TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TAVŞAN MODELİNDE MESANE OTOOGMENTASYONU SONRASI KOMPLİYANSIN VE KAPASİTENİN KORUNMASINDA ADEZYON BARİYERİ VE İNTRAVEZİKAL BALON KULLANIMININ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Tolga Muharrem OKUTUCU

ÜROLOJİ ANABİLİM/BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Kadir TÜRKÖLMEZ

ANKARA
2012

KABUL VE ONAY

E B U
European Board of Urology
Certified Training Centre

TUTANAKTIR 54

Dr. Tolga Muharrem OKUTUCU' nun tezi tarafımızdan incelenerek değerlendirilmiştir.

Dr. Tolga Muharrem OKUTUCU' nun "TAVŞAN MODELİNDE MESANE OTOOGMENTASYONU SONRASI KOMPLİYANSIN VE KAPASİTENİN KORUNMASINDA ADEZYON BARİYERİ VE İNTRAVEZİKAL BALON KULLANIMININ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" adlı tezi uzmanlık alanı yönünden literatüre katkı yapar nitelikte bulunmuş ve tümüyle başarılı kabul edilmiştir.

Saygılarımızla

Prof.Dr.Mut Şafak	**Prof.Dr. Yaşar Bedük**	**Prof .Dr .A. Kadir Türkölmez**
Üroloji Anabilim Dalı Başkanı	**Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**	**Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince parçası olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Ailesi'nin tüm fertlerine, engin mesleki bilgi ve tecrübelerini daima bizlerle paylaşan ve her ihtiyaç duyduğumuzda yanımızda olan yol göstericimiz, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mut Şafak'a; tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar bütün aşamalarda büyük katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. A.Kadir Türkölmez'e; akademik yaklaşımları ve mesleki tecrübeleriyle aynı çatı altında çalışmaktan dolayı kendimi onurlu ve şanslı gördüğüm çok değerli hocalarım Prof.Dr. Kadri Anafarta, Prof. Dr. Erol Özdiler, Prof. Dr. Yaşar Bedük, Prof. Dr. Nihat Arıkan, Prof Dr. Sümer Baltacı, Prof. Dr. Kaan Aydos, Prof. Dr. Önder Yaman, Prof. Dr. Tarkan Soygür, Prof. Dr. Çağatay Göğüş ve Doç. Dr. Eriz Özden'e

Gerek akademik gerekse sosyal hayatımda beni daima destekleyen, tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve birikimlerini cömertçe paylaşan akıl hocam, ağabeyim Doç. Dr. Berk Burgu'ya,

Hem asistanlık hem de uzmanlık sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, cerrahi eğitimimde büyük katkıları olan ağabeylerim Uz. Dr. Ömer Gülpınar ve Uz. Dr. Evren Süer'e

Stresli asistanlık sürecini karşılıklı sevgi, saygı ve anlayış çerçevesinde geçirdiğim dostlarım asistan arkadaşlarıma,

Karşılıksız sonsuz sevgi, fedakarlık ve desteklerini her nefesimde hissettiğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme, en büyük destekçim, dostum, meslektaşım, hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Ayşegül Cömert OKUTUCU' ya ve hayata gözlerini yeni açan ve şimdiden her soluğu yaşama sevincim haline gelen canım oğlum Bulut'a sonsuz teşekkür etmek istiyorum.

Dr. Tolga Muharrem OKUTUCU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAYTEŞEKKÜR i

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iii

TABLOLAR DİZİNİ v

ŞEKİLLER DİZİNİ vi

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Normal Mesane Fizyolojisi 3

2.2. Alt Üriner Sistem Rekonstrüksiyonu 6

2.2.1. Alt Üriner Sistem Rekonstrüksiyonunun Tarihçesi 7

2.2.2. Alt Üriner Sistem Rekonstrüksiyon Tekniklerinin ve Komplikasyonları . 8

2.3. Gastrointestinal Sistoplastiye Alternatif Yöntemler 11

2.3.1. Üreterosistoplasti 12

2.3.2. Otoogmentasyon 13

2.4. Adezyon Bariyerleri ve Cerrahide Kullanım Alanları 16

3. GEREÇLER VE YÖNTEM 18

3.1. Deney Hayvanları 18

3.2. Grupların Oluşturulması 18

3.3. Cerrahi Yöntem 20

3.4. Adezyon Bariyeri ve Uygulanması 22

3.5. Ürodinamik Değerlendirme 24

3.6. Histopatolojik İnceleme 24

3.7. İstatiksel Analiz 25

4. BULGULAR 26

5. TARTIŞMAVE SONUÇ 31

ÖZET 36

SUMMARY 38

6. KAYNAKLAR 40

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Tüm gruplar için pre ve post operatif kapasite, kompliyans, Δ Kapasite ve ΔKompliyans değerleri. 27

Tablo 4.2. Δ Kompliyans değerlerinin çoklu karşılaştırılması. Her grup tek tek diğer gruplarla karşılaştırılmıştır. 27

Tablo 4.3. Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile gruplar arasında Δ Kapasite karşılaştırması. 28

Tablo 4.4. Gruplar arasında fibrozis ve Mikro Damar Yoğunluğunun (MDY) karşılaştırılması 29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Üreterosistoplasti 12

Şekil 2.2. Otoogmentasyon. Detrüsör insize edilir ve mukozadan sıyrılarak çıkarılır. Böylece geniş ağızlı bir divertikül oluşturulur. 13

Şekil 2.3. Porta bağlı silikon balon dolum ve boşaltıma izin verir. 15

Şekil 2.4. A, balon şişirildikten sonra divertikülün distansiyonu. Konduit sayesinde balon söndürülerek çıkarılır. B, Balon tarafından distandü olarak tutulan divertikülün x-ışını görüntüsü. 16

Şekil 2.5. Adezyon bariyeri ile iyileşme akışı. 17

Şekil 3.1. Erişkin Yeni Zelanda tavşanı. 18

Şekil 3.2. Otoogmentasyon ile detrüsör eksizyonunu takiben mukozada psödodivertikül oluşturulması. 21

Şekil 3.3. Otoogmentasyon sonrası divertikül içine balon yerleştirilmesi. 21

Şekil 3.4. Detrüsörotomi sonrası divertikül içine balon yerleştirilmesi ve adezyon bariyeri uygulanması. 22

Şekil 3.5. Adezyon Bariyer Bileşenleri 23

Şekil 3.6. Püskürtülebilir sistem çoklu alan koruması sağlar. 23

Şekil 3.7. MMS Alfa Ürodinami Ünitesi 24

Şekil 4.1. Normal Tavşan Mesane dokusu (H ve E X40) 29

Şekil 4.2. Detrüssörotomi Yapılmış Tavşan Mesanesi 30

Şekil 4.3. Tavşan Mesanesinde yaygın fibrozisin gösterilmesi. 30

Şekil 4.4. Tavşan Mesanesinde yaygın fibrozisin gösterilmesi. 30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Medikal tedaviye yanıtsız ciddi mesane disfonksiyonu olan hastalarda mesane içi basıncı düşürmek ve kapasiteyi arttırmak amacıyla ogmentasyon operasyonları tanımlanmış olup; etkin ve güvenilir bir şekilde yaygın uygulama alanı bulmuştur. Mesane hacmini arttırmak ve depolama basınçlarını düşürmek için önerilen en klasik cerrahi yöntem de-tübülarize bir gastrointestinal segmentin kullanılması ile yapılan ogmentasyon sistoplastidir. Ancak kullanılan farklı segmentlerin emilim ve salgılama özelliklerinden kaynaklanan problemlerle karşılaşılmıştır. Başta metabolik bozukluklar olmak üzere bu yan etkileri ekarte etmek adına "ürotelyum koruyucu" teknikler geliştirilmiştir. Bunların başında otoogmentasyon, üreterosistoplasti ve son yıllarda kullanımı artan doku mühendisliği uygulamaları gelmektedir.

Otoogmentasyon tekniğinde detrüsör ürotelyum üzerinden genişçe diseke edilerek çıkarılırken mesane mukozası intakt olarak kalır. Böylece büyük bir yalancı divertikülü elde edilir. Ancak uzun dönemde mesane duvarında gelişen fibrozis ve çevre dokulara olan yapışıklıklar nedeniyle ameliyat ile kazanılan yüksek kapasite ve kompliyansın sürdürülmesi mümkün olmamaktadır.

Otoogmentasyon sırasında cerrahi olarak oluşturulan divertikülün içerisine yerleştirilip şişirilecek bir balonun fibrotik süreç boyunca bir çatı görevi görüp divertikülün küçülmesini engelleyebileceği ve böylece ameliyatla elde edilen kapasite ve kompliyansın korunmasına yardımcı olabileceği gösterilmiştir. [1,2]

Günümüzde cerrahi sonrası yapışıklıkları önlemede kullanılan adezyon bariyerleri içerdikleri emilebilir hidrojel sayesinde doku ve organ planlarını birbirinden ayırmaktadır. Böylece normal yara iyileşmesi süreci devam ederken yapışıklıkların oluşması engellenmektedir. Yeni geliştirilen püskürtülebilir sprey sistemi sayesinde etkinliğin arttırıldığı hayvan deneylerinde gösterilen bu yöntem laparoskopik ameliyatlarda kullanım alanı bulmuştur. [3]

Bu bilgiler ışığında intravezikal balon uygulaması ve/veya püskürtülebilir adezyon bariyeri teknolojisinin otoogmentasyon işleminin başarısını arttırabileceği ve elde edilen ürodinamik ve histopatolojik sonuçların korunmasını sağlayabileceği hipotezinden hareketle bir tavşan modeli oluşturulmuştur. Çalışmada bu model üzerinde her iki yöntemin ayrı ayrı ve birlikte uygulanması durumundaki etkinliklerinin sham ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Mesane Fizyolojisi

Mesanenin ana görevi idrarın güvenli olarak depolanması ve başarılı bir şekilde eliminasyonudur. Bu işlevlerin yerine getirilebilmesi için normal anatomik yapıya sahip bir alt üriner sistemin varlığının yanında otonom ve somatik sinir sistemleri arasında tam bir koordinasyon bulunması ve afferent iletim sisteminin intakt olması gereklidir.

Normal işleve sahip bir üriner traktta renal pelvisler ve üreterler idrarı hiçbir basınç artışı ve obstrüksiyonla karşılaşmadan mesaneye rahatça boşaltırlar. Fonksiyonel bir üreterovezikal bileşke vezikoüreteral reflü (VUR)' yü engeller. Mesane işlevleri **pasif depolama fazı** ve **aktif işeme fazı** olarak iki kısımda incelenebilir.

Depolama: Pasif fazda depolama, artan idrar hacmine karşılık düşük basınç altında ve kaçırma olmaksızın gerçekleşir. Uygun depolama için mesane kapasitesinin yaş ile uyumlu olması gerekir. Yaşa göre mesane kapasitesi Koff tarafından önerilen formüller ile yaklaşık olarak hesaplanabilir. [4] Buna göre:

Beklenen mesane kapasitesi (mL) = 30 x (yıl olarak yaş + 2)

Kaefer ve arkadaşları tarafından oluşturulan formüle göre 2 yaşın altındaki çocuklarda:

Beklenen mesane kapasitesi (mL) = 32 x [(2x yıl olarak yaş) + 2]

ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda:

$$Beklenen\ mesane\ kapasitesi\ (mL) = 30x[\frac{yıl\ olarak\ yaş}{2} + 6]$$

olarak da hesaplanabilir. [5]

Mesanenin artan idrar miktarına rağmen basıncını düşük tutabilme özelliğine **kompliyans** denir. Diğer bir deyişle kompliyans, mesane hacmindeki artış miktarının basınçtaki artışa oranıdır. Normalde mesane yüksek kompliyansa sahip bir rezervuardır. Bu özellik birçok faktörün etkisi altındadır. Mesanenin boşken kollabe durumda olması ve depolama sırasında genişleyebilmesi basıncın düşük tutulabilmesi için ilk şarttır. Detrüsörün viskoelastik özeliği sayesinde dolum sırasında kritik hacme ulaşana kadar kas liflerinde gerilme olmaz. Bu kritik değer beklenen mesane kapasitesinin üzerindedir. Bu sayede doğal düşük hızlı mesane dolumu sırasında kapasiteye ulaşılana kadar mesane içi basınçta net artış gözlenmez. [6,7] Uygun depolama için normal viskoelastik özellik taşıyan uygun oranda kas ve kollajen içeren ince bir mesane duvarı gereklidir. Detrüsör hipertrofisi, fibrozis, çıkım obstrüksiyonu ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gibi etkenlerin kompliyansı olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir. [8] İdrar depolanması sırasında kontinansın sağlanabilmesi için mesane boynunun eksternal üriner sfinkter tarafından kapalı tutulması gereklidir.

Kalıcı obstrüksiyon, nörojenik disfonksiyon ve kronik inflamasyonlar pasif depolama fazındaki bu parametreleri olumsuz yönde etkileyerek kompliyansta azlamaya, üst üriner sistemde yapısal ve fonksiyonel bozulmalara ve inkontinansa neden olabilir. [9]

Miksiyon: Mesanede yeterli kapasitede dolum sağlandığında işeme hissiyle birlikte boşaltım fazı başlar. İdrar atılımının etkin olarak sağlanabilmesi için mesane ile eksternal sfinkter arasında tam bir uyum olası gereklidir. Aktif miksiyon fazında mesane boynundaki ve eksternal sfinkterdeki gevşemeyi takiben detrüsörde kontraksiyon olur. [10] Mesane boynunundaki refleks açılma ve eksternal üriner sfinkterdeki gevşeme sayesinde idrar düşük basıçla ve tam olarak boşaltılır. Detrüsör, mesane boynu ve dış sfinkter arasındaki koordinasyonun obstrüksiyon, nörojenik disfonksiyon ve kronik enfeksiyon gibi nedenlerle bozulması **dissinerji** olarak tanımlanır. [11]

Mesane Disfonksiyonu: Depolama ve boşaltım süreçlerinde ortaya çıkabilecek problemler başta mesane içi dinamiklerde bozulmaya neden olacaktır.

Yükselen mesane içi basıçlar idrar sıklığında artış, aciliyet hissi (urgency), inkontinans ve sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına neden olacaktır. Semptomatik olmayan hastlarda bile alt ve üst üriner sistemler risk altındadır. Toplayıcı sistemlerde gelişecek yapı ve işlev bozukları uzun dönemde böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. [12]

Depolama sırasındaki mesane içi basınç artışı belirli bir kritik noktayı aştığında patolojik hale gelebilir. McGuire ve arkadaşları üst üriner sistem için kritik depolama basıncını 40cm H2O olarak saptamışlardır. [13] Bu düzeyin üzerindeki basınçlar bir süre sonra üreteral drenajın bozulmasına ve bu da pyelokalisiyel değişikliklere, hidroüreteronefroza ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya neden olacaktır. Dolum basınçlarındaki artışın devam etmesi sekonder vezikoüreteral reflü gelişimiyle sonuçlanabilir.[14],[15]

Hidronefroz varlığında öncelikle mutlaka üst üriner sistem obstrüksiyonu ekarte edilmelidir. Üst üriner sistem obstrüksiyonları da vezikoüreteral reflü (VUR) gibi mesane disfonksiyonuna sekonder olarak gelişebilir. Bu durum mesane-sfinkter rekonstrüksiyonu ile eş zamanlı olarak düzeltilebilir. Düşük kompliyans ve yüksek basınca sekonder gelişen VUR'a müdahale konusunda farklı yaklaşımlar vardır. Ancak yürütülen çalışmalar ışığında ogmentasyon gerektiren nörojenik mesaneye ikincil VUR gelişen hastalarda, başarılı mesane rekonstrüksiyonunu takiben düşük dereceli reflünün cerrahi girişime gereksinim olmadan gerilediği gösterilmiştir. [16],[17],[18],[19],[20]

Artmış dolum basıncının azaltılmasında farmakolojik tedavinin etkinliği bildirilmiştir. Özellikle nörojenik mesaneli çocuklarda antikolinerjik ilaç tedavisi ve temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) kombinasyonunun başarısı gösterilmiştir. [21],[22],[23] Ne var ki geçirilmiş radyoterapi veya kronik inflamatuvar süreçlere ikincil gelişen düşük kapasiteli hipokomplian mesaneli hastalarda medikal tedaviye yeterli yanıt alınamamaktadır.

2.2. Alt Üriner Sistem Rekonstrüksiyonu

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) 2012 kılavuzlarında [24] "Antikolinerjik tedaviye iyi yanıt veren ve aşırı aktif sfinktere sahip olan çocuklar, kateterizasyonlar arasında kontinan olabilirler. İlave tedavinin gerekli olup olmadığını, mesane basıncı ve üst idrar yolunun gelişimi belirleyecektir. Tedaviye direnç gösteren detrüsör aşırı aktivitesi ya da küçük kapasite ve düşük kompliyans, çoğu zaman, mesane ogmentasyonunu gerektirecektir. " denilmektedir.

Son yıllarda ekstrofili hastalarda yenidoğan döneminde yapılan komplet onarım, valvli hastalarda hayatın ilk günlerinde yapılan endoskopik valv ablasyonu ve nörojenik mesaneli hastalarda erken dönemde başlanan temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ve antikolinerjik ilaç uygulamaları sayesinde alt üriner sisteme yönelik ogmentasyon gibi büyük cerrahi girişimlere olan gereksinim giderek azalmıştır.[25] Artık klinik pratikte mesane ogmentasyonu ve substitisyon operasyonları nadiren uygulanmaktadır. [12] Yine de spina bifida, ekstrofi- epispadyas kompleksi, posterior üretral valv gibi konjenital anomalilerde, malignitelerde, ciddi mesane yaralanmalarında ve konservatif tedaviye yanıtsız nörojenik mesaneli hastalarda üst üriner sistemi koruyabilmek, inkontinansı engellemek ve idrar yolu enfeksiyonlarını önleyebilmek amacıyla alt üriner sistem rekonstrüksiyonu gerekebilir.

Rekonstrüktif ameliyatlar planlanırken göz önünde bulundurulması gereken en önemli nokta cerrahi sonrası mesanenin boşaltılmasının büyük olasılıkla temiz aralıklı kateterizasyon (TAK)ile mümkün olacağı gerçeğidir. Bu nedenle ameliyat öncesi dönemde çocuğun ve ailenin TAK hakkında bilgilendirilmesi, eğitilmesi ve uygulamaya tam bir uyum göstermesi şarttır.

Lapides ve arkadaşlarının 1972 yılında temiz aralıklı kateterizasyonu tarif etmesi mesane disfonksiyonu olan hastalara yaklaşımda bir dönüm noktası olmuştur. [26] Bu sayede düşük morbidite ile renal fonksiyonların korunmasına ve inkontinansın düzeltilmesine yönelik yeterli bir rezervuar ve çıkım direnci oluşturma olanağı doğmuştur.

2.2.1. Alt Üriner Sistem Rekonstrüksiyonunun Tarihçesi

Tarihte bilinen ilk üriner diversiyonun 1855'te Sir John Simon tarafından ekstrofili bir hastada mesane ve kolon arasında bir fistül oluşturularak gerçekleştirildiği kabul edilmektedir. [12,27] İntestinal segmentler kullanılarak yapılan ilk deneysel mesane ogmentasyonu 1888'de Tizzoni ve Foggi[28] tarafından tanımlamıştır. İnsanda ilk uygulama ise 1898'de Mikuliz[29]tarafından gerçekleştirilmiştir. Çok sonraları çeşitli bağırsak segmentlerinin "konduit" olarak kullanımı popülerlik kazanmıştır.

1950'de Eugene Bricker üreterleri, bir ucu "stoma" oluşturacak şekilde cilde açılan izole bir ileum segmentine anastomaz ettiği tekniğini tanımlamıştır.[12] İdrarın stoma üzerine yapıştırılan bir torbada toplanması gündeme gelmiştir. Yine 1950'lerde Goodwin ve arkadaşları tarafından tanımlanan teknik, detübülerize bir ileal segmentin yama olarak kullanılmasıyla mesanenin genişletilebileceği gösterilmiştir.[30]

Önceden de belirtildiği gibi Lapides ve arkadaşlarının 1972 yılında temiz aralıklı kateterizasyonu tarif etmeleri bu alandaki yaklaşımlara yeni bir yol çizmiştir. [26] 1980'lerin başlarında McGuire ve arkadaşlarının myelodisplazili hastalarda gerçekleştirdiği ürodinamik çalışmalar intravezikal basınç artışının renal fonksiyonlar üzerine olan etkilerini ortaya koymuş ve mesane içi basınçlar için güvenli aralığın belirlenmesini sağlamıştır. [13,31]

Demos[32] ve Koch [33] başta klorid olmak üzere idrarda çözünmüş olarak bulunan maddelerin bağırsak mukozasından emilebildiğini göstermişlerdir. Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda bu durumun metabolik asidoza neden olabileceği görülmüş olup metabolik komplikasyonların mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Hinman'ın bağırsak segmentlerinin fiziksel özellikleri ile ilgili çalışmaları bu segmentlerin üriner sistem rekonstrüksiyonunda optimal kullanım koşullarını

belirlemede aydınlatıcı olmuştur. [34] Hinman kapasiteyi arttırmak ve basınçları azaltmak amacıyla detübülarize bağırsak segmentlerinin kullanımını önermiştir.

2.2.2. Alt Üriner Sistem Rekonstrüksiyon Tekniklerinin ve Komplikasyonları

Günümüzde mesane hacmini arttırmak ve depolama basınçlarını düşürmek için önerilen klasik cerrahi yöntem de-tübülarize bir gastrointestinal segmentin kullanılmasıyla yapılan **ogmentasyon sistoplasti** ameliyatıdır. [24,25]

Bu amaçla en sık ileum, sigmoid kolon, ileo-çekal segmentler ve mide kullanılmıştır. Yayınlanan çalışmalarda kullanılan tüm gastrointestinal segmentlerin kapasite ve kompliyansı arttırmada benzer başarıya sahip olduğu ortaya konmuştur. Buna göre herhangi bir yöntemin diğerlerinden daha iyi olduğunu söylenemez. Her segmentin belirli sınırlayıcı komplikasyonları gösterilmiştir. Kullanılacak gastrointestinal segment seçilirken hastanın klinik durumu ve ihtiyaçları göz önünde bulundurulmalı ve hastaya özgü yöntem belirlenmelidir.

Ogmentasyon sistoplasti operasyonlarının komplikasyonları iki ana grupta incelenebilir. Birinci grupta gastrointestinal sistemin çıkarılan segmentine bağlı olarak ortaya çıkan etkiler vardır. Diğer bir grup komplikasyon ise operasyonun mesane üzerinde oluşturduğu etkilerden kaynaklanmaktadır. Hastaların üçte birine yakınında ogmentasyon sistoplasti sonrasında çeşitli problemler nedeniyle tekrar operasyon gerektiği bildirilmiştir. [35]

Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları: Ogmentasyon sistoplasti yapılan hastaların yaklaşık %3'ünde post operatif bağırsak obstrüksiyonu gelişebilir. [36,37,38]

Ogmentasyon sonrası kronik diyare insidansı düşük olarak bildirilmiş olsa da özellikle ileo-çekal segmentin kullanıldığı durumlarda %10 oranında yağ malabsorbsiyonuna bağlı şiddtli diyare gelişebildiği gösterilmiştir. [39]

Distal ileum rezeksiyonu B12 vitamininin ve yağda eriyen A,D,E,K vitaminlerinin emilimini bozarak başta megaloblastik anemi olmak üzere çeşitli problemlere yol açabilir. Bu nedenlerle ogmentasyon sırasında ileumun distal 15-20 cm'lik segmentinin korunması gereklidir. [40,41]

Metabolik Komplikasyonlar: Kullanılan gastrointestinal segmentlerin farklı absorbsiyon ve sekresyon özelliklerinden kaynaklanan elektrolit değişiklikleri ve metabolik bozukluklar ortaya çıkabilir.

İleal veya kolonik segmentler kullanılarak gerçekleştirilen ogmentasyon sistoplastilerden sonra en sık görülen metabolik komplikasyon "**hiperkloremik metabolik asidoz**dur."[42] İntestinal segmentlerden amonyum geri emilimi ve bikarbonat sekresyonu sonucu ortaya çıkan tablo normal renal fonksiyona sahip hastalarda nadiren semptomatik hale gelir. [35,43] Ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış asit yükü kompanse edilemeyip asidoz semptomatik hale gelebilir. Uzun süreli metabolik asidoz, kemik mineralizasyonunu bozarak büyüme geriliğine neden olabilir. [44]

Nadir kullanımına rağmen jejunal ogmentasyon uygulanan hastalarda hipovolemiye bağlı olarak "**hiponatremik, hipokloremik, metabolik asidoz**" gelişebilir (Jejunal konduit sendromu). [45]

Gastrosistoplasti sonrası görülen en sık metabolik komplikasyon "**hipokloremik metabolik alkaloz**dur" [37] Gastrik mukozanın klor ve asit emilimine karşı bariyer görevi görmesi dolayısıyla metabolik asidoz riskini ortadan kaldırması bu segmentin özellikle renal fonksiyonları sınırda olan hastalarda tercih edilmesine neden olmuştur.

Gastrik segment kullanılan bazı hastalarda asidik idrara bağlı olarak ciddi "**hematüri- dizüri sendromu**" gelişebilir. [46]

Artmış Mukus Sekresyonu: Enterosistoplasti sonrası intestinal segmentlerden mukus sekresyonu devam etmektedir. Bu proteinöz içeriğin tıkaç oluşturma ve TAK ile mesane boşaltılmasını engelleme riski vardır. Ayrıca bu

tıkaçlar enfeksiyon taşları için nidus görevi görebilir. Mukus sekresyonunun kolonik segmentlerde ileal segmentlere göre daha fazla ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu açıdan en avantajlı segment mide olarak kabul edilmektedir. [47]

Üriner Sistem Enfeksiyonları ve Bakteriüri: İntestinal sistoplasti sonrası temiz aralıklı kateterizasyon uygulaması ve mukus sekresyonuna bağlı olarak bakteriüri sıklığı artmıştır. [48] Ancak semptomatik ÜSE oranları düşüktür. [49]Ogmentasyon sistoplasti sonrası pyelonefrit insidansı konduit diversiyon sonrası oranlara benzer olarak bulunmuştur. [50]

TAK uygulayan hasta grubunda asemptomatik bakteriüri tedavi gerektirmez. Ancak ateş, inkontinans, suprapubik ağrı, hematüri, idrarda kötü koku ve ciddi oranda artmış mukus sekresyonu gibi önemli semptomların varlığında antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bir diğer tedavi endikasyonu da idrar kültüründe üre parçalayıcı bakterilerin izole edilmesidir.

Taş Oluşumu: Taş oluşumu ogmentasyon sistoplasti operasyonlarının uzun dönem komplikasyonlarından biridir. İnsidansı çeşitli serilerde %10-50 arasında değişmektedir. [51],[52] Bu hastalarda görülen taşların büyük çoğunluğu strüvit taşarlıdır. En önemli risk faktörü olarak bakteriüri gösterilmiştir. Eş zamanlı mesane boynu cerrahisi de taş oluşum riskini arttırabilmektedir. [53],[54] Dolayısıyla taş oluşumunun önlenmesinde üre parçalayıcı mikroorganizmalara bağlı gelişen tüm enfeksiyonların agresif tedavisi ve TAK ile mesanenin tam olarak boşaltılmasına özel önem verilmesi uygun olacaktır. Önceden belirtildiği gibi artmış mukus sekresyonu da bakteriüriye uygun ortam sağlayarak ve taş için nidus görevi yaparak taş oluşum riskini arttırmaktadır.

İntestinal segmentler arasında taş oluşum riski açısından önemli fark gösterilmemişse de gastrosistoplasti sonrası idrar pH'sının düşük oluşu ve mukus üretiminin azlığı sayesinde strüvit taşlarının insidansının düşük olduğu gösterilmiştir. [55]

Taş oluşumunda öne sürülen bir diğer mekanizma da metabolik asidoza bağlı gelişen hipositratemidir.

Mesane Perforasyonu: Ogmente mesanenin perforasyonu nadir görülmekle birlikte fatal seyredebilen bir uzun dönem komplikasyonudur. Spontan veya travmatik olabilen perforasyonlar %6-10 arasında bir insidansa sahiptir. [56,57]

Yüksek morbidite ve mortalitenin sebebinin bu hastaların büyük çoğunluğunda eşlik eden nörojenik disfonksiyon olduğu sanılmaktadır. Alt abdomene ait duyu kaybına bağlı olarak asemptomatik ilerleyen tablo hızla peritonit, intraabdominal apse ve sepsise doğru ilerleyebilir.

Tam olarak boşaltılamayan bir ogmente mesanede kompetan bir mesane boynu idrar kaçışını engelleyerek "pop-off" mekanizmasını ortadan kaldıracak dolayısıyla kronik distansiyona ve ÜSE'ye zemin hazırlayacaktır. Bu durum TAK uygulamalarını aksatan hasta grubunda belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. [58]

Bu kronik aşırı distansiyona sekonder gelişen bağırsak iskemisinin rüptür etyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Detübülarizasyon işleminin kendisi de bağırsak iskemisi ve nekrozundan sorumlu tutulmuştur. Son olarak inhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonlarından kaynaklanan basınç artışlarının perforasyonu kolaylaştırabileceği gösterilmiştir. [59]

Neoplastik Değişiklikler: Üreterosigmoidostomi sonrası anastomoz hattında başta adeno kanser olmak üzere malign tümör gelişebileceği bilinmektedir. Benzer şekilde ogmentasyon sistoplastiden sonra uzun dönem takipte (yaklaşık 10 yıl) kanser vakaları bildirilmiştir. [60] Etyoloji kesinlik kazanmamışsa da nitrozaminler suçlanmaktadır. En sık görülen tümör adeno kanser olup, tipik olarak bağırsak ve mesane arasındaki anostomoz hattında yerleşim gösterir. [61]

Uzun dönemdeki artmış tümör riski nedeniyle ogmente mesaneli hastaların ilk 10 yıldan sonra yıllık sistoskopilerle takip edilmesi önerilmektedir. [62]

2.3. Gastrointestinal Sistoplastiye Alternatif Yöntemler

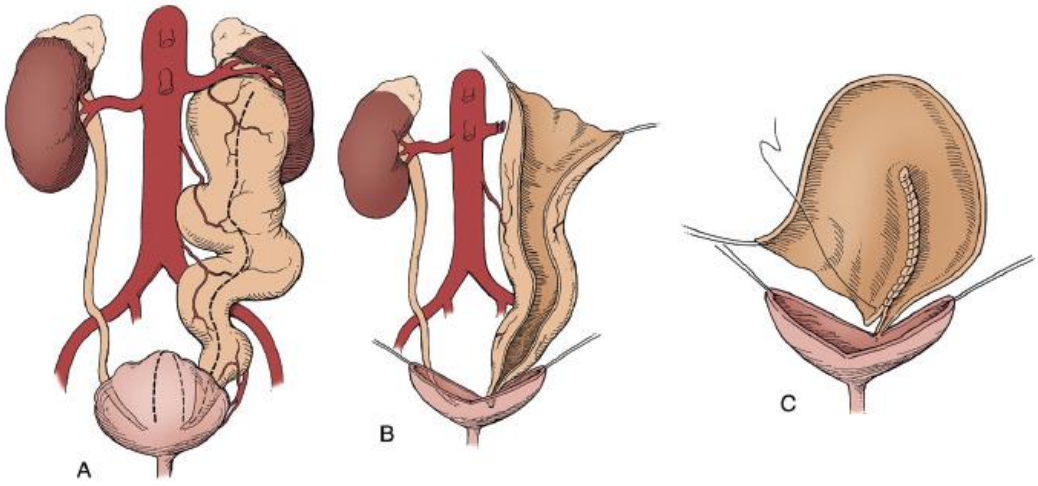
Gastrointestinal segmentler kullanılarak yapılan ogmentasyon sistoplastilerin yukarıda bahsedilen komplikasyonlarından uzaklaşmak amacıyla ürotelyumun

korunduğu birkaç farklı teknik tanımlanmıştır. Ürotelyumun mukus üretme özelliğinin olmayışı ve elektrolit dengesinde bozukluğa yol açmaması bu yöntemleri avantajlı kılmaktadır.

Bu amaçla en sık uygulanan iki yöntem **üreterosistoplasti** ve **otoogmentasyon**dur. [63]

2.3.1. Üreterosistoplasti

PUV'lu hastalarda tek taraflı vezikoüreteral reflünün mesane içi basıncı düşürerek karşı böbreğin fonksiyonlarını koruduğu bilinmektedir. [64] Bu hastaların büyük çoğunluğunda reflülü üreter ileri derecede dilate olup, hipo-fonksiyone veya afonksiyone böbreği drene etmektedir. İşte bu üreterin detübülarize edilerek mesane ogmentasyonunda kullanılabileceği gösterilmiştir. Teknik ilk olarak 1993'te Bellinger tarafından tarif edilmiştir. [65]



Şekil 2.1. Üreterosistoplasti

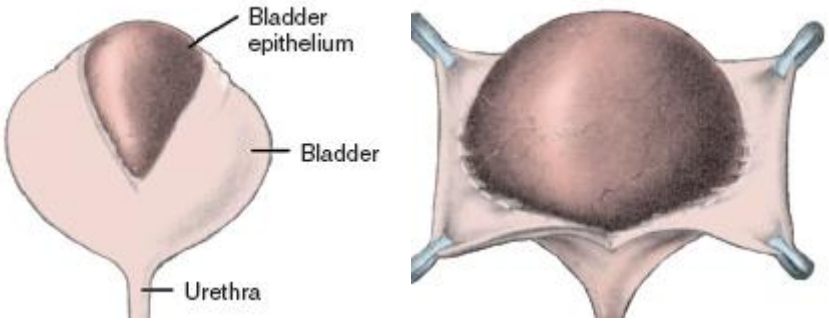
A, Nefrektomiyi takiben mesane ikiye ayrılır. İnsizyon orta hattan posteriorda üreteral orifisi içine alacak şekilde yapılır. Üreter mesaneden ayrılmaz. **B**, Üreter vasküler dokunun karşı tarafından açılır. **C**, Üreter intestinal sistoplastiye benzer şekilde tekrar yapılandırılıp mesane anostomozu yapılır.

(Campbell-Walsh Urology 10th Edition Fig.129-15'ten alınmıştır.)

Farklı serilerde kısa ve uzun dönemde olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Kapasite ve kompliyansta çoğunlukla yeterli artış sağlanmaktadır. Burada temel sınırlayıcı problem afonksiyone bir böbrek ve bu böbreği drene eden dilate bir üreter segmenti bulmanın her zaman mümkün olmayışıdır.

2.3.2. Otoogmentasyon

Cartwright ve Snow 1989'da detrüsör kasını mesane kubbesi düzeyinde üretelyum üzerinden tamamen disseke ederek eksize etmiş, mukozayı intakt bırakarak geniş ağızlı bir divertikül oluşturmuşlardır. [66] Otoogmentasyon olarak tanımladıkları bu tekniğin kısa dönem sonuçlarında hastaların çoğunluğunda kompliyansta iyileşme ve bir kısmında kapasitede artış bildirmişlerdir. [67]



Şekil 2.2. Otoogmentasyon. Detrüsör insize edilir ve mukozadan sıyrılarak çıkarılır. Böylece geniş ağızlı bir divertikül oluşturulur.

(Campbell-Walsh Urology 10th Edition Fig.129-16'dan alınmıştır.)

Zaman içinde çeşitli araştırmacılar cerrahi tekniğe farklı modifikasyonlar getirmişlerdir. Divertikül oluşturmak için detrüsör kasının basitçe insize edildiği (vezikomyotomi) veya tamamen eksize de edildiği (vezikomyomektomi) yöntemler tarif edilmişse de iki yaklaşımın birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. [68,69]

1993'te Ehrlich ve Gershman tarafından laparoskopik detrüsör insizyonu uygulanmıştır. [70]

Snow ve Cartwrigt'ın 1996'da yayınladıkları uzun dönem sonuçlarında prosedürün hastaların yaklaşık yarısında olumlu sonuç verdiğini buna karşılık %20 oranında başarısız olunduğunu bildirmişlerdir. [71]

Otoogmentasyon tekniklerinin birçok potansiyel avantajı bulunmaktadır. İşlem için canlı üreteral doku kullanılır. Ekstraperitoneal bir prosedür olduğundan operasyon süresi kısadır ve en önemlisi intestinal cerrahilere bağlı komplikasyon riski azalmıştır. Post operatif TAK uygulamasında problem yaşanmaz. Komplikasyonlar nadirdir. Perforasyon bildirilmemiştir.

Ameliyat sonrası mesane kapasitesindeki artışın sınırlı olması otoogmentasyonun başlıca dezavantajıdır. Öyle ki bazı otörler bu yöntemin sadece preoperatif yeterli mesane hacmine sahip ancak depolama basınçları yüksek olan hastalarda başarılı olabileceği yönünde görüş bildirmişlerdir. [72]

Başlangıçta yeterli kapasite artışı sağlansa bile bu iyileşme uzun dönemde devam ettirilememektedir. [73] Yapılan hayvan deneylerinde otoogmentasyon sonrası elde edilen yüzey alanının 12 hafta içinde %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Histopatolojik incelemede dokuda kollajen infiltrasyonuna bağlı progresif kalınlaşma ve kontraktür oluşumu saptanmıştır. [74]

Hiperrefleksili erişkin hastalarda ve nörojenik mesaneli çocuk hasta serilerinde de uzun dönem sonuçlar yüz güldürücü değildir. [75],[76]

Kontraktürü önlemek amacıyla detrüsör eksizyonunu takiben mukozası sıyrılmış detübülarize bir sigmoid segmenti divertikül üzerine dikilebilir. **Sero-müsküler kolosistoplasti** adı verilen bu teknikle ürotelyum barsak duvarı ile desteklendiğinden kontraktür gelişmez. Ürotelyum korunduğu için de metabolik değişiklik beklenmez. [77] Cerrahi tekniğin zorluğu bu yöntemin yaygınlaşmasını sınırlamaktadır.

Ogmentasyon ile başlangıçta elde edilen yüzey alanının ve kompliyans artışının korunması için tariflenen bir başka yöntem de **intravezikal balon** kullanımıdır. İlk kez Querne ve arkadaşları tarafından uygulanan bu yöntemle

oluşturulan divertikülün içine yerleştirilip şişirilen bir balonun fibrozis için bir çatı oluşturarak küçülmeyi önleyebileceği ve kapasitenin korunmasına yardımcı olabileceği gösterilmiştir. [1]

Lottman çocuklarda detrüsörotomi sonrası intravezikal balon uygulaması ile ilgili kayda değer olumlu sonuçlar bildirmiştir. [78]

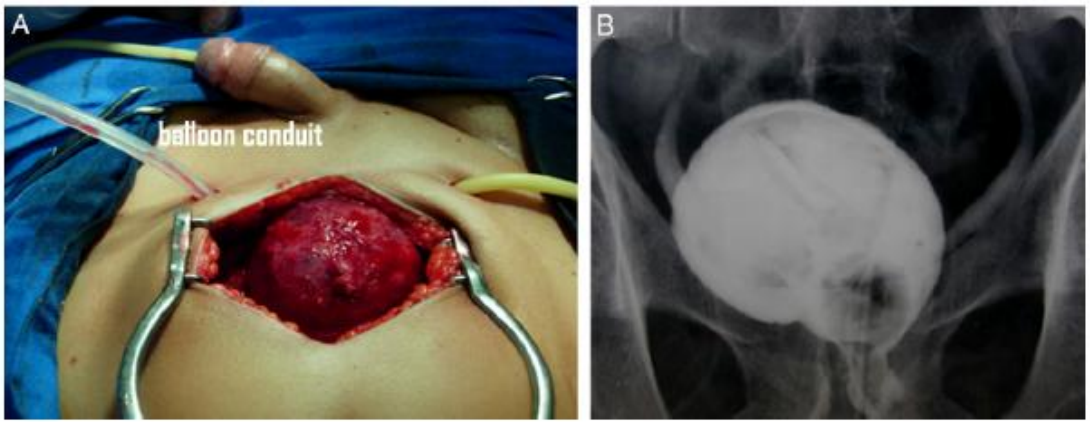
Burgu ve arkadaşlarının çalışmasında otoogmentasyon sonrası intravezikal balon uygulanan koyunlarda mesane kapasitesinde ve kompliyansında anlamlı ölçüde artış saptanmıştır. [1]

Son olarak 2011 'de Rocha ve arkadaşlarının 22 hastalık serisinde intravezikal balon tekniğinin sonuçlarının klasik otoogmentasyona üstün olduğu ve ek morbidite getirmediğinden seçilmiş hasta grubunda başarıyla uygulanabileceği bildirilmiştir. [79] (Şekil 2.3, 2.4).



Şekil 2.3. Porta bağlı silikon balon dolum ve boşaltıma izin verir.

(Flavio Trigo Rocha, et al. Use of an Inflatable Silicone Balloon Improves the Success Rate of Bladder Autoaugmentation at Long-Term Followup. The Journal of Urology. Jun 2011, Vol. 185, No. 6: 2576-2581 Figure 1'den alınmıştır.)



Şekil 2.4. A, balon şişirildikten sonra divertikülün distansiyonu. Konduit sayesinde balon söndürülerek çıkarılır. B, Balon tarafından distandü olarak tutulan divertikülün x-ışını görüntüsü.

(Flavio Trigo Rocha, et al. Use of an Inflatable Silicone Balloon Improves the Success Rate of Bladder Autoaugmentation at Long-Term Followup. The Journal of Urology. Jun 2011, Vol. 185, No. 6: 2576-2581 Figure 3'ten alınmıştır.)

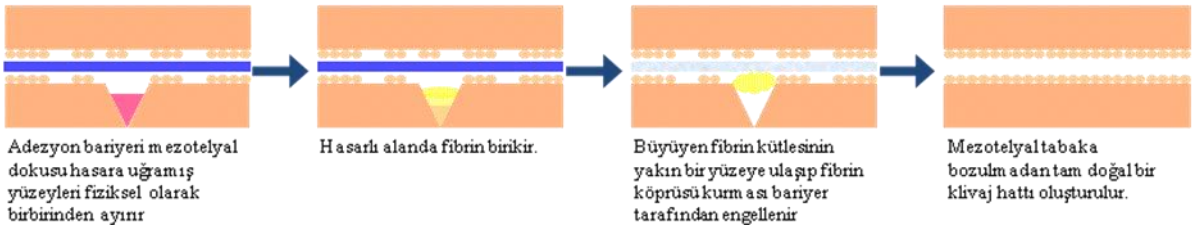
2.4. Adezyon Bariyerleri ve Cerrahide Kullanım Alanları

Günümüzde adezyon bariyerleri cerrahi sonrası yapışıklıkları önlemede kullanılmaktadır. Açık ve laparoskopik cerrahiler sonrası adezyon gelişme riski yüksek olup bazı serilerde %80'lere varan insidans bildirilmiştir. [80] Yapışıklıklara bağlı olarak ciddi ağrı, infertilite ve intestinal obstrüksiyonlar gelişebilir. Daha önceden belirtildiği gibi adezyonlar otoogmentasyon sonrası elde edilen artmış kompliyansın korunmasını engelleyen muhtemel faktörler arasında sayılmaktadır.

Adezyonları önlemek adına farklı fizyopatolojik etki mekanizmaları incelenmiş ve çeşitli ajanlar geliştirilmiştir. Bu amaçla steroidal ve non-steroidal anti- inflamatuvar ilaçlar, kemoterapötikler, sitokin salınımını ve vasküler geçirgenliği bozan ajanlar, immünsüpresifler ve fibrinolitikler denenmiştir.

Son yıllarda hasarlı yüzeyleri iyileşme sürecinde birbirinden ayrı tutmaya yarayan organizmayla uyumlu bariyer teknolojileri geliştirilmiştir.[81]

Günümüzde cerrahi sonrası yapışıklıkları önlemede kullanılan adezyon bariyerleri içerdikleri emilebilir hidrojel sayesinde doku ve organ planlarını birbirinden ayırmaktadır. Böylece normal yara iyileşmesi süreci devam ederken yapışıklıkların oluşması engellenmektedir.(Şekil 2.5) Yeni geliştirilen püskürtülebilir sprey sistemi sayesinde etkinliğin arttırıldığı hayvan deneylerinde gösterilen bu yöntem laparoskopik ameliyatlarda kullanım alanı bulmuştur.[3]



Şekil 2.5. Adezyon bariyeri ile iyileşme akışı**.**

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 29/12/2011 tarihli onayıyla Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

Deneylerde 25 adet 3,5-4 kg ağırlığında 9-12 aylık erişkin erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. (Resim -1) Tavşanlar aynı laboratuvar şartlarında, herhangi bir kısıtlayıcı veya özel koşul uygulanmaksızın taze yeşilliklerle beslendi.



Şekil 3.1. Erişkin Yeni Zelanda tavşanı.

Tüm deneklere genel anestezi altında ürodinamik inceleme yapılarak başlangıç mesane kapasiteleri ölçüldü. (bkz. Ürodinamik İnceleme)

Takiben hayvanlar her birinde 5 adet denek bulunan 5 gruba randomize edildi:

3.2. Grupların Oluşturulması

Grup 1- Sham Grubu: (n=5). Bu gruptaki deneklere 0. günde ürodinamik değerlendirilme yapıldı. Takiben orta hattan abdominal kesi yapıldı ve başka bir

işlem uygulanmadan kesi primer olarak onarıldı. Operasyon sonrası ürodinamik inceleme tekrarlandı. Tavşanlar kafeslerine bırakıldı.

Grup 2- Otoogmentasyon Grubu: (n=5) Bu gruptaki deneklere 0. günde ürodinamik değerlendirilme yapıldı. Ardından %35-40 oranında düşük kapasiteli mesane modeli oluşturmak üzere parsiyel sistektomi uygulandı. Cerrahi redüksüyon sonrası ürodinamik inceleme tekrarlanarak mesane kapasitesindeki azalma ve yeni kompliyans ölçüldü. Denekler aynı kafeslerde düşük doz aneljezik uygulanarak üç hafta izlendi. Üçüncü haftanın sonunda aynı insizyon hattından klasik otoogmentasyon (detrüsörotomi) yapıldı (Resim-2). Post-operatif 90. günde sedasyon altında ürodinamik incelemeler tekrarlandı. Takiben yüksek doz anestezik uygulanarak tavşanlar sakrifiye edildi ve sistektomi materyalleri histopatolojik incelemeye alındı.

Grup 3- Otoogmentasyon+ İntravezikal Balon Grubu: (n=5) Bu gruptaki deneklere Grup 2'dekilerle aynı işlemler uygulandı (0. günde ürodinamik değerlendirilme, parsiyel sistektomi, ürodinami tekrarı, 3 haftalık takip). Üçüncü haftanın sonunda aynı insizyon hattından klasik otoogmentasyon (detrüsörotomi) yapıldı. Oluşturulan divertikülün içine yerleştirilen foley sondanın balonu şişirildi. (Resim-3). Post-op 10. günde balonlar indirilerek foley kateterler alındı**.** 90. günde sedasyon altında ürodinamik incelemeler tekrarlandı. Takiben yüksek doz anestezik uygulanarak tavşanlar sakrifiye edildi ve sistektomi materyalleri histopatolojik incelemeye alındı.

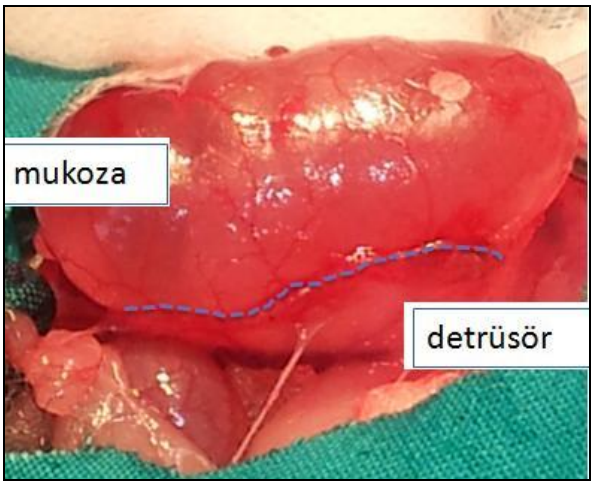
Grup 4- Otoogmentasyon + Adezyon Bariyeri Grubu: (n=5). Bu gruptaki deneklere de Grup 2'dekilerle aynı işlemler uygulandı (0. günde ürodinamik değerlendirilme, parsiyel sistektomi, ürodinami tekrarı, 3 haftalık takip). Üçüncü haftanın sonunda aynı insizyon hattından klasik otoogmentasyon (detrüsörotomi) yapıldı. Oluşturulan divertikülün üzerine sprey adezyon bariyeri uygulandı. Operasyon sonrası 90. günde sedasyon altında ürodinamik incelemeler tekrarlandı. Takiben yüksek doz anestezik uygulanarak tavşanlar sakrifiye edildi ve sistektomi materyalleri histopatolojik incelemeye alındı.

Grup 5- Otoogmentasyon + İntravezikal Balon+ Adezyon Bariyeri Grubu: (n=5). Diğer 3 gruptaki başlangıç işlemlerini (0. günde ürodinamik değerlendirilme, parsiyel sistektomi, ürodinami tekrarı, 3 haftalık takip) takiben, üçüncü haftanın sonunda aynı insizyon hattından detrüsörotomi yapıldı, divertikülün içine sistostomi olarak yerleştirilen foley kateterin balonunun şişirilmesini takiben mukoza üzerine adezyon bariyeri uygulandı. (Resim-4) Post-op 10. günde balonlar indirilerek foley kateterler alındı. 90. günde sedasyon altında ürodinamik incelemeler tekrarlandı. Takiben yüksek doz anestezik uygulanarak tavşanlar sakrifiye edildi ve sistektomi materyalleri histopatolojik incelemeye alındı.

3.3. Cerrahi Yöntem

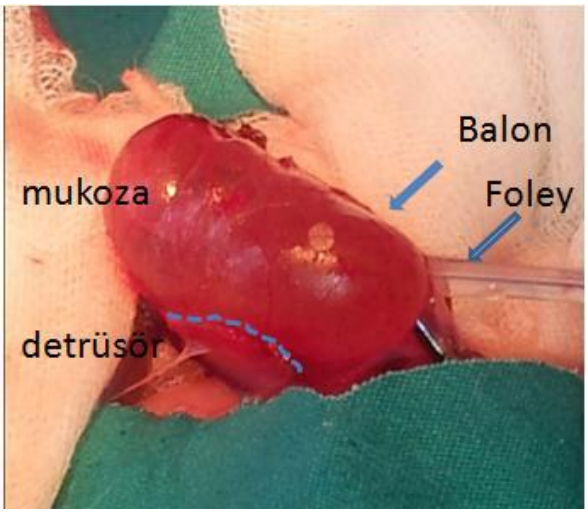
Ameliyat öncesi tüm hayvanlara profilaksi amacıyla 25 mg/kg tek doz i.m Cefazolin enjeksiyonu yapıldı. Genel anestezi için 35mg/kg ketamin ve 5mg/kg ksilazin i.m. yoldan verildi. Lokal saha temizliği ve örtünmeyi takiben üretral 4 Fr silikon sonda konuldu ve mesane doldurulduu. Orta hat insizyonuyla mesaneye ulaşıldı. Mesane hacmini %35-40 oranında azaltacak şekilde parsiyel sistektomi yapıldı. Mesane 6/0 vicryl ile kapatıldı. Cilt için 4/0 kromik katgüt kullanıldı.

Sham grubu dışındaki 4 grupta3 hafta sonra üretral kateterizasyon sonrası aynı kesi hattından mesaneye ulaşıldı. Detrüsör dikkatlice mukoza üzerinden sıyrılıp bir psödodivertikül oluşturularak klasik otoogmentasyon yapıldı (Şekil 3.2). Grup 2'de mesane ve cilt daha önce tarif edildiği kapatılarak denekler takibe alındı.



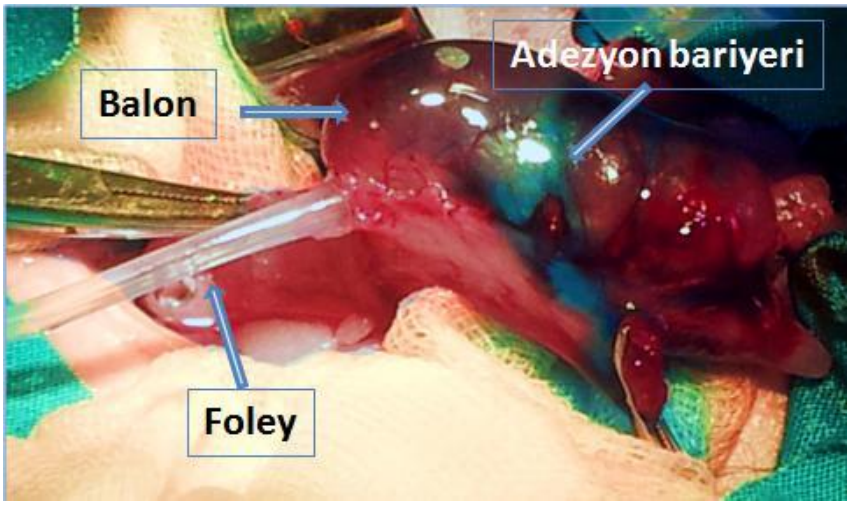
Şekil 3.2. Otoogmentasyon ile detrüsör eksizyonunu takiben mukozada psödodivertikül oluşturulması.

Grup 3 ve 5'te oluşturulan divertikülün içine 4Fr foley sonda konularak balonu 5cc salin ile şişirildi. Foley kateter detrüsörün intakt olduğu bir alandan çıkarılarak sitostomi işlevi kazandırıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Otoogmentasyon sonrası divertikül içine balon yerleştirilmesi.

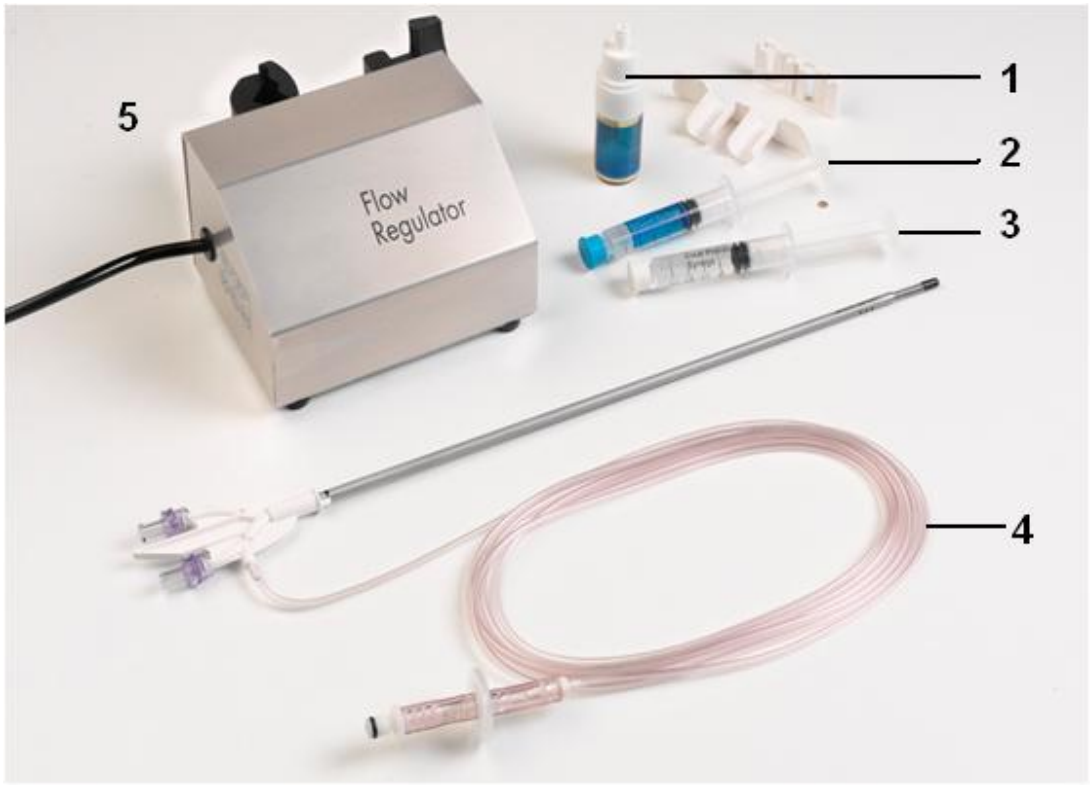
Grup 4'te tek başına ve Grup 5'te intravezikal balon uygulamasını takiben detrüsör eksizyonu yapılan alanın üzerine sprey adezyon bariyeri (SprayShield^{TM}) uygulandı. (Şekil 3.4) Mesane ve cilt önceden tariflenen şekilde kapatılarak denekler takibe alındı.



Şekil 3.4. Detrüsörotomi sonrası divertikül içine balon yerleştirilmesi ve adezyon bariyeri uygulanması.

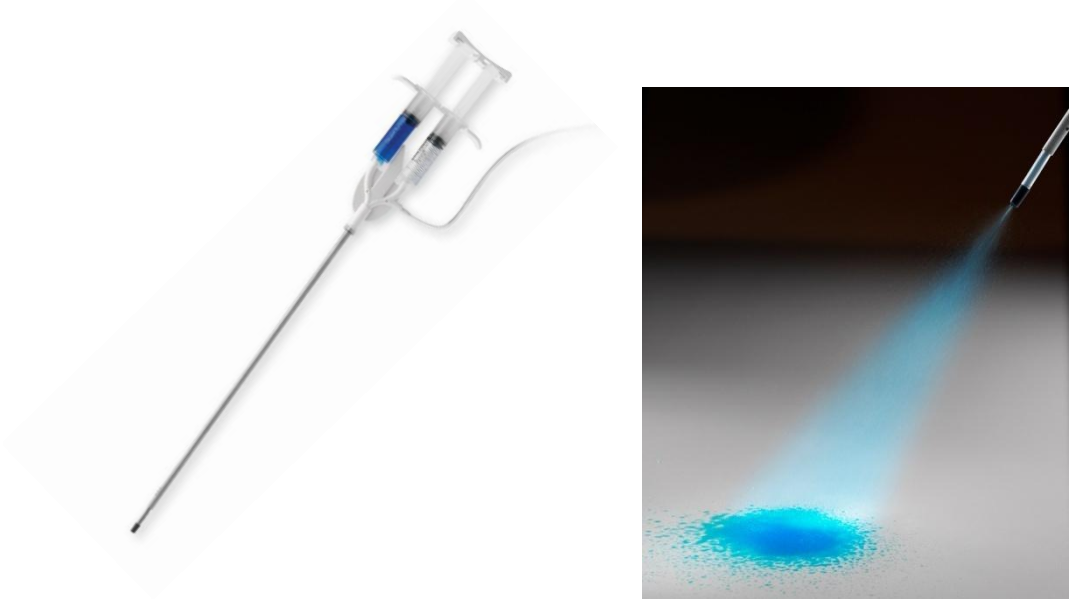
3.4. Adezyon Bariyeri ve Uygulanması

Adezyon bariyeri olarak yeni nesil püskürtülebilen teknolojiye sahip SprayShield Adezyon Bariyer Sistemi (Covidien, Waltham, MA) kullanıldı. Sıvı şekilde püskürtüldükten sonra iki saniye içinde doku yüzeyinde katılaşan hidrojel yapıdaki bu madde 7 gün içinde hidrolize olarak dokudan uzaklaşır. Genotoksik, sitotoksik veya alerjen bir özelliği bulunmaz.



Şekil 3.5. Adezyon Bariyer Bileşenleri

1- Mavi boyalı PEG tozu, 2- Fosfat buffer + Trilysine (mavi), 3- Borat buffer (saydam), 4- Havalı püskürtme, 5-Akım düzenleyici.



Şekil 3.6. Püskürtülebilir sistem çoklu alan koruması sağlar.

Tam bir kanama kontrolü sağlandıktan sonra adezyon bariyeri uygulamasına geçildi. İşlem öncesinde polimer kit tarife uygun olarak steril şekilde hazırlandı. Akım düzenleyici hava kaynağına bağlandıktan sonra püskürtücü bağlantısı yapıldı. Şırıngalar hava yardımlı püskürtücüye bağlandıktan sonra uygulama başlatıldı. Yaklaşık 2 cm^2'lik bir alan mavi renkli bariyer madde ile kaplandı (Şekil 3.4, 3.5, 3.6).

3.5. Ürodinamik Değerlendirme

Sistometrik inceleme için sedasyon sonrası mesaneye üretral yoldan 4Fr foley sonda konularak sabitlendi. Sonda 3 yollu musluk ile çift lümenli katetere eklendi ve kateter MMS alfa transducera bağlandı. Takiben mesane 3-4 ml/sn hızda %0,9'luk NaCl ile doldurulurken basınçlar ölçüldü. İntravezikal basınçta ani artışın gözlendiği değer maksimal mesane kapasitesi olarak kaydedildi. Bu değer kaçırma noktası basıncına (LPP) oranlanarak kompliyans hesaplandı.



Şekil 3.7. MMS Alfa Ürodinami Ünitesi

3.6. Histopatolojik İnceleme

Sakrifikasyon öncesinde tüm hayvanlara genel anestezi altında total sistektomi yapıldı. Çıkarılan mesaneler %10'luk formaldehit çözeltisi içerisine alınarak patolojik incelemeye gönderildi. Bir gece formaldehit fiksasyonunda bekletilen örneklere derecesi giderek artan alkol serileri ile dehidratasyonu takiben,

ksilen ile şeffaflaştırma işlemi uygulandı. Takip prosedürlerinin ardından dokular parafin bloklara gömüldü. Bloklardan alınan 4 μm kalınlıktaki kesitler histolojik değerlendirme için, deparafinize ve rehidrate edilerek hematoksilen-eosin (H-E) ile boyandı. Fibrozisin değerlendirilmesi amacıyla Masson Trikrom boyaması yapıldı.

İmmünhistokimyasal inceleme için İmmünhistokimyasal inceleme Streptavidin- Biotin Kompleks metodu kullanılarak otomatik immünhistokimyasal boyama makinesiyle yapıldı ve CD 31 ekspresyonu değerlendirildi. (1/50, ABCAM)

Mikro Damar Yoğunluğu (MDY) ölçümünde her organ için x40 büyütmede en kuvvetli CD 31 pozitif alan seçildi. Belirlenen bölgelerde x200 büyütmede CD 31 pozitif endotel hücreleri 10 alanda sayılarak ortalamaları alındı. Her örnek için bu ortalama değerler MDY olarak kaydedildi.

3.7. İstatiksel Analiz

Elde edilen bulguların istatistiksel analizi için Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Versiyon 18.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma ve yüzde (%) olarak sunuldu. Sonuçların değerlendirilmesinde ANOVA, Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ve Ki-kare testleri kullanıldı. %95'lik güven aralığında anlamlılık düzeyi olarak, p□ 0,05 kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneklerin hiçbirinde post- operatif komplikasyon gelişmedi. Sakrifikasyon öncesindeki laparotomi sırasında bariyer uygulanan grupların dışında mesane çevresinde hafif-orta dereceli yapışıklıklar izlendi. Yapışıklıkların çoğunlukla mesane ön duvaruyla rektus fasyasının iç tabakası arasında geliştiği görüldü.

Tablo 4.1'de redüksüyon öncesi ve sonrası kapasite değerleri, redüksüyon sonrası kompliyans değerleri ve sistoplastiler sonrası 90. günde kaydedilen kapasite ve kompliyans değerleri görülmektedir.

Sham grubu dışında parsiyel sistektomi ile başlangıç kapasitelerine göre yaklaşık %30-35'lik bir azalma elde edilmiştir. Başlangıç mesane hacimleri farklılık gösterdiğinden her denek için mesane kapasitelerinde ve kompliyanslarındaki değişim hesaplanmıştır (Δ kapasite, Δ kompliyans). Ortalama Δ kapasite ve Δ kompliyans değerleri her grup için ayrı ayrı karşılaştırılarak gruplar arasındaki farklılıklar incelenmiştir (Tablo 4.1, 4.2, 4.3).

Yalnızca otoogmentasyon yapılan Grup 2'de elde edilen ortalama Δ kapasite ve Δ kompliyans değerleri Sham Grubuyla (Grup 1) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İntravezikal balon uygulanan gruplarda (Gr 3 ve 5) ürodinamik bulgular benzerdi. Bu iki grupta elde edilen ortalama Δ kapasite ve Δ kompliyans değerleri diğer üç grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olarak saptandı.

Otoogmentasyon sonrası sadece adezyon bariyeri uygulan grupta Gr 4 ortalama Δ kapasite ve Δ kompliyans değerlerinde hafif ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görüldü (Tablo 4.1, 4.2, 4.3).

Tablo4.1. Tüm gruplar için pre ve post operatif kapasite, kompliyans, Δ Kapasite ve ΔKompliyans değerleri. * p < 0.05

Gruplar	0. günde kapasite (redüksiyon öncesi), ortalama ±SD (ml)	0. günde kapasite (redüksiyon sonrası), ortalama ±SD (ml)	0. günde kompliyans (redüksiyon sonrası), ortalama ±SD (ml/cm H2O)	90. Günde kapasite, ortalama ±SD (ml)	90. Günde kompliyans, ortalama ±SD (ml/cm H2O)	Δ Kapasite (ortalama ±SD)	Δ Kompliyans (ortalama ±SD)
I sham	23.76±2.1	23,76±2.1	13,52±0.9	23.58±2.0	13.1±1.03	0.18±0.08	0.4± 0.3
II	24.38±1.9	18.58±1.9	3.58 ± 0.2	18.84±1.9	3.92 ± 0.2	0.26±0.13	0.34± 0.1
III	25.28±1.2	19.08±0.7	3.88 ± 0.3	23.44±0.9	13±0.29	**4.6±0.59***	**9.1± 0.2***
IV	24.74±0.8	18.44±1.4	3.26 ± 0,5	18.88±1.3	3.9 ± 0.48	0.44±0.24	0.64± 0.1
V	24.1 ± 1.3	18.14±0.8	3.360±0,2	22.76± 1	12.52±0.4	**4,62±0.5***	**9.16±0.2***

Tablo 4.2. Δ Kompliyans değerlerinin çoklu karşılaştırılması. Her grup tek tek diğer gruplarla karşılaştırılmıştır. * p < 0.05

(I) grup	(J) grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	,0600	,1315	1,000	-,355	,475
	3	-8,7200*	,1315	,000	-9,135	-8,305
	4	-,2400	,1315	,829	-,655	,175
	5	-8,7600*	,1315	,000	-9,175	-8,345
2	1	-,0600	,1315	1,000	-,475	,355
	3	-8,7800*	,1315	,000	-9,195	-8,365
	4	-,3000	,1315	,336	-,715	,115
	5	-8,8200*	,1315	,000	-9,235	-8,405
3	1	8,7200*	,1315	,000	8,305	9,135
	2	8,7800*	,1315	,000	8,365	9,195
	4	8,4800*	,1315	,000	8,065	8,895
	5	-,0400	,1315	1,000	-,455	,375
4	1	,2400	,1315	,829	-,175	,655
	2	,3000	,1315	,336	-,115	,715
	3	-8,4800*	,1315	,000	-8,895	-8,065
	5	-8,5200*	,1315	,000	-8,935	-8,105
5	1	8,7600*	,1315	,000	8,345	9,175
	2	8,8200*	,1315	,000	8,405	9,235
	3	,0400	,1315	1,000	-,375	,455
	4	8,5200*	,1315	,000	8,105	8,935

Tablo4.3. Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile gruplar arasında Δ Kapasite karşılaştırması $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

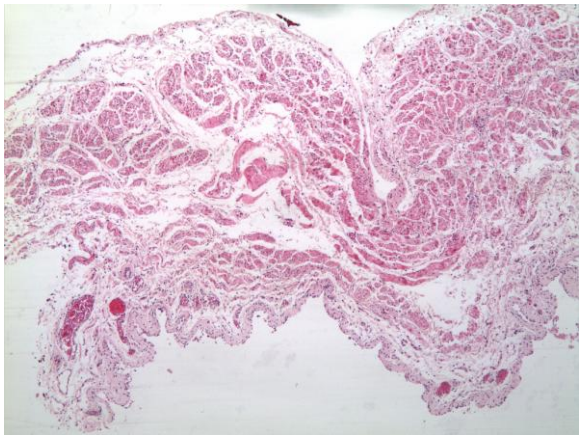
Gruplar	Fark (Δ Kapasite)
I-II	0,355
I-III	0,000
I-IV	0,034
I- V	0,000
II-III	0,000
II-IV	0,197
II-V	0,000
III-IV	0,001
III-V	0,553
IV-V	0,000

Histopatolojik incelemede Hematoksilen- Eozin ve Masson Trikrom boyanmasıyla Sham dışındaki tüm gruplarda yoğun fibrozis izlendi. Fibrozis derecesi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 4.4).

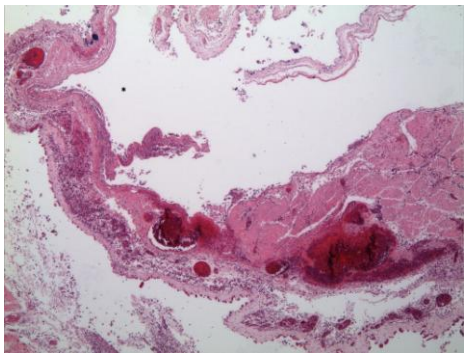
İmmünhistokimyasal incelemede CD31 ekspresyonuna bakıldığında Mikro Damar Yoğunluğu (MDY) açısından sham dahil gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplar arasında fibrozis ve Mikro Damar Yoğunluğunun (MDY) karşılaştırılması

Gruplar	Fibrozis	MDY
I	+/-	12±2,4
II	+++	11,7±1,8
III	+++	12,3±2,5
IV	+++	11,6±2,1
V	+++	12,4±1,7

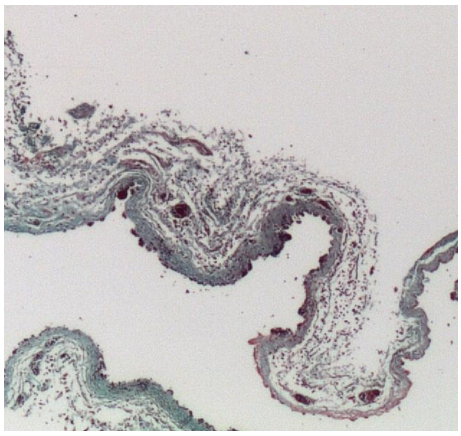


Şekil 4.1. Normal Tavşan Mesane dokusu (H ve E X40)



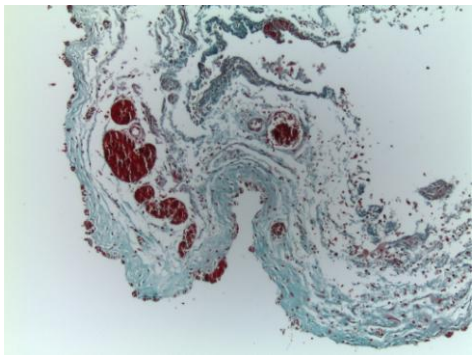
Şekil 4.2. Detrüssörotomi Yapılmış Tavşan Mesanesi

***:** Kas dokusunun izlenmediği divertikül alanı. Sağda altta kas dokusunun intakt olduğu segment görülüyor. (H ve E X40)



Şekil 4.3. Tavşan Mesanesinde yaygın fibrozisin gösterilmesi.

Otoogmentasyon+ Adezyon Bariyeri uygulanan grup (Gr 4) (Masson Trikrom X 25)



Şekil 4.4. Tavşan Mesanesinde yaygın fibrozisin gösterilmesi.

Otoogmentasyon+ Adezyon Bariyeri + balon uygulanan grup (Gr 5) (Masson Trikrom X 100)

5. TARTIŞMAVE SONUÇ

Alt üriner sistem disfonksiyonları sıklıkla myelomeningosel, sakral agenezi veya travmatik spinal kord yaralanmasına bağlı nörolojik hasara bağlı olarak gelişir. Disfonksiyonel mesane, temel fizyolojik görevi olan düşük basınçta idrar depolayabilme özelliğini yitirebilir. Bu hastalarda detrüsör hiperaktivitesi ile birlikte düşük kompliyans intravezikal basınçlarda artışa neden olur. Kritik depolama basınçları aşıldığında üst üriner sistemde yapısal ve fonksiyonel bozuklukların başladığı gösterilmiştir. Basınç artışının devam etmesi böbrek yetmezliğine kadar gidebilecek bir dizi geri dönüşsüz probleme neden olacaktır. [13]

Günümüzde mesane disfonksiyonlu hasta takibinde ürologların ana rolü mesane içi basınçları düşük tutarak üst üriner sistemi korumaya almak ve bir dereceye kadar inkontinansı önlemektir.

Özellikle nörojenik mesaneli çocuk hasta grubunda antikolinerjik tedavi ve temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) kombinasyonuyla başarılı sonuçlar elde edilmiş cerrahi girişim endikasyonları sınırlanmıştır. [21,22,23]

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) 2012 kılavuzlarına göre konservatif tedaviye direnç gösteren detrüsör aşırı aktivitesi ya da küçük kapasite ve düşük kompliyanslı hastalarda çoğu zaman, mesane ogmentasyonunu endikasyonu bulunmaktadır.[24]

Günümüzde mesane hacmini arttırmak ve depolama basınçlarını düşürmek için önerilen klasik cerrahi yöntem de-tübülarize bir gastrointestinal segmentin kullanılmasıyla yapılan ogmentasyon sistoplasti ameliyatıdır. [24,25]

Bu yöntemlerin kapasite ve kompliyansta anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Ne var ki gastrointestinal segmentlerinin kullanımına bağlı olarak önemli komplikasyonlar ortaya çıkabilmeltedir. Bunlar arasında metabolik bozukluklar, taş oluşumu, perforasyon, mukus artışı, enfeksiyon ve malignite gelişimi sayılabilir. [38,42,49] Gastrointestinal segmentler kullanılarak yapılan

ogmentasyon sistoplastilerin bahsedilen komplikasyonlarından uzaklaşmak amacıyla ürotelyumun korunduğu alternatif teknikler tanımlanmıştır.

Üroterosistoplasti ye ait farklı serilerde kısa ve uzun dönemde olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Kapasite ve kompliyansta çoğunlukla yeterli artış sağlanmaktadır. Burada temel sınırlayıcı problem afonksiyone bir böbrek ve bu böbreği drene eden dilate bir üreter segmenti bulmanın her zaman mümkün olmayışıdır. [82]

Cartwrigt ve Snow 1989'da köpeklerde detrüsör myomektomiyi tanımlayarak bu tekniği otoogmentasyon olarak adlandırmışlardır.[66] Hayvan modelinde elde ettikleri başarılı sonuçlardan hareketle tekniğin alt üriner sistem disfonksiyonlu hastaların tedavisindeki etkinliğini araştırmışlardır. Buna göre kapasitede belirgin artış elde edememekle beraber anlamlı kompliyans artışı bildirmişlerdir.

Bu verilerin yayınlanmasından sonra birçok farklı grup tarafından tekniğin çeşitli varyasyonları denenmiştir. 1994'te Kennelly ve arkadaşları 5 erişkin hastada başarılı sonuçlar bildirmiştir.[83] Stöhrer ve ekibinin 1997'de yayınladığı 29 vakalık seride 24 hastada subjektif düzelme raporlanmıştır. [84,85] Westney ve MCGuire 2001'de otoogmentasyon sonrası %63'lük bir başarı oranı bildirmişlerdir. [86] Bazı gruplar tarafından laparoskopik mesane otoogmentasyonu ve lazer insizyon gibi minimal invaziv yöntemler tanımlanmıştır. [70,87,88]

Diğer yandan 6 yıldan uzun süreli takip süresi olan çalışmalar başlangıçta elde edilen olumlu sonuçların uzun soluklu olmadığını otoogmentasyon tekniğinin tek başına uzun süreli etki sağlamada yetersiz kaldığını göstermişlerdir.[71] Marte ve ekibinin 2002'de yayınladıkları çalışmada 11 vakanın 7'sinde işlem başarısız olmuştur. [89] 17 vakalık bir başka çalışmada başarısızlık oranı %93 olarak bildirilmiştir. [90] Bu başarısızlığın etkenleri arasında erken post operatif dönemde gelişen mukozal küçülme ve/veya geç post operatif dönemde divertikülde gelişen iskemi ve fibrozis sayılmaktadır. İkeminin önlenmesi amacıyla otoogmentasyon sırasında ürotelyum desteği sağlayacak mukozadan arındırılmış gastro intestinal segmentlerin kullanımı ortaya atılmıştır (Sero-müsküler kolosistoplasti) [77] Sonuçlar

yüz güldürücü olmakla birlikte operayon süresinde ve komplikasyon oranlarında belirgin artış bildirilmiştir.

Querne ve arkadaşları tarafından önerilen intravezikal balon uygulaması daha sonra birçok araştırmaya öncülük etmiştir. Bu yöntemde oluşturulan divertikülün içine yerleştirilip şişirilen bir balonun fibrozis için bir çatı oluşturarak küçülmeyi önleyebileceği ve kapasitenin korunmasına yardımcı olabileceği gösterilmiştir. [1] Lottman çocuklarda detrüsörotomi sonrası intravezikal balon uygulaması ile ilgili kayda değer olumlu sonuçlar bildirmiştir. [78]

Burgu ve arkadaşlarının çalışmasında otoogmentasyon sonrası intravezikal balon uygulanan koyunlarda mesane kapasitesinde ve kompliyansında anlamlı ölçüde artış saptanmıştır. [1]

Son olarak 2011 'de Rocha ve arkadaşlarının 22 hastalık serisinde başarı oranı %80 olarak bildirilmiştir. Tekniğin operasyon süresini uzatmadığı ve ek morbiditeye neden olmadığı kaydedilirken, mesane kapasitesinin yeterli ancak kompliyansın düşük olduğu hasta grubunda başarının yüksek olacağı öngörülmektedir. [79]

Biz çalışmamızda klasik otoogmentasyon modelinde intravezikal balon uygulamasının tek başına ve adezyon bariyerleriyle beraber kullanımının etkinliğini karşılaştırdık. İntravezikal balonun erken post-operatif dönemdeki fibrotik süreçte divertikül için bir çatı işlevi görerek kontraksiyonu önlediği veya en azından azalttığı görüşü ve bu alandaki çalışmalar çalışmaya öncülük etmiştir. [1,2,79,91] Adezyon bariyerleri özellikle laparoskopik jinekolojik ve kolorektal cerrahide yaygın olarak kullanılmakla birlikte ürolojide henüz kullanım alanı bulmamıştır. Temel olarak cerrahi sonrası yapışıklıkların önlenmesi için fiziksel bir bariyer görevi taşıyan bu materyalin otoogmentasyon sonrası oluşabilecek adezyonları önleyerek işlemin başarısına katkıda bulunabileceği öngörülmüştür.

Yalnızca otoogmentasyon uygulanan grupta elde edilen düşük kapasite ve kompliyans değerleri literatürdeki önceki çalışmalarla uyumludur. İntravezikal balon uygulanan gruplarda Querne, Lottman, Burgu ve Rocha'nın çalışmalarına benzer

şekilde kapasite ve kompliyans artışında başarı sağlanmış, bu artışlar post operatim 90. günde sürdürülmüştür. [1,2,79,91]

Otoogmentasyon sonrası sadece adezyon bariyeri uygulan grupta kapasite ve kompliyansta sham ve yalnızca otoogmentasyon grubuna göre hafif ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görüldü. Bu bulgular bize intravezikal balon uygulaması ile otoogmentasyon sonrası belirgin ve istatistiksel anlamlı başarı elde edilebileceğini ve kapasite ve kompliyanstaki iyileşmenin uzun dönemde idamesinin mümkün olabileceğini göstermiştir.

Ürotelyumdaki mikrovasküler ağın ve dolayısıyla iyileşme süreçlerinin öngörülmesinde kullanılan Mikro Damar Yoğunluğu (MDY) Burgu[1] ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde gruplar arasında farlılık göstermemiştir. Öncekinden farklı olarak bizim çalışmamızda sadece detrüsör insizyonu ve balon uygulanan bir grup dahil edilmemiştir.

Bir başka önemli nokta gruplar arasında final kapasite ve kompliyans değerleri ile fibrozis dereceleri arasındaki uyumsuzluktur. İntravezikal balon uygulaması ile yüksek kapasite ve kompliyans elde edilen 3 ve 5 numaralı gruplarda sham grubu dışındaki diğer iki grupla benzer yoğun fibrozis saptanmıştır. Bu durum balonun etki mekanizmasının fibrozisi engellemekten çok bu önlenemez süreçte divertikülün küçülmesini engelleyerek veya erteleyerek elde edilen kapasitenin idamesini sağlamaya yarayan bir çatı işlevi gördüğü fikrini desteklemektedir. Detrüsörotomi sonrası balon uygulaması dokudaki kontraksiyonu geçici bir süre için erteliyor olabilir. Bu noktayı aydınlatmak üzere daha uzun takip süreli hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı teorik ve teknik sınırlamaları bulunmaktadır. Deneklerde düşük kapasiteli hipokompliyan mesane modeli oluşturmak için uyguladığımız parsiyel sistektomi yöntemi, klinikte karşılaştığımız nörojenik mesane tablosundan tamamen farklıdır. Nörojenik mesane farklı etyolojiler nedeniyle yıllar içinde gelişen ve beraberinde birçok sistemi etkileyen ek bozukluklarla seyreden kompleks bir klinik tablodur.

Ürodinamik incelemeler için rektal kateter kullanılmadığından abdominal basınç kaydedilmemiştir. Ancak işlem sırasında deneklere genel anestezik ve kas gevşetici ajanlar uygulandığından abdominal kontraksiyonlar gözlenmemiştir.

Tavşan modelinde tek başına otoogmentasyon sistoplasti ile mesane kapasite ve kompliyansını arttırmada yeterli sonuçlar elde edilememiştir. İntravezikal balon uygulaması ise kapasite ve kompliyansta anlamlı düzeyde ve sürdürülebilir bir artış sağlayarak otoogmentasyon işlemin başarı şansını yükseltmektedir. İntravezikal balon uygulamasının kapasite ve kompliyans üzerindeki olumlu ürodinamik etkileri mikrovaskülarizasyon artışı, veya azalmış fibrozisle açıklanamaz.

Otoogmentasyon sonrası 10 gün süreyle intravezikal balon uygulamasıyla kapasite ve kompliyanstaki artış 90 güne kadar devam ettirilebilmiştir. Balon uygulamasının oluşturulan divertikül dokusunda kontraksiyon ve küçülmeyi tamamen mi önlediği yoksa bir süre için geciktirdiği kesinlik kazanmamıştır. Bu amaçla uzun takip süreli hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Püskürtülebilir hidrojel teknolojisi doku iyileşmesine dolaylı yoldan katkı sağlayarak balon destekli otoogmentasyon işleminin başarısını arttırabilir.

ÖZET

TAVŞAN MODELİNDE MESANE OTOOGMENTASYONU SONRASI KOMPLİYANSIN VE KAPASİTENİN KORUNMASINDA ADEZYON BARİYERİ VE İNTRAVEZİKAL BALON KULLANIMININ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

AMAÇ:

Otoogmentasyon sistoplasti sonrası ameliyat ile kazanılan yüksek kapasite ve kompliyansın sürdürülmesi mümkün olmamaktadır. Yakın zamanda farklı araştırmacılar tarafından otoogmentasyon sırasında intravezikal balon uygulamlarıyla ilgili başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Emilebilir hidrojel içeren sprey adezyon bariyerleri post operatif yapışıklıkları engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Bariyer mekanik etki ile iyileşmekte olan doku planlarını birbirinden ayırarak adezyonları önler. Çalışmamızda bu bilgiler ışığında intravezikal balon uygulaması ve/veya püskürtülebilir adezyon bariyeri teknolojisinin otoogmentasyon işleminin başarısını arttırabileceği ve elde edilen ürodinamik ve histopatolojik sonuçların korunmasını sağlayabileceği hipotezinden hareketle bir tavşan modeli oluşturduk.

YÖNTEM ve GEREÇ:

25 erişkin Yeni Zelanda tavşanı 5 gruba randomize edildi. Sham grubu dışındakilere mesane kapasitesini %35-40 oranında azaltmak üzere parsiyel sistektomi uygulandı. Takiben sham grubu dışındaki tüm hayvanlara standart detrüsörotomi yapıldı. Grup 2'deki deneklere yalnızca otoogmentasyon yapılırken Grup 3'teki hayvanların mesaneleri intravezikal balonla desteklendi. Grup 4'teki mesanelere yalnızca Adezyon Bariyer Sistemi uygulanırken Grup 5'te bariyer uygulaması ile birlikte intravezikal balon konuldu. Tüm denekler operasyon sonrası 90. günde sakrifiye edildiler. 0. günde redüksiyon öncesi ve sonrasında ve post operatif 90. günde ürodinamik inceleme yapılıp kapasite ve kompliyans ölçümleri kaydedildi. Sakrifikasyon öncesi çıkarılan mesane örnekleri histopatolojik değerlendirmeye alındı. H&E ve Masson Trikrom boyamalarıyla doku yapısı ve

fibrozis değerlendirildi. CD 31 ekspresyonu ve mikro damar yoğunluğu (MDY) araştırıldı.

BULGULAR:

Sham grubuyla karşılaştırıldığında otoogmentasyonun tek başına kapasite ve kompliyansta anlamlı artışa yol açmadığı görüldü. İntravezikal balon uygulanan 3. ve 5. gruplarda ürodinamik inceleme sonuçları birbirine benzer olup diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstündü. Tek başına adezyon bariyeri uygulaması kapasite ve kompliyansta hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artışa neden oldu. Gruplar arasında CD31 ekspresyonu (MDY) ve fibrozis açısından farklılık saptanmadı.

SONUÇ:

Tavşan modelinde tek başına otoogmentasyon sistoplasti ile mesane kapasite ve kompliyansını arttırmada yeterli sonuçlar elde edilememiştir. İntravezikal balon uygulaması ise kapasite ve kompliyansta anlamlı düzeyde ve sürdürülebilir bir artış sağlayarak otoogmentasyon işlemin başarı şansını yükseltmektedir. Püskürtülebilir hidrojel teknolojisi doku iyileşmesine dolaylı yoldan katkı sağlayarak balon destekli otoogmentasyon işleminin başarısını arttırabilir.

SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFECTS OF ADHESION BARRIERS AND INTRA VESICAL BALLOON INFILATION FOLLOWING BLADDER AUTOAUGMENTATION IN TERMS OF FACILITATING THE MAINTAINENCE OF CAPACITY AND COMPLIANCE IN A RABBIT MODEL

PURPOSE:

Autoaugmentation has not been popularized due to the unsatisfactory results in the maintenance of achieved capacity and compliance. Recently several authors reported the use of intravesical balloon application after autoaugmentation with considerable outcome. Adhesion Barrier consisting absorbable hydrogel is a sprayable system to prevent postoperative adhesions. The system continues to separate tissue and organ planes as healing progresses under the gel. We hypothesized that the effect of this technology and/ or intravesical balloon insertion might improve the urodynamic and histopathological outcomes of autoaugmentation in a rabbit model.

MATERIAL AND METHOD:

25 New Zealand rabbits were randomized in to 5 groups. Following the surgical reduction to form a low capacity bladder model (35-40%of the initial volume), standard detrusorotomy were performed in all groups except the sham. Group 2 had only autoaugmentation The bladders in group 3 were supported with an intravesical balloon.

Adhesion Barrier System was used for all bladders in group 4 without balloon inflation. In group 5 both intravesical balloon inflation and adhesion barrier application were performed following autoaugmentation. All animals were sacrificed on post-operative 90th day. Urodynamic evaluations were performed at day 0 before reduction, day 0 after reduction and post operative 90’ th day. Capacity and

compliance measurements were noted. Bladder specimens underwent histopathological evaluation. H&E and Masson Trichrome Staining were performed to evaluate tissue structure and fibrosis. Expression of CD31, and microvessel density (MVD) was noted.

RESULTS:

Autoaugmentation does not result in a reliable increase in bladder capacity and compliance when compared to sham group. Urodynamic measurements were similar in balloon inflated groups (GR3 &GR5) showing a statistically significant improvement. Sprayable adhesion barrier system alone revealed a slight but not statistically significant increase. No significant difference between all 5 groups was detected regarding Microvessel density (CD31 expression) and fibrosis.

CONCLUSION:

Bladder autoaugmentation followed by intravesical balloon inflation offers improvement in bladder capacity and compliance. Use of sprayable hydrogel technology may facilitate tissue healing resulting in convenience to maintain the success achieved by surgery only when supported with an intra vesical balloon.

6. KAYNAKLAR

[1] de Oliveira Querne FA, da Silva DC, Padovani GP, et al. Bladder autoaugmentation in dogs: Assessment of different laparoscopic methods. J Endourol 2009;23:699–703.

[2] Burgu B, Keskin S, Orhan D, Can the Outcome of Autoaugmentation Omentocystoplasty Be Improved?: Urodynamic, Histological, and Collagen Content Evaluation in Sheep Model. Neurourol Urodyn. 2011 Sep;30(7):1371-5

[3] Ferland R, Campbell PK. Pre-clinical evaluation of a next-generation spray adhesion barrier for multiple site adhesion protection. Surg Technol Int. 2009;18:137-43.

[4] Koff, 1983. Koff SA: Estimating bladder capacity in children. Urology 1983; 21(3):248.

[5] Kaefer et al, 1997c. Kaefer M, Zurakowski D, Bauer SB, et al: Estimating normal bladder capacity in children. J Urol 1997; 158:2261-2264.

[6] Zinner, Ritter, Sterling, 1976. Zinner NR, Ritter RC, Sterling AM: The mechanism of micturition. In: Chisholm GD, Williams EI, ed. Scientific foundation of urology, London: Heinemann; 1976.

[7] Wagg, Fry, 1999. Wagg A, Fry CH: Visco-elastic properties of isolated detrusor smooth muscle. Scand J Urol Nephrol Suppl 1999; 201:12-18.

[8] Mundy, 1984. Mundy AR: Clinical physiology of the bladder, urethra and pelvic floor. In: Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ, ed. Urodynamic principles, practice and application, Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984.

[9] Brading, 1997. Brading AF: Alterations in the physiological properties of urinary bladder smooth muscle caused by bladder emptying against an obstruction. Scand J Urol Nephrol Suppl 1997; 184:51-58

[10] Morrison, 1997. Morrison JFB: The physiological mechanisms involved in bladder emptying. Scand J Urol Nephrol Suppl 1997; 184:15-18.

[11] Mundy, Shah, Borzyskowski, Saxton, 1985. Mundy AR, Shah PJ, Borzyskowski M, Saxton HM: Sphincter behavior in myelomeningocele. Br J Urol 1985; 57:647.

[12] JG Pike. Paediatric bladder augmentation and substitution: From diversions to tissue engineering. Paediatr Child Health 2002;7(8):516-520.

[13] McGuire, Woodside, Borden, Weiss, 1981. Mc Guire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM: Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol 1981; 126:205-209.

[14] Sidi, Peng, Gonzalez, 1986a. Sidi AA, Peng W, Gonzalez R: Vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia: natural history results of treatment. J Urol 1986; 136:329.

[15] Cohen et al, 1990. Cohen RA, Rushton HG, Belman AB, et al: Renal scarring and vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. J Urol 1990; 144:541.

[16] Nasrallah, Aliabadi, 1991. Nasrallah PF, Aliabadi HA: Bladder augmentation in patients with neurogenic bladder and vesicoureteral reflux. J Urol 1991; 146:563-566.

[17] Morioka et al, 1998. Morioka A, Miyano T, Ando K, et al: Management of vesicoureteral reflux secondary to neurogenic bladder. Pediatr Surg Int 1998; 13:584-586.

[18] Lopez Pereira et al, 2001. Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Lobato Romera R, et al: Should we treat vesicoureteral reflux in patients who simultaneously undergo bladder augmentation for neuropathic bladder?. J Urol 2001; 165:2259-2261.

[19] Soylet et al, 2004. Soylet Y, Emir H, Ilce Z, et al: Quo vadis? Ureteric reimplantation or ignoring reflux during augmentation cystoplasty. BJU Int 2004; 94:379-380Juhasz et al, 2008.

[20] Juhasz F, Somogyl R, Vajda P, et al: Does the type of bladder augmentation influence the resolution of pre-existing vesicoureteral reflux? Urodynamic studies. Neurol Urodynam 2008; 27(5):412-416.

[21] Rink, Mitchell, 1984. Rink RC, Mitchell ME: Surgical correction of urinary incontinence. J Pediatr Surg 1984; 19:637-641.

[22] Aslan, Kogan, 2002. Aslan AR, Kogan BA: Conservative management in neurogenic bladder dysfunction. Curr Opin Urol 2002; 12:473-477.

[23] Verpoorten, Buyse, 2008. Verpoorten C, Buyse G: The neurogenic bladder: medical treatment. Pediatr Nephrol 2008; 23:717-725.

[24] Tekgül, H. Riedmiller, H.S. Dogan, E. Gerharz, P. Hoebeke, R. Kocvara, R. Nijman, Chr. Radmayr, R. Stein EAU Guidelines 2012 Guidelines on Paediatric Urology, Section 13

[25] Soygür T. Çocuklarda Alt Üriner Sistem Rekonstrüksiyonu. Temel Üroloji, Editörler: Anafarta, Arıkan, Bedük. Güneş Tıp Kitabevleri, 2011, 4. Baskı, 444-451

[26] Lapides, Diokno, Silbert, Lowe, 1972. Lapides J, Diokno AC, Silbert SJ, Lowe BS: Clean intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol 1972; 107:458

[27] Goodwin WE. Experiences with intestine as a substitute for the urinary tract. In: King LR, Stone AR, Webster GD, eds. Bladder reconstruction and Continent Urinary Diversion, 2nd edn. St Louis: Mosby Year Book, 1991:1-24.

[28] Tizzoni, Foggi, 1888. Tizzoni G, Foggi A: Die Wiederherstellung der Harnblase. Zentralbl Chir 1888; 15:921.

[29] Orr, Thomely, Campbell, 1958. Orr LM, Thomely MW, Campbell MF: Ileocystoplasty for bladder enlargement. J Urol 1958; 79:250.

[30] Goodwin WE, Winter CC, Barker WF. Cup-patch technique of ileocystoplasty for bladder enlargement or partial substitution. Surg Gynecol Obstet 1959;108:370.

[31] McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: A follow-up study. J Urol 1983;129:823.

[32] Demos, 1962. Demos MP: Radioactive electrolyte absorption studies of small bowel comparison of different segments for use in urinary diversion. J Urol 1962; 88:638.

[33] Koch, McDougal, 1985. Koch MO, McDougal WS: The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. Surgery 1985; 98:561-570.

[34] Hinman F Jr. Selection of intestinal segments for bladder substitution: Physical and physiological characteristics. J Urol 1988;139:519.

[35] Metcalfe et al, 2006. Metcalfe PD, Cain MP, Kaefer M, et al: What is the need for additional bladder surgery after bladder augmentation in childhood?. J Urol 2006; 176(4):1801-1805.

[36] Gearhart et al, 1986. Gearhart JP, Albertsen PC, Marchall FF, et al: Pediatric applications of augmentation cystoplasty: the Johns Hopkins experience. J Urol 1986; 136:430.

[37] Hollensbe DW, Adams MC, Rink RC, et al. Comparison of different gastrointestinal segments for bladder augmentation. Presented at the American Urological Association meeting, Washington (DC), 1992.

[38] Rink, Hollensbe, Adams, 1995a. Rink RC, Hollensbe D, Adams MC: Complications of augmentation in children and comparison of gastrointestinal segments. AUA Update Series 1995; 14:122-128

[39] Roth, Semjonow, Waldner, Hertle, 1995. Roth S, Semjonow A, Waldner M, Hertle L: Risk of bowel dysfunction with diarrhea after continent

urinary diversion with ileal and ileocecal segments. J Urol 1995; 154:1696-1699.

[40] Waters, Vaughan, Harris, Brady, 1987. Waters WB, Vaughan DJ, Harris RG, Brady SM: The Kock pouch: initial experience and complications. J Urol 1987; 137:1151.

[41] Steiner, Morton, 1991. Steiner MS, Morton RA: Nutritional and gastrointestinal complications of the use of bowel segments in the lower urinary tract. Urol Clin North Am 1991; 18:743.

[42] Reyblat Polina, Ginsenberg David A. Complications of Bladder Augmentation. In Complications of Urologic Surgery 4th Ed. Edited by Samir S. Taneja. New York: Elsevier: 2010: 571-577

[43] Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR: Augmentation cystoplasty. BJU Int 2001; 88(6):511-525.

[44] Mundy AR, Nurse DE: Calcium balance, growth and skeletal mineralisation in patients with cystoplasty. Br J Urol 1992; 69:257-259.

[45] Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. J Urol 1999;161:1057.

[46] Nguyen DH, Bain MA, Salmonson KL, et al: The syndrome of dysuria and hematuria in pediatric urinary reconstruction with stomach. J Urol 1993; 150:707-709.

[47] Kulb TB, Rink RC, Mitchell ME. Gastrocystoplasty in azotemic canines. Presented at the American Urological Association, North Central Section meeting, Palm Springs, Florida, 1986

[48] King, 1991. King LR: Cystoplasty in children. In: King LR, Stone AR, Webster GD, ed. Bladder reconstruction and continent urinary diversion, 2nd ed.. St. Louis: Mosby–Year Book; 1991:115-125.

[49] Khoury JM, Timmons SL, Corbel L, et al: Complications of enterocystoplasty. Urology 1992; 40(1):9-14

[50] McDougal, 1992b. McDougal WS: Use of intestinal segments in the urinary tract: basic principles. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan Jr ED, ed. Campbell's urology, 6th ed.. Philadelphia: WB Saunders; 1992:2595-2629

[51] Kronner KM, Casale AJ, Cain MP, et al: Bladder calculi in the pediatric augmented bladder. J Urol 1998; 160(3 Pt 2):1096-1098.

[52] Palmer LS, Franco I, Kogan SJ, et al: Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. J Urol 1993; 150(2 Pt 2):726-729.

[53] DeFoor W, Minevich E, Reddy P, et al: Bladder calculi after augmentation cystoplasty: risk factors and prevention strategies. J Urol 2004; 174:1964-1966.

[54] Mathoera RB, Kok DJ, Nijman RJ: Bladder calculi in augmentation cystoplasty in children. Urology 2000; 56:482-487.

[55] Kaefer M, Hendren WH, Bauer SB, et al: Reservoir calculi: a comparison of reservoirs constructed from stomach and other enteric segments. J Urol 1998; 160(6 Pt 1):2187-2190.

[56] Bauer SB, Hendren WH, Kozakewich H, et al: Perforation of the augmented bladder. J Urol 1992; 148(2 Pt 2):699-703.

[57] Metcalfe PD, Casale AJ, MA Kaefer, et al: Spontaneous bladder perforations: a report of 500 augmentations in children and analysis of risk. J Urol 2006; 175(4):1466-1470.

[58] Couillard DR, Vapnek JM, Rantzepis MJ, et al: Fatal perforation of augmentation cystoplasty in an adult. Urology 1993; 42(5):585-588.

[59] Crane JM, Scherz HS, Billman GF, et al: Ischemic necrosis: a hypothesis to explain the pathogenesis of spontaneously ruptured enterocystoplasty. J Urol 1991; 146(1):141.

[60] Filmer RB, Spencer JR: Malignancies in bladder augmentations and intestinal conduits. J Urol 1990; 143(4):671-678.

[61] Soergel TM, Cain MP, Misseri R, et al: Transitional cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neuropathic bladder. J Urol 2004; 172(4):1649-1651

[62] Vajda et al, 2002. Vajda P, Kaiser L, Magyarlaki T, et al: Histological findings after colocystoplasty and gastrocystoplasty. J Urol 2002; 168:698-701.

[63] Mark C. Adams, David B. Joseph,: Urinary Tract Reconstruction in Children. In Campbell's Urology 10th Ed. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Philadelphia: WB Saunders; 2012: 3457-3502

[64] Hoover, Duckett, 1982. Hoover DL, Duckett JW: Posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia: a syndrome. J Urol 1982; 128:994.

[65] Bellinger, 1993. Bellinger MF: Ureterocystoplasty: a unique method for vesical augmentation in children. J Urol 1993; 149:811-813.

[66] Cartwright, Snow, 1989. Cartwright PC, Snow BW: Bladder augmentation: partial detrusor excision to augment the bladder without use of bowel. J Urol 1989; 142:1050.

[67] Cartwright, Snow, 1989. Cartwright PC, Snow BW: Bladder autoaugmentation: early clinical experience. J Urol 1989; 142:505.

[68] Johnson et al, 1994. Johnson HW, Nigro MK, Stothers L, et al: Laboratory variables of autoaugmentation in an animal model. Urology 1994; 44:260-263.

[69] Stothers et al, 1994. Stothers L, Johnson H, Arnold W, et al: Bladder autoaugmentation by vesicomyotomy in pediatric neurogenic bladder. Urology 1994; 44:110-113.

[70] Ehrlich, Gershman, 1993. Ehrlich RM, Gershman A: Laparoscopic seromyotomy (autoaugmentation) for non-neurogenic neurogenic bladder in a child: initial case report. Urology 1993; 42:175-178.

[71] Cartwright, Snow, 1989a. Cartwright PC, Snow BW: Bladder autoaugmentation: early clinical experience. J Urol 1989; 142:505.

[72] Landa, Moorhead, 1994. Landa HM, Moorhead JD: Detrusorectomy. Probl Pediatr Urol 1994; 8:204-209.

[73] Dewan, Stefanek, Lorenz, Byard, 1994b. Dewan PA, Stefanek W, Lorenz D, Byard RW: Autoaugmentation omentoplasty in a sheep model. Urology 1994; 43:888-891.

[74] Johnson et al, 1994. Johnson HW, Nigro MK, Stothers L, et al: Laboratory variables of autoaugmentation in an animal model. Urology 1994; 44:260-263.

[75] Lindley et al, 2003. Lindley RM, Mackinnon AE, Shipstone D, et al: Long-term outcome in bladder detrusorectomy augmentation. Eur J Pediatr Surg 2003; 13(Suppl. 1):7-12.

[76] MacNeily et al, 2003. MacNeily AE, Afshar K, Coleman GU, et al: Autoaugmentation by detrusor myotomy: its lack of effectiveness in the management of congenital neuropathic bladder. J Urol 2003; 170:1643-1646.

[77] Merguerian PA. Urothelium-lined enteric segments. World J Urol 2000;18:31.

[78] Lottmann HB, Bernuy M, Francois N, et al. Detrusorotomy associated with bladder conformer: Experience with 7 patients. ESPU Meeting, Regensburg, April 2004.

[79] Flavio Trigo Rocha, Homero Bruschini, José Alaor Figueiredo, Marcos Gianetti Machado, Cristiano Mendes Gomes, Frederico Mascarenhas, Miguel Srougi. Use of an Inflatable Silicone Balloon Improves the Success Rate of Bladder Autoaugmentation at Long-Term Followup. The Journal of Urology. Jun 2011, Vol. 185, No. 6: 2576-2581

[80] diZerega, GS. Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation. In: diZerega, GS., editor. Peritoneal Surgery. Springer; New York: 2000. p. 3-37.

[81] Yeo Y, Kohane DS Polymers in the prevention of peritoneal adhesions. Eur J Pharm Biopharm [2008, 68(1):57-66]

[82] Johal NS, Hamid R, Aslam Z, et al. Ureterocystoplasty: Long-term functional results. J Urol 2008;179:2373–5.

[83] Kennelly MJ, Gormley EA and McGuire EJ: Early clinical experience with adult bladder auto-augmentation. J Urol 1994; **152:** 303.

[84] Stöhrer M, Kramer A, Goepel M et al: Bladder auto-augmentation—an alternative for enterocystoplasty: preliminary results. Neurourol Urodyn 1995; **14:** 11.

[85] Stöhrer M, Kramer G, Goepel M et al: Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. Spinal Cord 1997; **35:** 456.

[86] Westney OL and McGuire EJ: Surgical procedures for the treatment of urge incontinence. Tech Urol 2001; **7:** 126.

[87] Figenshau RS, Clayman RV, Klutke CG et al: Laparoscopic bladder seromyotomy: laboratory experience. J Endourol 1996; **10:** 267.

[88] Britanisky RG, Poppas DP, Shichman SN et al: Laparoscopic laser-assisted bladder autoaugmentation. Urology 1995; **46:** 31.

[89] Marte A, Di Meglio D, Cotrufo AM et al: A long-term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children. BJU Int 2002; **89:** 928.

[90] MacNeily AE, Afshar K, Coleman GU et al: Autoaugmentation by detrusor myotomy: its lack of effectiveness in the management of congenital neuropathic bladder. J Urol 2003; **170:** 1643.

[91] Lottmann HB, Bernuy M, Francois N, et al. Detrusorotomy associated with bladder conformer: Experience with 7 patients. ESPU Meeting, Regensburg, April 2004.