezliği açısından değerlendirilmelidir (31-33).

## **2- Kaçırma basıncını azaltmaya yönelik ameliyatlar:**

Yüksek intravezikal basınçlı ve üst üriner sistem hasarı gelişme riski olan hastalar TAK ve antikolinergik ajanlarla tedavi edilirler. Ameliyatsız tedavi yöntemleri yeterli gelmediğinde ameliyat düşünülmelidir. Küçük çocuklarda ve infantlarda bu durumda vezikostomi ve eksternal üretral sfinkterin dilatasyonu seçilebilecek cerrahi yöntemlerdir.

### **a) Vezikostomi:**

Kolaylıkla undiversiyon yapılabilen geçici olarak böbrek fonksiyonlarının korunmasında kullanılan bir yöntemdir (34).

### **b) Üretral sfinkter dilatasyonu:**

Mesane basınçlarını düşürmek amaçlı eksternal üretral sfinkterin dilatasyonu yaklaşık dört dekattır kullanılan bir yöntemdir (35).

## **3- Mesane kompliansını ve hacmini artırmaya yönelik ameliyatlar:**

Nörojenik nedenli inkontinans nedenlerinden biri de düşük mesane kompliansı ve mesane hiperrefleksisidir. Elektrostimulasyon ve mesane augmentasyonu mesane kompliansını ve hacmini artırmak için kullanılacak yöntemlerdir.

### **a) Elektrostimulasyon:**

İmplant edilebilen elektrotlar sakral kök stimulasyonu için kullanılır. Bildirilen yararları “urgency” semptomlarını geriletmesi, mesane kapasitesini artırması, mesane augmentasyonu gerekliliğini azaltmasıdır. Tüm vaka serilerinde bu yararların varlığı bildirilmemiştir. Elektrostimulasyon mesane augmentasyonu

yapılan hastalarda, yüksek dereceli VÜR varlığında, komplet medulla spinalis lezyonlarında ve geçmeyen ciddi enfeksiyonlar varlığında kontrendikedir (36-38).

#### **b) Mesane augmentasyonu:**

- **Otoaugmentasyon:**

Snow ve Cartwright mesane augmentasyonunda mide ve barsak yamalarına alternatif olarak mukozanın altında detrüsrün diseksiyonu ve eksizyonu yöntemini geliştirmişlerdir. Oluşan büyük mesane divertikülü mesane kompliansını artırır ve intravezikal basıncını düşürür (39). Mide veya barsak kullanılarak yapılan mesane augmentasyonunda görülen metabolik yan etkiler, mukus salgılanması, kanser gelişimi, taş oluşumu riskleri otoaugmentasyon ile azalır. Mesane kapasitesini artırmadığı için kompliansı düşük, hacmi yeterli mesanelerde uygulanmalıdır. Uzun dönem sonuçları kötüdür ve yüksek oranda enterosistoplasti ile ikincil bir ameliyat gerektirir (40,41).

- **Üreterosistoplasti:**

Masif dilate ureter varlığında ureterin bir kısmı eksize edilip küre şeklinde mesaneye augmented edilir. Bu yöntemle mesane kapasitesi ve kompliansı artar (42). Ancak sınırlı sayıda uygun hastaya uygulanabilir bir yöntemdir. Mide veya barsak kullanılarak yapılan mesane augmentasyonunda görülen metabolik yan etkiler, mukus salgılanması, kanser gelişimi, taş oluşumu riskleri bu yöntemde yoktur (42).

- **Enterosistoplasti:**

Mesane augmentasyonu için en sık ileum, sigmoid kolon, çekum ve mide gibi gastrointestinal sistemin bir parçası kullanılır. Metabolik yan etkilerden dolayı jejunum kullanımından kaçınılır (43). En sık ileum kullanılmaktadır. Enterosistoplastinin komplikasyonları; barsak obstrüksiyonu, taş oluşumu, mukus üretimi, metabolik dengesizlikler, malabsorbsiyon ve mesane tümörü gelişimidir.

#### **4- Yetersiz sfinkter mekanizmasına yönelik ameliyatlar:**

Young-Dees-Leadbetter, Kropp, Pippi-Sale yöntemleri ile mesane boynu uzatılarak çıkış direnci artırılabilir. Benzer amaçla mesane boynu etrafına teflon gibi kitle etkisi yapacak ajanların enjeksiyonu ve yapay üretra sfinkteri kullanılan diğer yöntemlerdir.

#### **5- Alternatif kontinan kanallar:**

Özellikle mesane boynu direncini artıracak cerrahi işlem geçirmiş hastalarda üretral kateterizasyon zorlaşacağı için alternatif kateterize edilebilir kanallar cerrahi olarak oluşturulur. Bu amaçla Mitrofanoff yönteminde olduğu gibi apendiks ve Monti yönteminde olduğu gibi ileum kullanılabilir.

### **İnterstisyel Cajal hücreleri:**

Ramon Cajal 1911 yılında, barsakta kasılmalardan sorumlu sinir hücrelerinin işlevini düzenleyen interstisyel hücreleri tanımlamıştır. Bu hücrelere İnterstisyel Cajal Hücreleri (İCH) adı verilmiştir. İnterstisyel Cajal Hücrelerinin C-kit aktivitesi gösterdiğinin bulunması bu hücrelerin fizyolojisinin anlaşılması için önemli bir adım olmuştur. C-kit tirozin kinaz reseptörlerini kodlayan bir protoonkogendir. Son 15 yıldır yapılan çalışmalarda İCH'nin C-kit aktivitesine ihtiyacı olduğu C-kit aktivitesinin blokajı durumunda İCH'nin gelişiminin bozulduğu görülmüştür (1).

Günümüzde İCH'nin gastrointestinal motilitede önemli olduğu ve eksikliklerinde motilite kusurlarının ortaya çıkabildiği belirlenmiştir (44).

#### **A) Yerleşim:**

İnterstisyel Cajal Hücrelerinin gastrointestinal sistemde özefagustan kolona kadar yerleştiklerini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Üriner sistemde de İCH'nin varlığı gösterilmiştir. İnterstisyel Cajal hücrelerinin kobay mesanesinde detrüör boyunca lamina propria yerleştiği gösterilmiştir (45). Mesane tümörlü hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise insan mesanesinde İCH'nin varlığını göstermiştir (46).

#### **B) İCH Yapısı:**

Yapılan elektromikroskopik çalışmalar göstermiştir ki İCH ovoid, hafif boyanan nükleuslu, ince perinükleer sitoplazmalı hücrelerdir. Çok sayıda kabarcık ve mitokondrilidir. Diğer hücreler ile arasında çok sayıda gap junction bulunur. İnterstisyel Cajal hücrelerinin sinir hücrelerinin genişlemiş yapıları ile komşu olup bu sinirler tarafından innerve edilir. Genellikle bipolar yapıdadırlar.

İnterstisyel Cajal hücreleri embriyolojik olarak düz kas ile aynı mezenkimal başlangıç hücresinden köken aldığı gösterilmiştir (46). Kit reseptörünün bloke

edildiği durumda bu hücrelerin düz kas hücre fenotipine döndüğü görülmüştür (1,47,48).

### **C) Fonksiyon:**

İnterstisyel Cajal hücreleri elektriksel yavaş dalgalar üretmektedir. Bu dalgalar düz kas kontraktilesini tayin ederler ve bu dalgaların yokluğunda peristaltik aktivitede yavaşlama ve inhibisyon görülür. İCH'nin asıl amacı koordineli peristaltizm için ritmik potansiyeller üretmektir. Pacemaker olarak İCH görevlerini düz kaslara düzenli kasılma sağlamaları için sinyal göndererek aynı zamanda sinir uyarılarının düz kaslara iletimi ve modülasyonunu yaparak sağlarlar (49-52). Solari ve ark. Konjenital üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunda İCH'nin azaldığını göstererek üreter peristaltizminde önemli olduklarını kanıtlamışlardır (48). Ortamdaki NO seviyesinin artırılması ile İCH'nde, düz kas hücrelerinin aksine intrasellüler Ca konsantrasyonlarında artma olduğu gösterilmiştir. Bu durum NO seviyesindeki artışın İCH'ni uyardığını göstermektedir.

### **D) İCH ile ilişkilendirilen motilite bozuklukları:**

İnterstisyel Cajal hücrelerinin yokluğu veya sayılarının azlığı ile ilişkilendirilen çok sayıda gastrointestinal sistem motilite bozukluğu tanımlanmıştır. Son yıllarda üriner sistemde İCH'nin varlığının gösterilmesi ile birlikte üriner dismotilite ile birlikte olan rahatsızlıklarla İCH'nin ilişkili olabileceği araştırılmıştır. Konjenital üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, MMİHS bunlardan ilk saptananlardır (3,49).

### **Nörojenik Mesane Bozukluğu İCH İlişkisi:**

Nitrik oksit mesanenin dolum aşamasında gevşemeyi sağlayan önemli bir mediatördür (53). Hiperrefleksif detrüsoörlü nörojenik mesane bozukluğu olan hastalarda NO sentazın arttığı tespit edilmiştir (6). Nitrik oksit, İCH aktivitesini artırmaktadır (7). Nörojen mesane bozukluğunda NO düzeyinin artmasına rağmen

mesanede gevşeme yanıtı olmaması, NO'e bağılı gevşeme yanıtı oluşturan hücrelerde sayı ya da yapıcı farklılık olduğunu düşündürmektedir. Nörojen mesane bozukluğuna neden olan innervasyon kusuru kas ve nöral hücrelerde değişiklikler yaratmaktadır. Bu değişiklikler başlıca nöral hücrelerin kaybı, kas lifleri sayısının ve boyutlarının azalması, kas liflerinin arasında aralığı artıracak şekilde bağ dokusu birikimidir (4). Tüm bu nedenlerle ve İCH'nin mesane duvarındaki yerleşimleri, nöral ve düz kas hücreleri ile embriyolojik olarak yakın ilişki içinde olmaları nedeniyle, mesane kasının özellikle gevşemesinde rolleri olduğunu düşündürmektedir (2).

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma “Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Laboratuvar Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Usul ve İşleyiş Esasları” yönergesine uygun olarak DEÜTF Laboratuvar Hayvanları Araştırma Merkezi’nde yapıldı. Erişkin ağırlıkları 210-300 gr olarak değişen, her biri tek kafese ve 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusuna alınmış, su ve yiyeceğe serbest olarak ulaşabilen, primigravida Wistar cinsi dişi sıçanlar çalışmaya alındı. Çiftleşme için 24 saat boyunca dişi ve erkeğin aynı kafese alınması sonrası yapılan vajinal bakıda tıkaç ve smearda spermatazoa görülmesi embriyonik günün başlangıcı olarak kabul edildi ve E 0 olarak ifade edildi. Onuncu embriyolojik günde (E 10) eter anestezisi altında, all-trans retinoik asit (Vesanoid, Roche, Basel, İsviçre), 60 mg/kg dozunda 2 ml zeytinyağı içinde çözüldü ve gavaj ile enteral yoldan sıçanlara verildi. Yöntem Danzer ve ark. tarafından tarif edildiği şekilde uygulandı (54). Danzer ve ark. yaptıkları çalışmada bu dozla %80 oranında miyelomeningoselli fetüs elde ettiklerini belirtmişlerdir (54). Sham grubuna yalnızca zeytinyağı verildi. Kontrol grubuna alınacak fetüslerin annelerine gestasyonel dönemde ilaç verilmedi. “Smear”da spermatazoa ve vajinal bakıda tıkaç görülmesinden 22 gün sonra (E 22) gebe sıçanlar eter anestezisi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Fetüsler sezaryen seksiyoyla dışarı alındı. Miyelomeningoselli fetüsler, miyelomeningoselsiz fetüsler, sadece zeytinyağı almış sıçanlardan alınan normal fetüsler ve kontrol grubu gebelerden alınan normal fetüsler çalışmaya alındı. Fetüslerin miyelomeningosel olduğu sırtlarındaki miyelomeningosel kesesi görülerek anlaşıldı (resim1-2). Fetal abdomen median laparotomi ile açılarak mesaneye ulaşıldı ve eksize edildi. Fetal sıçan mesaneleri %4 paraformaldehit ile tespit edildi. Çalışmaya her gruptan 7 fetüs, kontrol grubundan 5 fetüs elde edilinceye kadar devam edildi.

Histopatolojik inceleme için paraformaldehit ile tespit edilmiş ve parafine gömülmüş dokulardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı.

C-kit (CD 117) proteinini eksprese eden hücreleri göstermek için immunoperoksidaz boyama yapıldı. Bu amaçla kesitler deparafinize edildikten sonra,

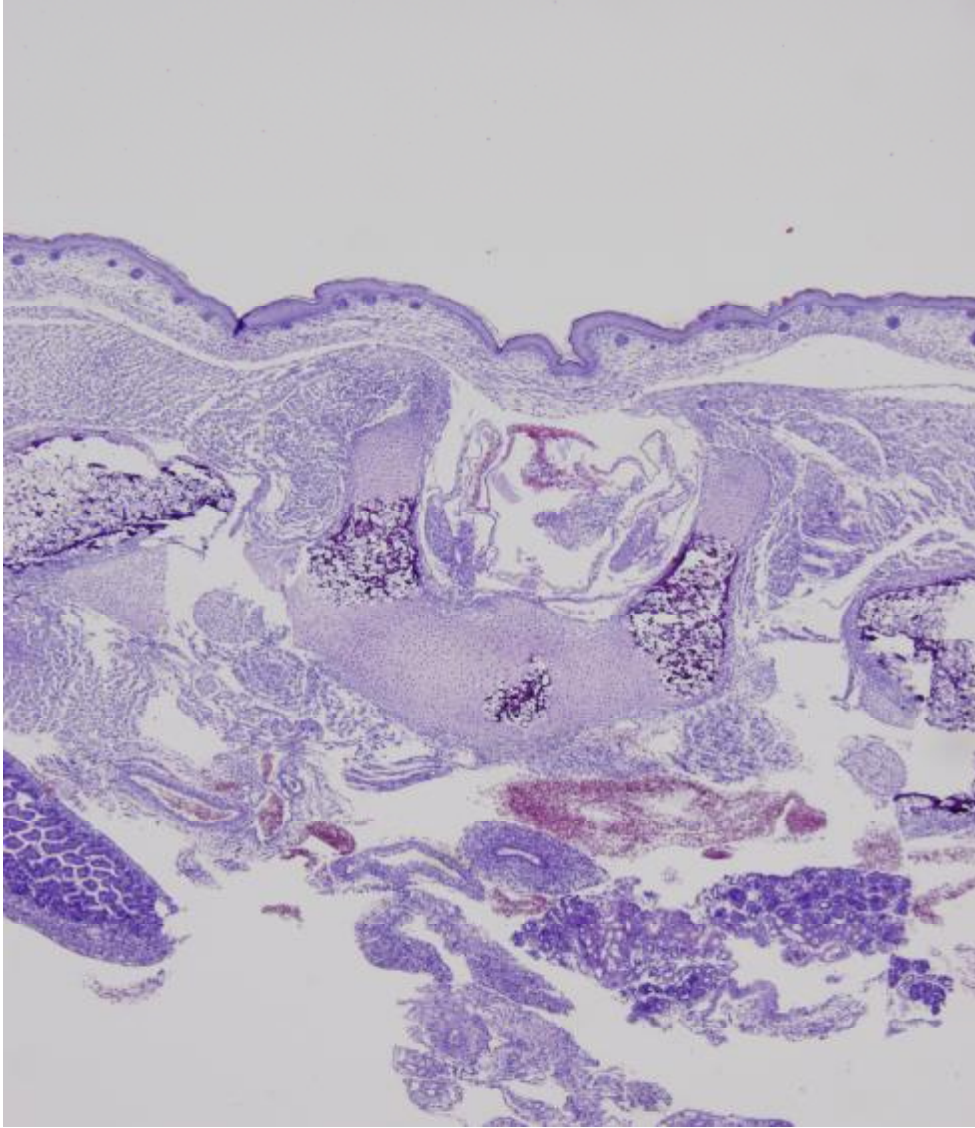
primer antikor (dilasyon 1/50, Spring, California, A.B.D.) ile muamele öncesi, antijeni açığa çıkarmak için mikrodalga içerisinde etilendiamintetraasetik asit (EDTA) tampon ile kaynatıldı. Daha sonra peroksidaz işaretli sekonder antikor (Scytek, Utah, A.B.D.) ve kromojen madde uygulandı, pozitif boyama için kahverengi rengin ortaya çıkması beklendi. Kesitlerin kontur boyaması hematoxilen ile yapıldı.

Mikroskopik değerlendirme X100 objektifte yapıldı. Gruplardan habersiz bir patolog tarafından rast gele 10 alandaki hücreler sayılarak ortalamaları alındı. Ortalamalar 0'dan-3'e kadar olan bir skorlama ile değerlendirildi. Ortalama 0-1 hücre sayılanların skoru 0, 1-2 hücre sayılanların skoru 1, 3-4 hücre sayılanların skoru 2, 4'den fazla hücre sayılanların skoru 3 olarak kabul edildi. İnterstisyel Cajal hücreleri fuziform yapıda, ince sitoplazmalı, geniş oval nükleuslu, iki dentritik uzantılı müküler tabakadaki hücrelerdir. Benzer renkte boyanan yuvarlak, santral nükleuslu, submukoza, muskularis mukoza ve mukoza yerleşimli olan mast hücrelerinden ayırımı için morfolojik farklılıkları kullanıldı.

Gruplar arasındaki istatistiksel farklar ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.



**Şekil 1: Miyelomeningoselli sıçan fetüsünün görünümü**



**Şekil 2: Miyelomeningosel kesesinin mikroskopik görünümü  
(hemotoksilen-eozin, orijinal büyütme x4)**

## **BULGULAR**

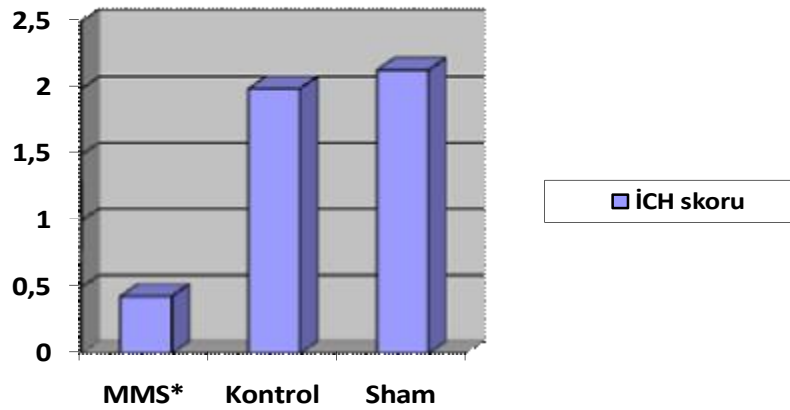
Gebeliğin 10. gününde all-transretinoik asit verilen gebe sıçanın fetüslerinde miyelomeningosel gelişme oranı %100'dü.

İmmunohistokimyasal yöntemle yapılan boyamada tüm gruplarda C-kit pozitif boyanan iki hücre grubu tespit edildi. İnterstisyel Cajal hücreleri kas tabakasının arasına ve subürotelyuma yerleşmiş fuziform hücre yapısı, ince sitoplazma, geniş oval bir nükleus ve iki dendritik uzantıya sahipti (şekil 3-5). Mast hücreleri mukoza ve submukozada yerleşmiş santral yuvarlak nükleusa sahip hücrelerdi (şekil 6).

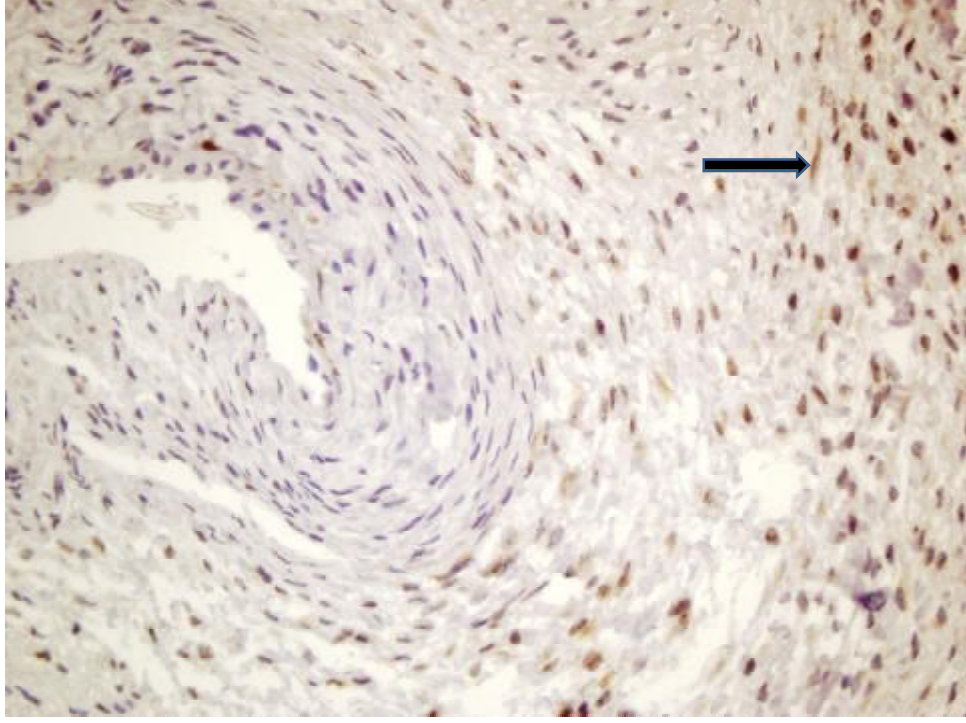
Skorlamaya göre İCH değerleri (tablo) miyelomeningoselli grupta  $0,43\pm 0,53$ , sham grubunda  $2,14\pm 0,89$ , kontrol grubunda  $2,00\pm 0,71$  idi. Miyelomeningoselli grup diğer gruplar ile karşılaştırıldığında İCH'nin anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p<0,05$ ) (grafik).

Gruplar	İCH (skorlar)			
	0	1	2	3
MMS* (n)	4	3		
Sham (n)		2	2	3
Kontrol (n)		1	3	1

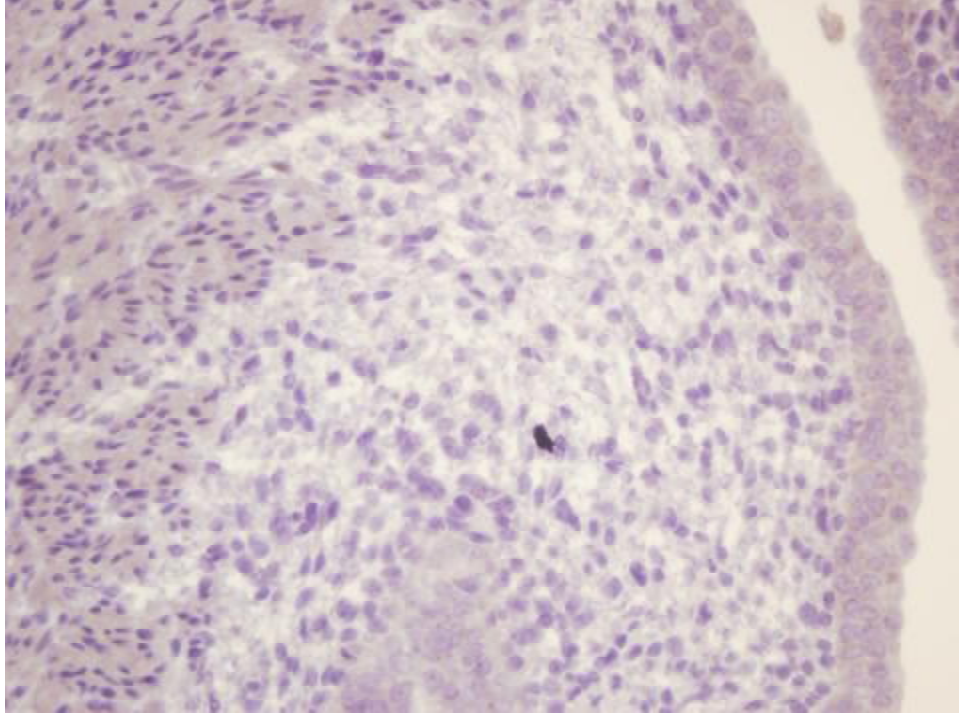
**Tablo: Gruplardaki deneklerin İCH skor dağılımı**  
**İCH: İnterstisyel Cajal Hücresi, MMS: Miyelomeningosel**  
**\*  $p < 0,05$  Kontrol ve sham grupları ile karşılaştırıldığında**



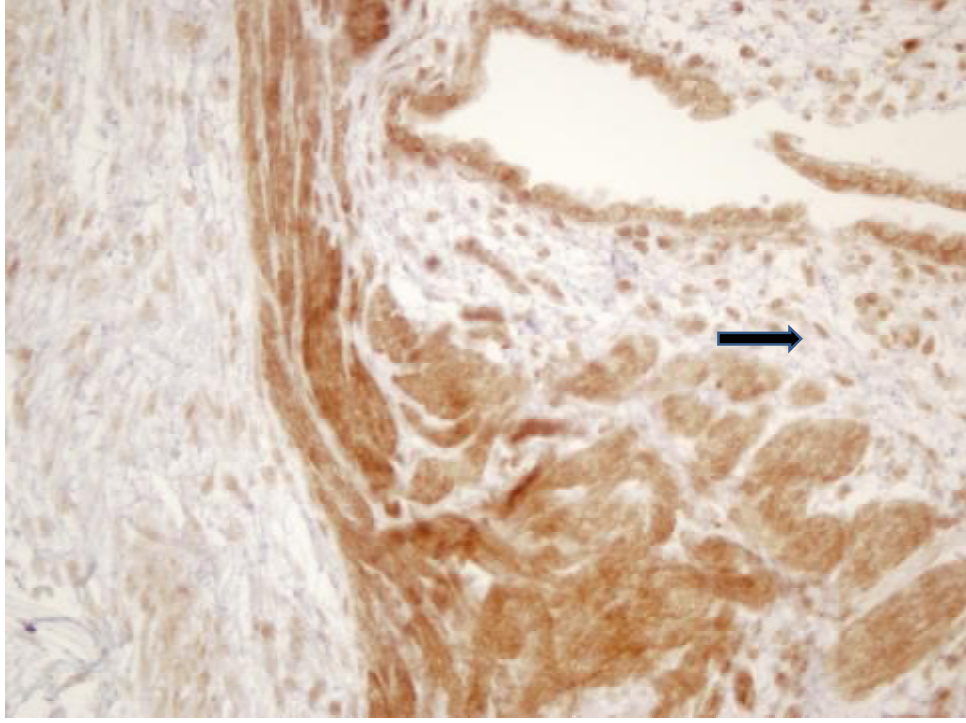
**Grafik: Grupların ortalama İCH skorları**  
**İCH: İnterstisyel Cajal Hücresi, MMS: Miyelomeningosel**  
**\*  $p < 0,05$  Kontrol ve sham grupları ile karşılaştırıldığında**



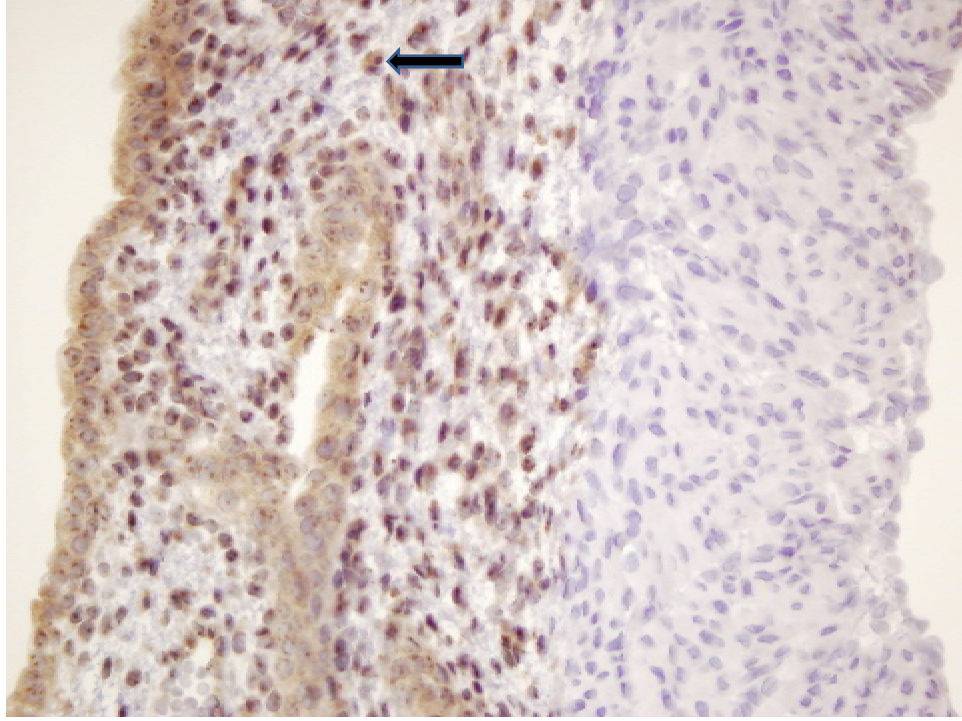
**Şekil 3: Kontrol grubunda mesanede C-kit pozitif interstisyel Cajal hücrelerinin görünümü (C-kit, orijinal büyütme x40). İnterstisyel Cajal hücreleri kas tabakaları ve subüretelyumda çok sayıda görülüyor (ok).**



**Şekil 4: Miyelomeningoselli fetüs mesanesi C-kit boya görünümü (C-kit, orijinal büyütme x40). İnterstisyel Cajal hücreleri kas tabakaları ve subüretelyumda görülmüyor.**



**Şekil 5: Sham grubu mesanelerinde C-kit pozitif interstisyel Cajal hücrelerinin görünümü (C-kit, orijinal büyütme x40). İnterstisyel Cajal hücreleri kas tabakaları ve subüretelyumda çok sayıda görülüyor (ok).**



**Şekil 6: C-kit pozitif mast hücrelerinin mesanede görünümü (orijinal büyütme x40). Mast hücreleri mukoza ve submukozada yerleşmiş santral yuvarlak nükleusa sahip olarak izlenmekte (ok)**

## **TARTIŞMA**

Miyelomeningosel çocuklarda nörojenik mesane bozukluğunun en sık nedenidir. Bu rahatsızlıkla doğan bebeklerin %95'inden fazlasında anormal mesane fonksiyonu görülmektedir. Nörojenik mesane bozukluğu olan hastalarda işeme kontrolü kaybı, mesane hiperaktivitesi, DSD, mesane içi basıncının artması ve mesane hipertrofisi görülmektedir. Nörojenik mesane patofizyolojisi hali hazırda tartışmalı bir konudur ve tam olarak tanımlanamamıştır. Bununla birlikte asıl sorunun mesane düz kasının kasılma cevabında azalma ve kontraktıl güçlere karşı gevşeme cevabının oluşmaması olduğu bildirilmiştir (54). Sorunu tanımlamadaki bu zorluk uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesini de güçleştirmektedir.

İnterstisyel Cajal hücreleri ilk olarak gastrointestinal sitemde tanımlanmıştır. İnsanların peristaltik organlarında önemli pacemaker hücreleridir. Bu hücrelerin yüzeyinde tirozin kinaz C-kit reseptörleri spesifik olarak üretilmektedir. Bu reseptörler İCH'nin C-kit antikolarla boyanmasını sağlar. Bu hücrelerin aplazisi, hipoplazisi veya displazisi peristaltik disfonksiyon ile yakından ilişkilidir. Bu hücreler elektriksel yavaş dalgalar üretmektedir. Bu dalgalar düz kas kasılma aktivitesini tayin eder. Bu dalgaların yokluğunda peristaltik aktivitede yavaşlama veya inhibisyon görülür. Gastrointestinal sistemde hipertrofik pilor stenozu, Hirschsprung hastalığı, intestinal psödoobstrüksiyon, MMİHS gibi peristaltizm sorunları ile birlikte seyreden değişik gastrointestinal sistem hastalarında İCH'nin yokluğu ya da azlığı gösterilmiştir (2,49-52).

Üriner sistemde İCH'ni ilk kez McKloskey ve Gurney 2002 yılında kobay mesanesinde yaptıkları çalışmada göstermişlerdir (2). İnsan üriner sisteminde ise İCH ilk olarak 2003 yılında Solari ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada üriner sistemdeki İCH'nin gastrointestinal sistemdekine benzer olarak fuziform hücre yapısı, ince bir stoplazma, geniş oval bir nükleus ve iki dentritik uzantı içerdiği gözlenmiştir. Bu çalışmada konjenital ureteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında İCH'nin sayısının azaldığı ve bulunmadığı gösterilmiştir (49). Piotrowska ve ark. yaptığı çalışmada, MMİHS hastaların mesanelerinde, normal

mesaneyle kıyaslandığında İCH'nin sayıca azaldığı gösterilmiştir. Bu hastalarda fonksiyonel intestinal obstrüksiyon ve işeme disfonksiyonu görülür. Bu hastalardaki nörojenik mesane ile benzer özellikteki işeme disfonksiyonu İCH'ndeki azalmayla ilişkilendirilmiştir (3).

Nitrik oksit sinyal yolu gastrointestinal sistemde nöromusküler iletide nonadrenerjik-nonkolinerjik inhibitör bir yoldur. Gastrointestinal sistemde düz kasların gevşemesinde rol alan primer nörotransmitterdir (55). Nitreerjik sinyallerin gastrointestinal sistemde düz kaslara iletim mekanizması henüz tam olarak açık değildir. Hiperrefleksif detrusörü olan nörojenik mesane bozukluğu olan hastalarda NO sentazın arttığı tespit edilmiştir (6). Nörojen mesane bozukluğunda NO düzeyinin artmasına rağmen mesanede gevşeme yanıtı olmaması, NO'e bağlı gevşeme yanıtı oluşturan hücrelerde sayı ya da yapıca farklılık olduğunu düşündürmektedir. Morfolojik çalışmalar NO bağımlı inhibitör sinyallerin iletiminde İCH'nin rol aldığını düşündürmektedir. Nöronlardan kaynaklanan nitrik oksit, İCH'nde cGMP ve Ca artışına neden olarak düz kasların gevşemesini sağlar (7,55). Nörojenik mesane bozukluğu olan hastalarda görülen NO'e gevşeme yanıtında azalmanın, İCH'de oluşabilecek değişikliklere bağlı olabileceği düşünülebilir.

Eski çalışmalarda İCH'nin kökeninin tartışmalı olduğu belirtilmiştir (1). Ramon Cajal bu hücrelerin metilen mavisi ve gümüş kromat ile boyanan bir çeşit primitif nöron tipi olduğunu savunmuştur. Ancak Taxi, ışık ve elektron mikroskopisi kullanarak İCH'ni nöronlardan makrofajlardan ve Schwann hücrelerinden ayırmıştır (1). Faussone-Pellegrini ve ark. İCH'nin morfolojik özelliklerini; bazal lamina içermeleri, az miktarda düz olmayan endoplazmik retikulum içermeleri, çok sayıda düz endoplazmik retikulum içermeleri, düz kas hücrelerinde bulunan miyoflamanlardan içermeleri olarak tariflemişlerdir (1). İnterstisyel Cajal hücreleri ve düz kas hücreleri arasında hücreler arası bağlantılar olması ve sinir uçları ile yakın bağlantıları olması nedeniyle bu hücrelerin sinir ve bağ dokusundan köken alamayacaklarını, düz kastan geliştiklerini savunmuşlardır (1). Son çalışmalar İCH'nin nöral krestten gelişmediğini, sonuç olarak özelleşmiş sinir veya glial hücre olmadıklarını göstermiştir (1). İnterstisyel Cajal hücrelerinin düz kaslarla ortak

öncüllerden meydana geldiği savunulmaktadır (1). C-kit salgılayan mezenkimal prekürsörlerden Kit yolu stimülasyonuna maruz kalan hücrelerin İCH, kalmayanların düz kas hücreleri olarak geliştiği savunulmaktadır (1). Genitoüriner yapıların normal gelişim ve fonksiyonu için bütünlüğü bozulmamış bir innervasyon gereklidir. Miyelomeningosele bağlı gelişen nörojenik mesane bozukluğunda doku düzeyinde; kas lifleri sayısının ve boyutlarının azaldığı, kas liflerinin arasında aralığı artıracak şekilde bağ dokusu birikiminin olduğu görülmüştür (54). Detrüör kas liflerindeki muskurantik kolinerjik reseptörlerin azaldığı gösterilmiştir. Hücresel düzeyde değişiklikler olduğunu gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (4,56).

Mesane düz kasının yapısının bozulduğu bu tür bir gelişim kusurunda aynı öncüllerden gelişen İCH'nin de yapı ve sayısının etkilenebileceği düşünülebilir. Çalışmamızda normal sıçan fetüs mesanelerinde, miyelomeningosele bağlı gelişen nörojenik mesanede ve zeytinyağı almış gebe sıçanlardan alınan fetüs mesanelerinde immunhistokimyasal yöntemle İCH'nin bulunduğunu gösterdik. Bu hücreler gastrointestinal sistemde ve mesanede daha önce tarif edilenler ile karşılaştırıldığında aynı morfolojik özelliklere sahipti. Üç grup karşılaştırıldığında miyelomeningoselli fetüslerin mesanelerinde İCH yoğunluğu, kontrol ve sham grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu ( $p<0,05$ ).

## SONUÇ

Miyelomeningosel her 2000 çocukta bir görülen bir rahatsızlıktır. Çocuklarda nörojenik mesanenin en sık nedenidir. Miyelomeningosele bağlı nörojenik mesane bozukluğunda doku ve hücre düzeyinde değişiklikler görülmektedir. Bu tip nörojenik mesane bozukluğunda asıl sorun mesane düz kasının, kasılma ve kontraktil güçlere karşı gevşeme cevabının oluşmamasıdır.

İnterstisyel Cajal hücreleri ilk olarak gastrointestinal sistemde tanımlanmış “pacemaker” hücreleridir. Gastrointestinal sistemde düz kas gevşemesine neden olan NO bu hücrelerde Ca ve cGMP artışına neden olmaktadır. Bu nedenle gevşeme yanıtı oluşturan sinyallerin İCH tarafından iletildiği düşünülmektedir.

Üriner sistemde İCH ilk defa 2002 yılında kobay mesanelerinde yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır. Ardından yapılan çalışmalar insan üriner sisteminde de İCH'nin varlığını göstermiştir. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, MMİHS gibi rahatsızlıklarda İCH sayılarının azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda miyelomeningoselli sıçan fetüslerinden alınan mesanelerde normal sıçan fetüsü mesanesi ile karşılaştırıldığında İCH yoğunluğu azalmış olarak bulundu. İnterstisyel Cajal hücrelerinin yoğunluğunda azalmanın, mesane düz kasının kasılma cevabında azalmaya ve kontraktil güçlere karşı gevşeme cevabının oluşmamasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak miyelomeningosele bağlı nörojenik mesanede İCH yoğunluğunun azalması mesane disfonksiyonu ile ilişkilendirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Sanders KM, Ordög T, Koh SD, et al. Development and plasticity of interstitial cells of Cajal. *Neurogastroenterol Motil* 1999; 11; 311-338
2. McKloskey KD, Gurney AM. Kit positive cells in the guinea pig bladder. *J Urol* 2002; 168; 832-836
3. Piotrowska AP, Rolle U, Solari V, Puri P. Interstitial cells of Cajal in the human normal urinary bladder and in the bladder of patients with megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *BJU Int* 2004; 94: 143-146
4. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50; 57-67
5. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84; 935-986
6. Apostolidis AN, Yiangou Y, Brady CM, et al. Endothelial nitric oxide synthase expression in neurogenic urinary bladders treated with intravesical resiniferatoxin. *BJU int* 2004; 93, 336-340
7. Publicover NG, Hammond EM, Sanders KM, et al. Amplification of nitric oxide signaling by interstitial cells isolated from canine colon. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90; 2087-2091
8. Low JA, Armstrong JB, Mauger GM. The unstable urethra in the female. *Obstet Gynecol* 1989; 74; 69
9. Verity C, Firth H, French-Constant C. Congenital abnormalities of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74; 13-18
10. Elais ER, Hobbs N. Spina bifida; Sorting out the complexities of care. 1998; 15; 156-171
11. Jobe AH. Fetal surgery for myelomeningocele. *N Engl J Med* 2002; 347; 230-231
12. Bilenber N, Lie HR. Behavioral and emotional problems in children with myelomeningocele (MMC). *Eur J Surg* 2001; 11; 44-45
13. Marshall DF. Does the absence of anal reflexes guarantee a "safe bladder" in children with spina bifida? *Eur J Surg* 2001; 11; 21-23
14. Holmes NM, Nguyen HT, Harrison MR, et al. Fetal intervention for myelomeningocele: effect on bladder function. *J Urol* 2001; 166; 2383-2386

15. Akgür FM, Özdemir T, Olguner M, et al. An experimental study investigating the effects of intraperitoneal human neonatal urine and meconium on rat intestines. *Res Exp Med* 1998; 198: 207-213.
16. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1995; 1; 342-347
17. Cochrane DD, Finely C, Kestle J, et al. The patterns of late deterioration in patients with transitional lipomeningocele. *Eur J Surg* 2000; 10; 13-17
18. Tarcan T, Bauer S, Olmedo E, et al. Long term follow-up of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: is follow up necessary? *J Urol* 2001; 164; 564-567
19. Rai AS, Taylor TKF, Smith GHH, et al. Congenital abnormalities of the urogenital tract in association with congenital vertebral malformations. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84; 891-895
20. Chan BWH, Chan K, Koide T, et al. Maternal diabetes increases the risk of caudal regression caused by retinoic acid. *Diabetes* 2002; 51; 2811-2816
21. Lynch SA, Wang Y, Strachan T, et al. Autosomal dominant sacral agenesis: Currarino syndrome. *J Med Genet* 2000; 37; 561-566
22. Muthukumar N. Surgical treatment of nonprogressive neurological deficits in children with sacral agenesis *Neurosurgery* 1996; 38; 1133-1138
23. Reiner I, Jones M, Donnell S, et al. Incidence of normal micturition in myelomeningocele patients. *Arch Dis Child* 1992; 67; 640
24. Keshtgar AS, Rickwood AM. Urological consequences of incomplete cord lesions in patients with myelomeningocele. *Br J Urol* 1998; 82 ;258
25. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, et al. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981; 126; 205-209
26. Hurely RM, Haris D, Shepherd RR. Incontinence in myelodysplasia: imipramine hydrochloride revisited. *Clin Pediatr* 2000; 39; 489-491
27. Wyndaele JJ. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? *Spinal Cord* 2002; 40; 432-437

28. Schlager TA, Clark M, Anderson S. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. *Pediatrics* 2001; 108; 71
29. Van Hala S, Nelson VS, Hurvitz EA, et al. Bladder management in patients with pediatric onset neurogenic bladders. *J Spinal Cord Med* 1997; 20; 410-415
30. Ferrara P, d'Aleo CM, Tarquini E, et al. Side effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *Br J Urol* 2001; 8; 674-678
31. Goldwasser B, Webster GD. Augmentation and substitution enterocystoplasty. *J Urol* 1986; 135; 215-224
32. Rink RC. Bladder augmentation: options, outcomes, future. *Urol Clin N Am* 1999; 26; 111
33. Adams MC, Joseph DB. Urinary tract reconstruction in children. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED Jr, et al (eds.). *Campbell's Urology* 8th ed., Philadelphia, WB Saunders 2002: 2508-2563
34. Hutcheson JC, Cooper CS, Canning DA, et al. The use of vesicostomy as permanent urinary diversion in the child with myelomeningocele. *J Urol* 2001; 166; 2351-2353
35. Park JM, McGuire EJ, Koo HP, et al. External urethral sphincter dilation for the management of high risk myelomeningocele: 15-year experience. *J Urol* 2001; 165; 2383-2388
36. Cheng EY, Richards I, Kaplan WE. Use of bladder stimulation in high risk patients. *J Urol* 1996; 749; 52
37. Leroi AM, Michot F, GriseP, et al. Effect of sacral stimulation in patients with fecal and urinary incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44; 779-789
38. Chartier-Kastler EJ, Rudd Bosch JLH, Perrigot M, et al. Long term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2000; 164; 1476-1480
39. Snow BW, Cartwright PC. Autoaugmentation of the bladder. *Contemp Urol* 1992; 4; 41

40. Cartwright PC, Snow BW. Bladder autoaugmentation: partial detrusor excision to augment the bladder without use of bowel. *J Urol* 1989; 142: 1050-1053
41. Marte A, Di Meglio D, DiLorio G, et al. A long term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children. *J Urol* 2002; 89: 928-931
42. Bellinger MF. Ureterocystoplasty: a unique method for vesical augmentation in children. *J Urol* 1993; 149: 811-813
43. Landau EH, Jayanthi VR, Khoury AE, et al. Bladder augmentation: ureterocystoplasty versus ileocystoplasty. *J Urol* 1994; 152: 716-719
44. Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, et al. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part 1: Normal ICC structure and function with associated motility disorders. *Histopathology* 2007; 50: 176-189
45. Davidson RA, McCloskey KD. Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationships with smooth muscle and neurons. *J Urol* 2005; 173: 1385-1390
46. Shafik A, El-Sibai O, Shafik AA, et al. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: concept of vesical pacemaker. *Urology* 2004; 64: 809-813
47. Young HM, Ciampoli D, Southwell BR, et al. Origin of interstitial cells of Cajal in the mouse intestine. *Dev Biol* 1996; 180: 97-107
48. Torihashi H, Nishi K, Tokutomi Y, et al. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of Cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology* 1999; 117: 140-148
49. Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2003; 170: 2420-2422
50. Schwenter C, Oswald J, Lunacek A, et al. Loss of interstitial cells of Cajal and gap junction protein connexin 43 at the vesicourethral junction in children with vesicourethral reflux. *J Urol* 2005; 174: 1981-1986
51. Salmhofer H, Neuhuber WL, Ruth P, et al. Pivotal role of the interstitial cells of Cajal in the nitric oxide signaling pathway of rat small intestine. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 331-340

52. Metzger R, Schuster T, Till H, et al. Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J Urol* 2004; 172; 769-772
53. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84; 935–986
54. Danzer E, Kiddoo DA, Redden RA, et al. Structural and functional characterization of bladder smooth muscle in fetal rats with retinoic acid-induced myelomeningocele *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292; 197–206
55. Vannucchi MG, Corsani L, Bani D, et al. Myenteric neurons and interstitial cells of Cajal of mouse colon express several nitric oxide synthase isoforms. *Neurosci Lett* 2002; 326; 191-195
56. Turner WH, Brading AF. Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pharmacol Ther* 1997; 75; 77-110