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

DEXTRANOMER HYALURONİK ASİT KOPOLİMER ENJEKSİYONUNUN, MESANE ÜRETER ORİFİSİ DÜZEYİNDE OLUŞTURDUĞU HİSTOLOJİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Deniz Mubaris ABDULLAHOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2016

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

DEXTRANOMER HYALURONİK ASİT KOPOLİMER ENJEKSİYONUNUN, MESANE ÜRETER ORİFİSİ DÜZEYİNDE OLUŞTURDUĞU HİSTOLOJİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Deniz Mubaris ABDULLAHOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bu araştırma DEU Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından
2015. KB. SAĞ. 034 sayı ile desteklenmiştir

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalışması sürecinde rehberlik ve desteğini gördüğüm değerli danışmanım Prof. Dr. Oğız Ateş'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Feza Akgür'e, Prof. Dr Mustafa Olguner'e, Prof. Dr. Gülce Hakgüder'e, Yard. Doç. Dr. Osman Z. Karakuş'a ve çalışmamın yapılmasında teknik bilgi ve deneyimini esirgemeyerek yardımcı olan Prof. Dr Bekir Ergür ve Doç. Dr. Seda Özbal'a sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Her zaman yanımda ve kalbimde olan sevgili eşim ve oğluma, bu günlere gelmemde maddi manevi sonsuz emeği olan babama, anneme, aileme ve tüm çalışma arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Deniz Mubaris ABDULLAHOĞLU

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vi**
RESİM LİSTESİ ..... **vii**
ÖZET **1**
İNGİLİZCE ÖZET **4**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **7**
2.GENEL BİLGİLER **9**
2.1 Ürogenital Sistem Embriyolojisi 9
2.2 Ürogenital Sistem Anatomisi 11
2.3 Ürogenital Sistem Histolojisi 13
2.4 Mesanenin Fizyolojis 15
2.4.1 Antirelü Mekanizması 16
3. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ **17**
3.1 Tanım 17
3.2 Tarihçe 18
3.3 Çocuklarda VÜR İnsidansı 18
3.4 VÜR'ün Sınıflandırılması 19
3.4.1.1 Primer VÜR 19
3.4.1.2 Sekonder VÜR 19
3.5 VÜR'ün Derecelendirilmesi 19
3.6 VÜR'de Tanısal Yaklaşım 20
3.7 VÜR Tedavisi 21
3.7.1 Açık Cerrahi Teknikler 22
3.7.1.1 Açık anti-reflü intravezikal cerrahi teknikler 22
3.7.1.2 Açık anti-reflü ekstravezikal cerrahi teknik 26
3.7.2 Endoksopik Tedavi 27
3.7.2.1 Endoskopik Subüreterik Implant Enjeksiyon Tekniği 27

4. GEREÇ VE YÖNTEM 30
4.1. Cerrahi Yöntem 32
4.2. Histolojik değerlendirme 37
4.2.1. Işık Mikroskobik Doku Takip Protokolü 37
4.2.2. Hematoksilen-Eozin boyaması 38
4.2.3. Masson-Trikrom Boyaması 39
4.4.4. Mesane dokusunun histomorfolojisinin değerlendirilmesi 41
5. BULGULAR 42
6. TARTIŞMA 52
7. SONUÇ 58
8. KAYNAKLAR 59
9. EKLER 65

KISALTMALAR

VÜR: Vezikoüreteral reflü

ÜVB: Üreterovezikal bileşke

ESİE: Endoskopik Subüreterik İmplant Enjeksiyonu

SF: Serum fizyolojik

Dx/HA: Dextranomer/ hyaluronik asit kopolimer

PTFE: Politetrafloretilen

PPK: Polialkol Poliakrilat Kopolimer

ÜNS: Üretteroneosistostomi

İU: İntrauterin

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

KBY: Kronik Böbrek yetmezliği

İSÜ: İşeme Üretrografisi

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

EAU: Avrupa Üroloji Birliği

RNS: Radionüklid Sistogram

PÜV: Posterior Üretral Valv

MAG-3: Merkaptoasetiltriglisin

DTPA: Dietilentriaminpentasetik Asit

DMSA: Dimerkaptosüksinik Asit

USG: Ultrasonografi

H&E : Haemotoxylin - Eosin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Rutin Doku Takibi 37

Tablo 2: Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü 39

Tablo 3: Masson-Trikrom Boyama Protokolü 40

Tablo 4: Mononüklear Hücre Sayı Ortalamaları 42

Tablo 5: Makrofaj Hücre Sayı Ortalamaları 43

Tablo 6: Mast Hücre Sayı Ortalamaları 44

Tablo 7: Eozinofil Hücre Sayı Ortalamaları 45

Tablo 8: Dev Hücre Sayı Ortalamaları 46

Tablo 9: Granülom Kalınlığı Ortalamaları 47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ürogenital Sistem Gelişimi 9

Şekil 2: Ürogenital Gelişim Basamakları 10

Ş**ekil 3.** Pronefroz, Mezonefroz, Metanefroz 11

Şekil 4: Üreterovezikal bileşke, trigon, intramural ve submukozal üreterin oblik seyri 14

Şekil 5: İntramural üreterin oblik seyri. Mesane dolumu sırasında intramural üreterin komprese olması. Trigonun ayrıntılı şematik çizimi 15

Şekil 6: Olası Üreter Orifis Lokalizasyonları 17

Şekil 7: ‘’ Böbrekler , Üreterler ve Üreterlerin Mesane Girimindeki Detayları Betimleyen Üç Mesane Çizimi’’ Başlıklı Leonardo Da Vinci’nin Çalışması 18

Ş**ekil 8:** Vezikoüreteral Reflünün Derecelendirilmesi 20

Şekil 9: Cohen Cross-Tigonal Cerrahi Tekniği 22

Şekil 10: Politano –Leadbetter cerrahi tekniği 24

Şekil 11: Glenn- Anderson Cerrahi Tekniği 25

Şekil 12: Lich- Gregoir Cerrahi Tekniği 26

Şekil 13: VUR’da Subüreterik Enjeksiyon Tekniği 28

Şekil 14: Geniş üreter orifisinin hidrodistansiyon ile açılması ve enjeksiyonun orifis içi submukozasya yapılması 29

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Ön çalışma, submukoza Dx/HA kopolimer görüntüsü 30

Resim 2: Ön çalışma kas içi Dx/HA kopolimer görüntüsü 31

Resim 3: Ön çalışma adventisya Dx/HA kopolimer görüntüsü 31

Resim 4: Laparatomi hazırlığı 32

Resim 5: Laparatomi 32

Resim 6: Mesanenin insizyon dışına alınması 33

Resim 7: Mesanenin askıya alınması 33

Resim 8: Mesanenin açılması 33

Resim 9: Enjeksiyon hazırlığı 33

Resim 10: Mesane doku katmanlarının kalınlık ölçümü 34

Resim 11: Enjeksiyonun uygulanması 34

Resim 12: Enjeksiyon sonrası görünüm 34

Resim 13: Mesanenin onarılması 35

Resim 14: Mesanenin onarılması 35

Resim 15: Mesanenin onarılması 35

Resim 16: Batın insizyonunun onarılması 35

Resim 17: Sakrifikasyon sonrası spesimen görüntüsü 36

Resim 18: Sakrifikasyon sonrası spesimen görüntüsü 36

Resim 19: Kontrol grubu mesane görüntüsü 48

Resim 20: Sham grubu, mesane görüntüsü 48

Resim 21: Submukoza-Dx/HA kopolimer grubu, mesane görüntüsü 48

Resim 22: Kas içi-Dx/HA kopolimer grubu, mesane görüntüsü 48

Resim 23: Adventisya-Dx/HA kopolimer grubu, mesane görüntüsü 48

Resim 24: Adventisya-Dx/HA kopolimer grubu, mesane görüntüsü 48

Resim 25: Submukoza-Dx/HA kopolimer grubu, mesane görüntüsü 49

Resim 26: Kas içi-Dx/HA kopolimer grubu, mesane görüntüsü..... 49

Resim 27: Kas içi-Dx/HA kopolimer grubu, mesane görüntüsü 50

Resim 28: Adventisya-Dx/HA kopolimer grubu, mesane görüntüsü..... 50

Resim 29: Implant madde çevresindeki değişikliklerin görüntüleri 51

Resim 30: Üreterlerin görüntüleri 51

ÖZET

DEXTRANOMER HYALURONİK ASİT KOPOLİMER ENJEKSİYONUNUN, MESANE ÜRETER ORİFİSİ DÜZEYİNDE OLUŞTURDUĞU HİSTOLOJİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Deniz Mubaris ABDULLAHOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Vezikoüreteral reflü (VÜR), idrarın mesaneden üretere ve/veya böbreğe geri kaçışıdır. VÜR'ün en önemli sebebi üreterovezikal bileşkenin (ÜVB) anormal anatomisi ve/veya disfonksiyonudur. VÜR, üriner sistem enfeksiyonu, renal skar oluşumu, hipertansiyon ve reflü nefropatisine sekonder kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (1).

Endoskopik subüreterik implant enjeksiyon (ESİE) tedavisi başarısının yüksek olması, minimal invaziv yöntem olması ve komplikasyonlarının düşük olması sebebi ile yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Endoskopik subüreterik enjeksiyon tedavisinin sonuçları yayınlanmaya başlandıkça enjeksiyon materyallerinin başarılı olduğu kadar konplikasyonlara da sebep olduğu anlaşılmıştır (3, 4).

Son 30 yılda komplikasyon oranı düşük ideal enjeksiyon materyalinin keşfine yönelik araştırmalar yapılmıştır (3, 4, 5).

VÜR'ün endoskopik tedavisinde yaygın olarak kullanılan Dextranomer/ hyaluronik asit kopolimer (Dx/HA) ile yapılan deneylerde bu enjeksiyon materyallerinin güvenli olduğu ve migrasyonun olmadığını rapor edilmiştir (5, 9, 10). Ancak ilerleyen klinik araştırmalarda Dx/HA kopolimer ile yapılan subüreterik enjeksiyon sonrası hidronefroz gelişen olgular bildirilmiştir (6, 7, 8).

Dx/HA kopolimer'in hidronefroza neden olan ilerleyici enflamatuar cevabın enjeksiyon materyalinin üreterovezikal bölgede adventisya tabakasına yapılmış olması veya taşmış olması sebebi ile gelişmiş olabileceği vurgulanmıştır (6). Dx/HA kopolimer'in enjekte edildiği üreterovezikal bileşkeyi oluşturan farklı histolojik katmanlarında yaptığı histopatolojik değişiklikler araştırılmamıştır.

Bu çalışmada deneysel rat modelinde Dx/HA kopolimer'in mesane üreter orifisi düzeyinde ÜVB'de submukoza, düz kas (detrusor) ve adventisya tabakalarında oluşturduğu etkilerin histolojik değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve yöntem: Wistar-Albino tipi 35 adet rat 5 gruba ayrıldı. Orta hatt insizyon ile steril şartlarda laparatomi uygulanıp mesanenin histolojik katmanlarına enjeksiyon yapıldı.

1. Kontrol grubu (n:7): Herhangi işlem yapılmadan mesane ve üreterler bütün olarak çıkarılıp, sol üreter orifisi düzeyinde ÜVB'nin histolojik değerlendirilmesi yapıldı.

2. Sham grubu (n:7): Sol üreter orifisi düzeyinde ÜVB submukozasına 0,05 ml serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu yapıldı.

3. Submokoza-Dx/HA grubu (n:7): Sol ürter orifisi düzeyinde ÜVB submukozasına 0,05 ml Dx/HA kopolimer enjeksiyonu yapıldı.

4. Kas içi-Dx/HA grubu (n:7): Sol üreter orifisi düzeyinde ÜVB kası içine 0,05 ml Dx/HA kopolimer enjeksiyonu yapıldı.

5. Adventisya-Dx/HA grubu (n:7): Sol üreter orifisi düzeyinde ÜVB adventisyasına 0,05 ml Dx/HA kopolimer enjeksiyonu yapıldı.

Cerrahi işlem sonrası birinci ayın (30 gün) sonunda eter anestezisi altında servikal dislokasyon ile ratlar sakrifiye edildi. Dokular %10 formaldehit ile fikse edilip, parafin bloklara gömüldü. Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson trikrom ile boyama yapıldı. Hazırlanan preparatlar fibroblast yoğunluğu, kollajen oluşumu, kapiller artışı ve enflamatuar reaksiyon düzeyi açısından ışık mikroskopu altında değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak Kruskal Wallis varyans analizi, Mann - Whitney U testi ve Ki – kare testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda mononüklear hücreler, adventisya-Dx/HA kopolimer grubunda kas içi-Dx/HA kopolimer grubundan belirgin olarak fazla saptanmış olup, submukoza-Dx/HA kopolimer grubunda ise diğer gruplardan daha az sayıda saptanmıştır.

Dev hücre sayısının submukoza-Dx/HA kopolimer grubunda kas içi-Dx/HA kopolimer grubundan az tespit edilmiş olup adventisya Dx/HA-kopolimer grubunda ise kas içi-Dx/HA kopolimer grubunda belirgin fazla sayıda saptanmıştır.

Granülom kalınlıkları açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Submukoza-Dx/HA kopolimer grubunda granülom kalınlığı kas içi-Dx/HA grubundan ince tespit edilirken, granülom kalınlığı en kalın olarak adventisya Dx/HA-kopolimer grubunda tespit edilmiştir.

Kapiller artış, fibroblast hücre sayısı, kollajen miktarı açısından gruplar arasında kantitatif değerlendirme yapılamamasına rağmen bu parametrelerde en belirgin artış

adventisya-Dx/HA kopolimer grubunda izlenmiştir. Kas içi Dx/HA-kopolimer grubunda ise submukoza-Dx/HA kopolimer grubundan daha fazla artış gözlenmiştir.

Makrofaj hücre sayıları gruplar arasında karşılaştırıldığında, adeventisya-Dx/HA kopolimer grubunda makrofaj sayısı kas içi-Dx/HA kopolimer grubundan daha fazla tespit edilirken, kas içi-Dx/HA kopolimer grubunda makrofaj sayısı submukoza-Dx/HA kopolimer grubundan belirgin olarak fazla izlenmiştir. Submukoza-Dx/HA kopolimer grubunda makrofaj sayısı eser miktarda izlenmiş olup, kas içi ve adventisya katmanlarına enjeksiyon yapılan deneklerde kronik enflamatuvar sürece uzamış akut enflamatuvar sürecin eşlik ettiği çalışmamızda gözlenmiştir. Çalışmamızda mast hücresi ve eozinofil artışı hiçbir denekte izlenmemiştir.

Sonuç: ESİE tedavisinde seçilen implant maddenin özellikleri kadar enjeksiyon yapılan dokunun özelliklerinin de önemli olduğu görülmektedir. Çalışmamızda mesane kas içi ve adventisya dokularında Dx/HA kopolimer maddesinin mesane submukoza dokusu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede fazla inflamatuar yanıta neden olduğu tespit edildi.

Elde ettiğimiz bulgular VÜR tedavisinde Dx/HA kopolimer enjeksiyonu sonrası gelişen obstrüksiyon gelişimine enjeksiyon matreyelinin submukoza dışında kas içine veya adventisya tabakasına yapılması ile oluştuğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada ESİE yapılırken enjeksiyonun submukozal alan dışına yapılmamasının önemi açıkça görülmektedir. ESİE başarı oranının arttırılması ve üreter obstrüksiyon gibi ciddi komplikasyon risklerinin azaltılması için de ESİE tekniğinin geliştirilmesi/ modifiye edilmesi gerekmektedir. Hastaların yaşlarına ve/veya eşlik eden komorbiditelerine göre mesane kalınlıkları standardize edilip enjeksiyon iğnesinin derinlik işaretleri çeşitlendirilerek üretilmesi ESİE başarı oranının artırılmasında ve komplikasyon oranlarının azaltılmasında yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Vezikoüreteral reflü (VÜR), Endoskopik Subüreterik İmplant Enjeksiyon (ESİE), Dextranomer hyaluronik asit kopolimer (Dx/HA).

ABSTRACT

EFFECTS OF DEXTRANOMER HYALURONIC ACID COPOLYMER INJECTION IN TO THE DIFFERENT HISTOLOGIC LAYERS OF VESICAL BLADDER AT THE URETERİC ORİFİCE LEVEL

Deniz Mubaris ABDULLAHOĞLU

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

Introduction and aim: Vesicoureteral reflux is abnormal flow of urine from bladder back up to the ureters and kidneys. The leading cause of VUR is anomalous anatomy of ureterovesical junction (UVJ) and it's disfunction. VUR may cause chronic renal failure secondary to urinary tract infection, renal scarring, hypertension and reflux nephropaty (1).

Endoscopic subureteric implant injection is widely accepted minimally invasive, effective and safe treatment of VUR. As well as high efficiency, outcomes of endoscopic treatment of VUR using different tissue bulking substances may cause complications as well (3, 4).

Many ivestigations have been done for 30 years to find out an ideal tissue bulking substance with low rate of complications (3, 4, 5). The most widely used agent for endoscopic treatment of VUR currently is dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Dx/HA). Results of the experiments with Dx/HA copolymer injection found to be safe and no migration of particules has been reported yet (5, 9, 10). However some clinical researches mentioned hydronephrosis after subureteric Dx/HA copolymer injection (6, 7, 8).

Reported progressive inflammatory changes resulting with hydronephrosis after Dx/HA copolymer injection, considered to be caused beacuse of the material injected that might have been implanted into the ureteral adventitia or that extravasation occurred during the injection (6). It has not been searched, what kind of histologic changes occurs after injected Dx/HA copolymer in to the different histologic layers of ureterovesical junction.

The aim of this study is to evaluate histological effects of Dx/HA copolymer, injected in to the submucosa, smooth muscule (detrusor) and adventitia layers of UVJ at ureteric orifice level in an experimental rat model.

Material and method:

Wistar – Albino type 35 rats were divided into 5 groups.

Injections in to the tissue layers of vesical bladder made with midline incision laparatomies under sterile conditions.

Control group (n: 7): Histologic evaluation of left UVJ at ureteric orifice level without any intervention.

Sham Group (n: 7): 0,05 ml saline injection in to the submucosa of UVJ at the left ureteric orifice.

Submucosa-Dx/HA group (n: 7): 0,05 ml Dx/HA copolymer injection in to the submucosa of UVJ at the left ureteric orifice.

Itramuscular-Dx/HA group (n: 7): 0,05 ml Dx/HA copolymer injection in to the muscular layer of UVJ at the left ureteric orifice.

Adventitia-Dx/HA group (n: 7): 0,05 ml Dx/HA copolymer injection in to the adventitia layer of UVJ at the left ureteric orifice.

A month (30 days) after sugery rats were sacrified under ether anesthesia by cervical dislocation. Tissues are fixed in 10% formaldehyde, embedded in paraffin and stained with Hemotoxyline - Eosin and Masson's Trichrome. The specimens were examined under light microscope to evaluate the degree of inflammatory rection, fibroblast intensity, number of capillaries and collagen formation. Data were evaluated with Kruskal Wallis variance analysis, Mann - Whitney U test and Chi- square test.

Results: In our study mononuclear cells in adventitia–Dx/HA group was found greater than in Intramuscular-Dx/HA group, number of cells in Submucosa-Dx/HA group identified less than in other all groups.

Giant cells in adventitia–Dx/HA group was found greater than in Intramuscular-Dx/HA group, number of giant cells in Submucosa-Dx/HA group were identified less than in all other groups.

Significant difference determined in granuloma thickness between all the groups. Granuloma thickness in adventitia–Dx/HA group was found greater than in Intramuscular-Dx/HA group, Thickness of granuloma in Submucosa-Dx/HA group were identified finest.

Although quantitative assessment of capillary growth, number of fibroblast cells and amount of collagen formation could not be done, most significant increase in this parameter observed in adventitia-Dx/HA copolymer group. Number of above mentioned cells in Submucosa-Dx/HA group was identified less than in all other groups.

Macrophage cells in adventitia–Dx/HA group was found greater than in Intramuscular-Dx/HA group, number of cells in Submucosa-Dx/HA group identified less than in Intramuscular-Dx/HA group. In our study we found that injection of Dx/HA copolymer in to the muscular and adventitial tissue of bladder causes chronic inflammation process acompanied with acute inflammatory reaction.

Increase in mast and eosinophil cells was not detected in any group.

Conclusion: Characteristics of implantation tissue seems to be important as well as properties of the implant agent in Endoscopic Subureteric Implant Injection (ESII) treatment. In our study we determined that injection of Dx/HA copolymer into the muscular and adventitia layers of urine bladder causes significantly higher inflammatory response compared with Submucosa-Dx/HA group.

Our findings supports the hypothesis that the injection of Dx/HA copolymer deeper than the submucosal layer (injection in to the muscular or adventitial layer) of bladder may cause urethral obstruction after ESII treatment for VUR.

In this study it is obviously seen how important not to make injection out of the submucosal layer in ESII treatment. To increase success rate of ESII and to reduce serious complications such as uretheral obstruction, ESII technique should be improved/ modified. Standardisation of bladder wall thickness by ages of patients and comorbidities effecting bladder wall thickness and diversifying production of marked needles with various depths can be usefull in increasing success rates of ESII as well as reducing complication rates.

Key Words: Vesicoureterel reflux (VUR), Endoscopic Subureteric Implant Injection (ESII), Dextranomer hyaluronic acid copolymer (Dx/ HA).

1. GİRİŞ/AMAÇ

VÜR, idrarın mesaneden üretere ve/veya böbreğe geri kaçışıdır. Üreterovezikal bileşkede, üreterin intramural uzunluğu, submukozal üreter uzunluğu, üreterin çapı ve üreterin mesaneye açılma lokalizasyonu '*flap-valve*' mekanizmasını oluşturur (55). Bu bileşenler işeme sırasında idrarın mesaneden üretere geri kaçışını önler. VÜR'ün en önemli sebebi üreterovezikal bileşkenin anormal anatomisi ve/veya disfonksiyonudur. VÜR, üriner sistem enfeksiyonu, renal skar oluşumu, hipertansiyon ve reflü nefropatisine sekonder kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (1).

Matouschek 1981'de VÜR'ün tedavisi için açık ameliyata alternatif olarak üreter orifisi çevresine submukozal alana endoskopik olarak politetrafloretilen (PTFE) enjeksiyonunu uygulamıştır (2). ESİE tedavisi başarısının yüksek olması, minimal invaziv yöntem olması ve komplikasyonlarının düşük olması sebebi ile yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır (3). ESİE tedavisinin sonuçları yayınlanmaya başlandıkça enjeksiyon materyallerinin başarılı olduğu kadar konplikasyonlara da sebep olduğu anlaşılmıştır (3, 4). PTFE'nin beyne ve akciğere migrasyonu gösterilmiş ve bu enjeksiyon materyalinin kullanımı terk edilmiştir (4). Polivinil alkolün (Ivalon) neoplazi oluşturma riski sebebi ile kullanımı durdurulmuştur (4). Kollajenin subüreterik enjeksiyonu volüm devamlılığı sağlamadığı anlaşıldığı için kullanımı durdurulmuştur (4). Son 30 yılda komplikasyon oranı düşük ideal enjeksiyon materyalinin keşfine yönelik araştırmalar yapılmıştır (3, 4, 5). Enjeksiyon materyali, temel özelliği volümünün devamlılığını sağlamalı, konak cevabı oluşturmamalı ve enjeksiyon materyali partiküllerinin uzak veya lokal migrasyonu olmamalıdır.

VÜR'ün endoskopik tedavisinde yaygın olarak kullanılan Dx/HA kopolimer ile yapılan deneylerde bu enjeksiyon materyallerinin güvenli olduğu ve migrasyonun olmadığını rapor edilmiştir (5, 9, 10). Ancak klinik araştırmalarda Dx/HA kopolimer ile yapılan ESİE sonrası hidronefroz gelişen ve açık üreteroneosistostomi (ÜNS) gerektiren ciddi komplikasyonlar gelişen olgular bildirilmiştir (6, 7, 8). Bu olguların cerrahi spesimenlerin histopatolojik incelemelerinde yaygın periüreteral inflamatuar değişim, granülom oluşumu, yoğun yabancı cisim reaksiyonu gözlenmiştir (6). Dx/HA kopolimer'in neden her hastada aynı enflamatuar cevap oluşturmadığı bilinmemektedir. Dx/HA kopolimerin hidronefroza neden olan ilerleyici enflamatuar cevabın enjeksiyon materyalinin üreterovezikal bölgede adventisya tabakasına yapılmış olması veya taşmış olması sebebi ile gelişmiş olabileceği vurgulanmıştır (6). Vezikoüreteral bölgeyi oluşturan farklı histolojik katmanlarda (submukoza, musküler ve

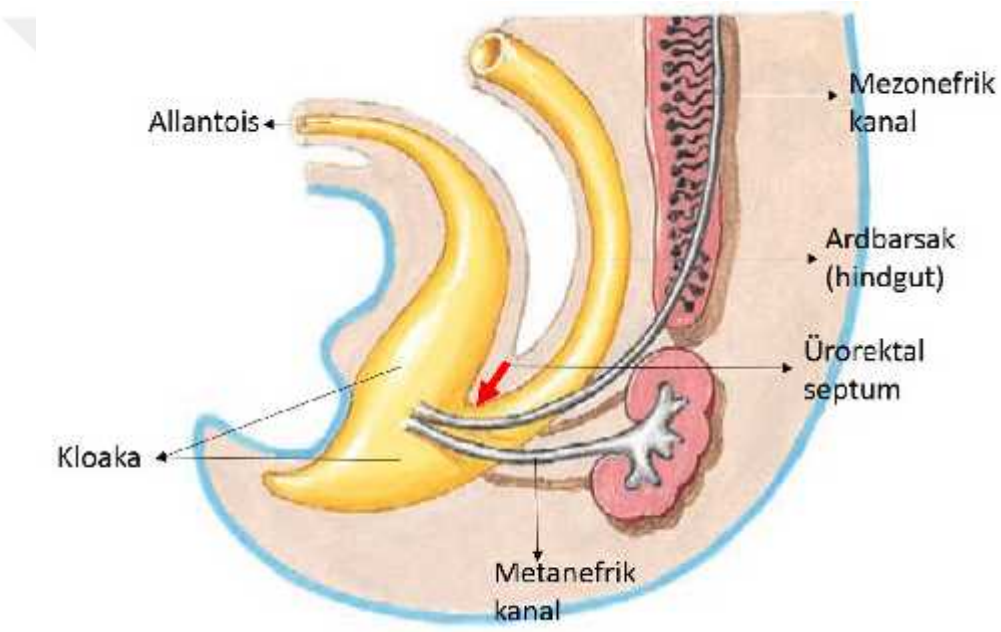
adventisya tabakaları) Dx/HA kopolimer enjeksiyonunun farklı inflamatuar yanıt oluşturabileceği düşünülebilir. Dx/HA kopolimer'in enjekte edildiği üreterovezikal bileşkeyi oluşturan farklı histolojik katmanlarında yaptığı histopatolojik değişiklikler araştırılmamıştır.

Bu çalışmada deneysel rat modelinde Dx/HA kopolimerin, üreter orifisi düzeyinde ÜVB'nin submukoza, düz kas (detrusor) ve adventisya katmanlarındaki histolojik etkilerinin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürogenital Sistem Embriyolojisi

Üriner sistem; böbrekler, üreterler, mesane, üretradan oluşmaktadır. İntrauterin gelişimin 16. gününde endodermal kökenli son barsağın (*hindgut*) kör ucu allantoisin başlangıç noktasının kaudaline doğru genişleyerek kloakayı oluşturur. Kloakayı önündeki dış yüzeyden ektodermal çöküntüde uzanan ve ince bir doku plağı olan kloakal membran ayırır. Gelişimin 4. ve 7. haftaları arasında ürorektal septum kloakayı primitif ürogenital sinüs (anterior parça) ve anorektal parça (posterior parça) olmak üzere ikiye ayırır. Kloakal membran ise önde ürogenital membran, arkada da anal membran şeklinde ikiye ayrılır (11, 12). (Şekil 1).



Şekil 1: Ürogenital sistem gelişimi (30).

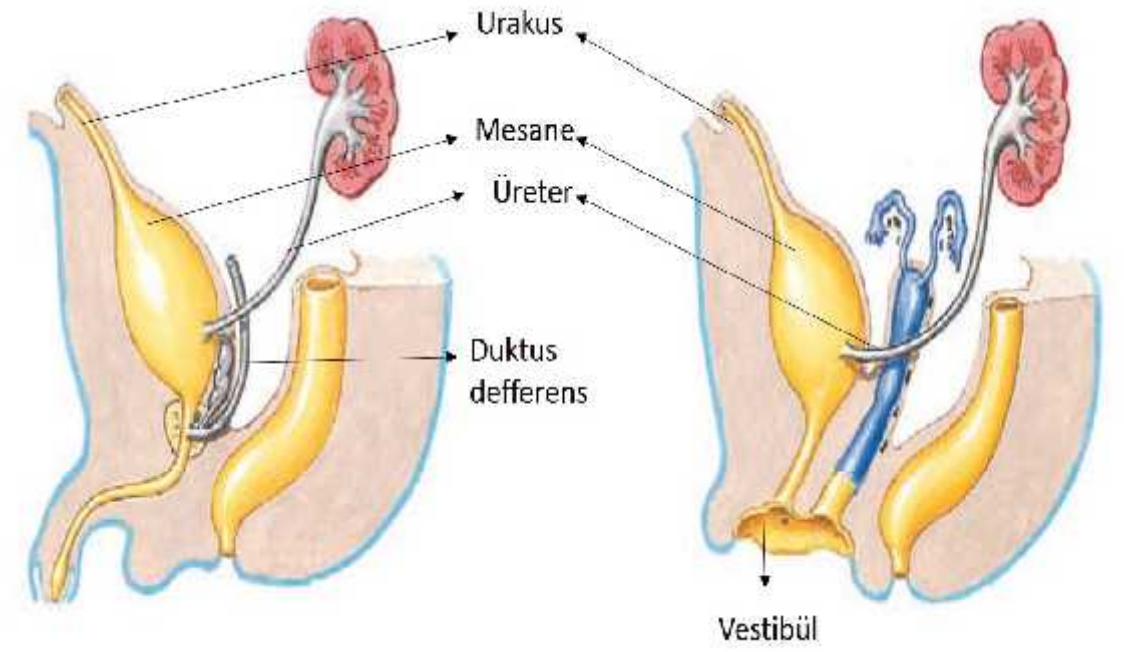
Primitif ürogenital sinüs üç bölümden oluşur. Üst ve en büyük parça mesanedir. Başlangıçta mesane allantoisle ilişkilidir. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus kalır. Erişkinlerde bu ligamente median umblikal ligament denir. İkinci parça ise daha dar bir segment olan pelvik parçadır.

Erkeklerde prostatik ve membranöz üretra buradan gelişir. Son parça ise ürogenital sinüsün fallik parçası olarak bilinen kalıcı ürogenital sinüstür (11, 12).

Kloakanın bölünmesi sırasında ürogenital sinüse ağızlaşmış olan mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilerek bu yapıdan mesane tabanı ve trigon

oluşur. Başlangıçta mezonefrik kanalların birer çıkıntısı halindeki üreterler ortak boşaltım kanalının emilmesinden sonra 7. haftaya kadar mesaneye ayrı ayrı girerler ve böbreklerin yukarı doğru yükselmesi ile üreter orifisleri de kraniale doğru kayarlar (12).

Üriner sistem, genital sistemle birlikte karın boşluğunun arka duvarında yer alan intermediate mezodermden gelişir. Dördüncü haftanın başında intermediate mezoderm somitle ilişkisini kaybederek nefrotomları oluşturur. İntermediate mezoderm intrauterin (İU) yaşam boyunca kranialden kaudale doğru göçerek pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç böbrek sistemini oluşturur(12).

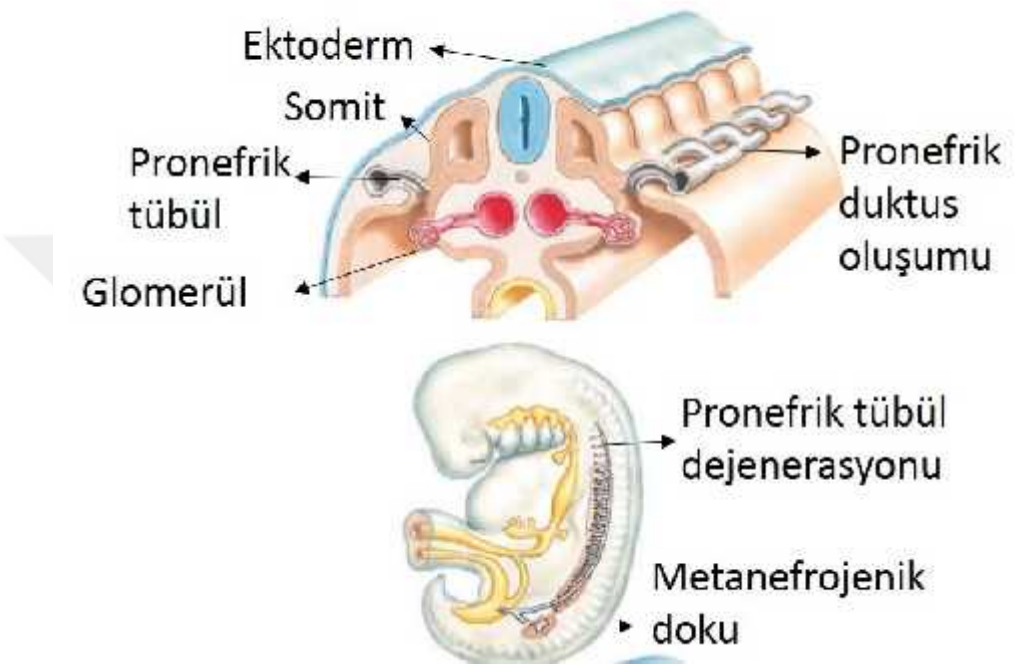


Şekil 2: Ürogenital Gelişim Basamakları (30).

İntrauterin yaşamın erken döneminde mezonefrozun oluşumu sırasında, 3. üriner organ olan metanefroz, yani kalıcı böbrek 5. haftadan itibaren hem intermediate mezodermden hem de mezonefrik duktustan köken alarak oluşmaya başlar. Bu sistemin boşaltım birimi metanefrotik mezodermden oluşsa da toplayıcı sistemi diğer iki nefrik sistemden farklı olarak mezonefrik duktustan köken alan üreter tomurcuğundan oluşur (12).

Üreter tomurcuğu metanefrik mezoderme gömülmüştür. Üreter tomurcuğundan; renal pelvis, major ve minor kaliksler ve toplayıcı tübüller gelişir. Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin bir çoğunun mekanizmasını açıklar (12). Üreter tomurcuğunun mezonefrik sistemin daha kaudalinden çıkması ortak boşaltım kanalının daha kısa olmasına neden olur ve primer

VÜR ile sonuçlanır. Bu kısa ortak kanal üreterlerin daha kraniale ve laterale doğru kaymasına neden olur. Böylece daha geniş bir trigon oluşur ve trigonal yapı daha kısa bir ortak kanalın emilmesiyle oluştuğundan daha az mezenkim içerir. Sonuçta daha lateral ve superiorda yerleşik, trigona fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifisler oluşur (13).



Şekil 3. Pronefroz, Mezonefroz, Metanefroz (30).

2.2. Ürogenital Sistem Anatomisi

Böbrekler kolumna vertebralisin her iki yanında ve karın arka duvarının en üst kısmında bulunurlar. Böbreklerin etrafı gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu ile ön yüzü ise periton ile örtülüdür. Böbrekler 11. torakal vertebranın üst kenarı ile 3. lumbal vertebranın alt kutbu seviyesinde bulunur. Sağda karaciğerin bulunması nedeniyle, sağ böbrek soldakine oranla biraz daha aşağıda yerleşmiştir (11).

Böbrekler metabolizma sonucu artık ürünlerin ve fazla suyun dışarıya atılmasında, vücudun su ve elektrolit dengesini sağlamakla görevlidir. Dolaylı olarak kan basıncı üzerinde de etkili olur (11)

Böbreği besleyen renal arterler her iki tarafta 1. ve 2. lumbal vertebra hizasından dik açı ile aortadan ayrılır. Böbrek venleri ise v.cava inferiora açılır. Böbreğin sempatik ve parasempatik sinir lifleri önce pleksus *coeliacus* daha sonra pleksus renalis aracılığı ile böbreğe gelir (11).

Böbrek dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılır. Renal medulla 10-18 adet konik veya piramidal yapılardan oluşur. Bunlar medüller piramitler adını alır. Her bir medüller piramitten kortekse doğru uzanan birbirine paralel tübül demetleri ve medüller ışınlar çıkar. Her medüller ışın, birkaç nefron grubu ile çok sayıda toplayıcı kanallardan oluşur. Her böbrek 1-4 milyon nefron içerir. Her nefron; renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpunun ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübüllerden oluşur (14).

Üreterler tübüler müsküler bir yapıda olup, böbrekten başlayıp mesane arka yüzüne kadar uzanır. Üreter, mesane duvarına girdikten sonra yaklaşık 2 cm oblik olarak ilerler. Mesanenin iç yüzündeki trigonun dış köşesinde bulunan ostium üreteris aracılığı ile mesaneye açılır. Tunika adventisya, tunika muskularis ve tunika mukoza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Üreterler a.renalis, a.testikularis (ovarika) ve abdominal aortadan gelen dallardan beslenir (11).

Mesane orta hatta yerleşen, içi boş ve musküler bir pelvik organdır. Kişinin yaşı, cinsiyeti ve içerisindeki idrar miktarı mesanenin yerleşimi, komşulukları, şekli ve boyutunu belirler.

Mesane doğumda abdominal yerleşimlidir, alt abdominal duvarda ekstraperitoneal alanda bulunur. Beş veya altı yaşta mesane kademeli olarak gerçek (minor) pelvise iner, önde pubik kemiklerin ve arkada vajen (kızlarda) veya rektumun (erkeklerde) arasında bulunur. Pratik açıdan pelvik diaframla ilişkidedir.

Erişkin mesanesinin normal kapasitesi 300 ml ile 500 ml arasındadır. İşenilen miktar genellikle 250 ml ile 300 ml civarındadır. Sağlıklı erişkin erkeklerde işeme gereksinimi ilk olarak 100 ml ile 150 ml'de hissedilir. Erkeklerde mesane hacminin 350 ml - 400 ml'ye ulaşması rahatsızlık verir. Maksimum kapasiteye ulaşıldığında istemsiz işeme gerçekleşir. Kadınlarda bu değerler daha düşüktür, bunun nedeni mesane hacminin küçük ve üriner sistem anatomisi farklı olmasıdır. İnfant ve çocuklarda mesane kapasitesi (yaş +2) x 30 (ml) formülü ile hesaplanabilir(15).

2.3. Ürogenital Sistem Histolojisi

Mesanenin iç yüzeyi transizyonel epitelle döşelidir. Mukozanın rengi değişkendir. Mesane boşken mukozanın rengi kırmızı, doluyken soluk renktedir. Memeli mesanelerinin epiteli (üroepitel) mesaneye dolan idrarı bileşimini hiç değiştirmeden böbreklerden geldiği haliyle uzun süre depolayabilme özelliğindedir. Üroepitel bunu sahip olduğu dört özelliği ile gerçekleştirir: Birincisi idrarla temas eden epitelyum yüzeyini en alt düzeyde tutarak idrarla kan arasndaki madde alışverişini azaltmaktadır. İkincisi apikal membranın elektrolit ve elektrolit olmayan maddeler karşısındaki pasif geçirgenliğinin düşük olmasıdır. Üçüncüsü üroepitel hormonal olarak düzenlenen bir sodyum reabsorpsiyon mekanizmasına sahiptir. Son olarak apikal membranın geçirgenlik özellikleri idrar ve kanda bulunan maddeler tarafından değiştirilemez. Üroepitelin bariyer işlevinin önemi enfeksiyöz sistitte belirginleşir. Bariyer işlevinin yitirilmesi, idrarın lamina propria ve altındaki kas tabakalarına temas etmesi hastanın suprapubik bölgesinin ve belinin ağrımasına, sık sık idrara çıkmasına ve işerken canının yanmasına yol açar.

Mesane mukozasının doğası mesanenin genişleyebilmesine olanak verir. Mesane idrarla dolduğunda mukoza yassılaşır. Boşken ise çok katmanlı ve girintili çıkıntılı bir görünüm alır. Trigonal bölgenin mukozası her zaman düzdür. Mukoza bu alanda altındaki kas yapısına sıkıca yapışmıştır. Trigon bölgesindeki kaslar üreterlerin kas lifleriyle davamlılık gösterir ve sempatik nöral innervasyonun denetimi altındadır.

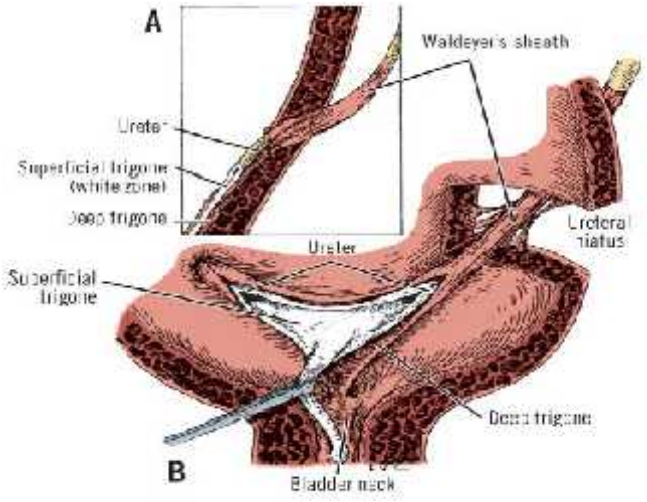
Mesane mukozası yukarıda üreterlerin, aşağıda üretranın mukozasıyla devamlılık gösterir. Kontinans ve işeme mesane boynunda organize olmuş kaslar, erkek üretrasının preprostatik kas bölümü ve levator ani tarafından düzenlenir. Bu kaslar yanında üretrayı destekleyen başka dokular ve ürogenital diyafram sfinkteri de vardır. Pelvik diyaframın mesane boynunu destekleyen pubokoksigeus kası mesane boynunu aşağıya çekerek üretrayı gevşetmektedir. Trigonal bölgenin histoloji ve anatomisi ile üriner kontinans ve istemli işemeyi kontrol eden mekanizmanın hala tam olarak anlaşılmış olduğu söylenemez.

Kaliksler, renal pelvis, üreter ve mesanenin histolojik yapısı aynıdır. Bu organların mukozası çok katlı değişken epitel ve bağ dokusunun yaptığı lamina propriadan oluşur (11).

Üreterler idrarı peristaltik kasılma ile mesaneye boşaltır. Renal kalikslerin, renal pelvisin ve ekstravezikal üreterin düz kas yapısı peristaltik aktivite oluşturacak yapıdadır.

Bunu kas fibrilleri sağlar. Kas fibrilleri mesaneye yaklaşırken tekrar longitudinal olarak organize olurlar. Üreter mesane duvarını oblik olarak geçer. İntravezikal üreter, peristaltik özelliği olmayan longitudinal kas liflerinden oluşur (Şekil 4). Bu düz kas lifleri diğer üreterden gelen liflerle birleşip mesane boynunu geçerler. Kızlarda eksternal üretral meanın hemen iç tarafında, erkeklerde ise verumontanumda son bulurlar. Oluşan bu yapıya yüzeyel trigon denir (13).

Normalde üreter 3 kas tabakasından oluşurken, distal üreterin mesaneye 2-4 cm yakın bölümünde, sirküler ve oblik seyreden kas liflerinde longitudinal dönüşüm olur. Bu üreter segmentinde üreterin sadece longitudinal kas liflerinden oluştuğu gözlenir. Bu

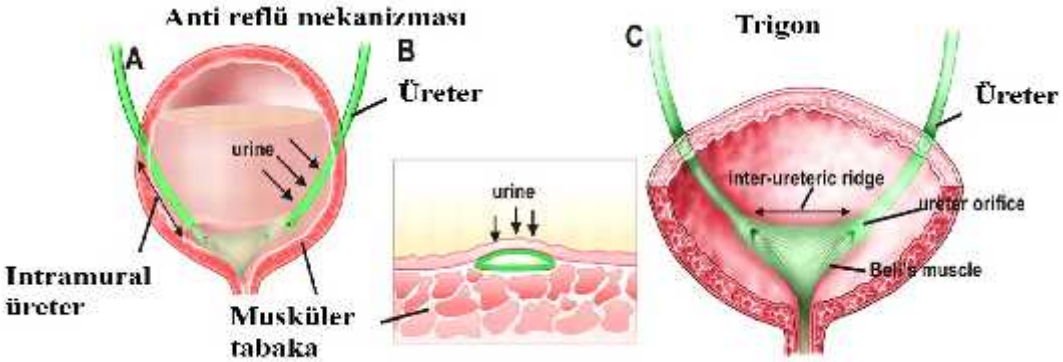


Şekil 4: Üreterovezikal bileşke, trigon, intramural ve submukozal üreterin oblik seyri görülmektedir.

bölüm fibromusküler yapıda olduğundan fibromusküler kılıf veya *Waldeyer* kılıfı olarak adlandırılır. *Waldeyer* kılıfı mesane içerisinde tübüler yapısı düzleşerek bir kısım detrusör lifleriyle birleşir. Bu değişiklikler diğer üreterde de oluşur ve iki yapı mesane tabanında birleşerek uç kısmı mesane boynuna uzanan üçgen şeklinde (musküler ve fibrokollagen doku) derin trigonu oluşturur (13).

2.4. Mesanenin Fizyolojisi:

Üreterovezikal bileşke, mesanenin depolama süresince ve işeme boyunca idrarın tekrar böbreğe doğru retrograd akışını engellerken, üreterden mesaneye doğru, idrar akışının aralıklı pasajına izin veren anatomik ve fonksiyonel yapıya sahiptir. Belirtilen fonksiyonlar, üreterin mesane duvarında yeterli uzunlukta oblik intramural seyrine, uygun uzunlukta submukozal tünelden geçmesine ve trigon üzerinde doğru lokalizasyona açılmasına bağlıdır. Bu '*flap-valve*' konfigürasyonu, intramural ve submukozal üreterin, detürsor kasının desteğine zıt yönde, aşamalı mesane dolumu ile sıkıştırılmasına neden olur (şekil 5) (16).



Şekil 5: A). İntramural üreterin oblik seyri. (B). Mesane dolumu sırasında intramural üreterin komprese olması. (C). Trigonun ayrıntılı şematik çizimi (31).

Üreterovezikal bileşkenin anatomik mekanizmaları, aşağıdaki gibi özetlenebilir. Üreteral kasın doğal tonusu, idrarın dışa akışı dışında intramural üreterin orta dereceli pasif kapanmasını sağlar. Mesane doldukça ve şiştikçe, detrusor kasının '*flap–valve*' mekanizması yaratan, güçlü arka duvar desteği ile intramural ve submukozal üreterin oblikliği progresif olarak artar. Trigonun tonusu ve kontraktilitesi, mesane dolarken ve gerildikçe sürekli olarak artar ve üreter orifisleri arasındaki sağlam bağlantının, bunun da ötesinde 'flap- valve' mekanizmasının büyümesini sağlar. İşeme, ayrıca, trigonal tonusu stimüle ederek, üreteri sıkıca tutar ve orifisin laterale yer değiştirmesini önler. Bu '*flap-valve*' mekanizmasının kritik yönü, intramural ve submukozal üreterin efektif oklüzyonudur, çünkü artan intravezikal basınç, üreteri detrusor kasına karşı sıkıştırır. Üreter ve trigonun anatomik ve fonksiyonel entegrasyonu, üreterovezikal bileşkede idrarın engellenmeden tek yönde akışına izin verir (16).

Üreterovezikal bileşke'nin fonksiyonel bileşenleri, ilk olarak 1812'de, Bell'in, trigona uzanan, üretere ait longitudinal kas liflerinin (Bell's muscule), intramural üreter eğiminin korunmasında önemli olduğunu tespit etmesiyle anlaşılmıştır. Tanagho ve Pugh, intravezikal olarak azanan üreter kas liflerinin anatomik tanımlamasını yapmışlardır. İç longitudinal üreter lifleri, erkeklerde verumontanum seviyesine, kadınlarda ise üretranın dorsal yüzüne kadar yüzeyel trigonu oluştururlar. Trigonda, kas lifleri açılarak uzanırlar ve trigonun orta çizgisinde, kontralateral üreterin lifleriyle karışırlar. Orta sirküler üretral kas, üretral hiyatus seviyesinin ilerisinde izlenmez. Mesane duvarının hemen dışındaki distal üreter adventisyası, üreteri çevreleyen fibromüsküler kılıf (*Waldeyer's sheath*) ile birleşir. *Waldeyer* kılıfının, mesanenin dolum ve boşaltımı sırasında, intramural üreterin hiyatus içinde serbestçe kaymasına izin verirken, üreteri hiyatus içinde tuttuğu düşünülür (şekil 4) (16).

2.4.1. Antireflü Mekanizması

Vezikoüreteral bileşkenin normal valv mekanizmasını belirleyen ve VÜR'ü önleyen yapılar (17).

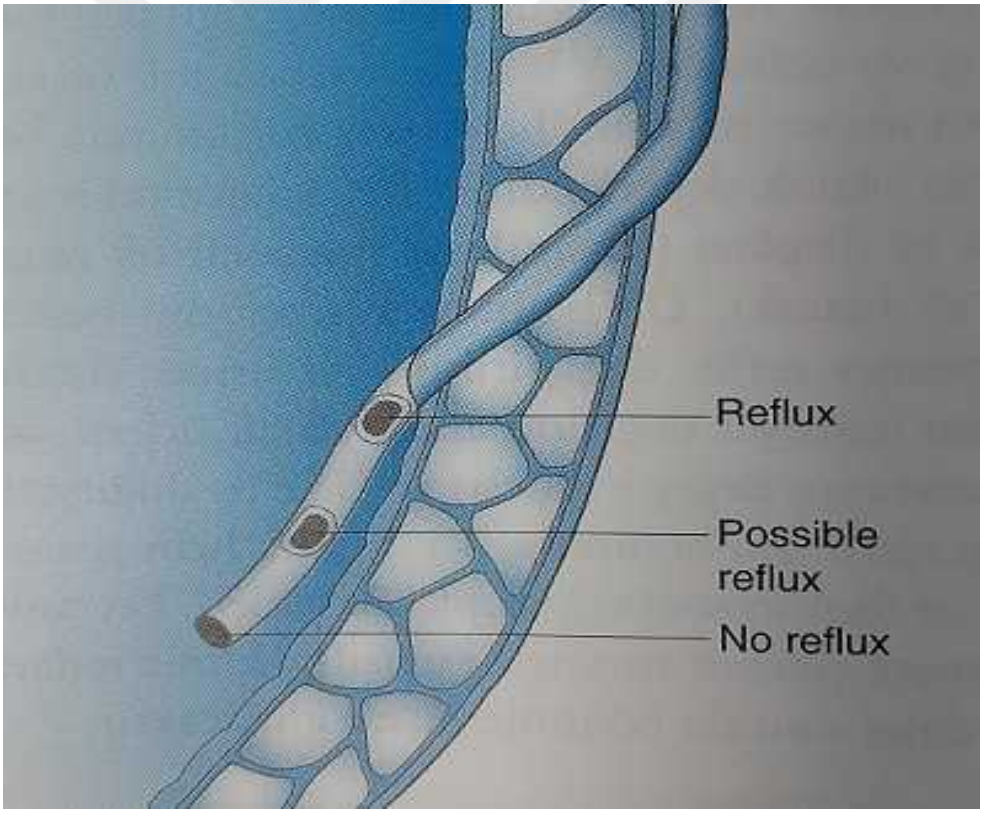
- İntramural üreterin ve bunun submukozal bölümünün uzunluğunun yeterli olması: Geniş çaplı ve kısa submukozal üreterde valv mekanizması yeterli çalışmaz. Distal üreter çapının submukozal üreter uzunluğuna oranı antireflü mekanizmanın etkinliğini belirleyen en önemli faktördür. Normalde 1/5 olan bu oran, VÜR'ü olan çocuklarda yapılan bir çalışmada 1/1,4 olarak bulunmuştur (17).
- Üreterin mesaneye oblik olarak girmesi,
- İşeme sırasında yüzeyel trigonun kasılarak üreter orifislerini mediale çekmesi,
- İşeme sırasında üreterdeki aktif peristaltizm ile idrarın mesane içine boşaltılması,
- *Waldeyer* kılıfının üreterin fiksasyonu için yeterli fibromüsküler destek sağlaması,
- Mesene içi basınç artışı sırasında submukozal üreterin kapanmasını sağlayabilecek yeterli derin trigon ve detrusor desteğinin olması,
- Üreterovezikal bileşkenin, artan mesane basıncına bağlı idrarın üst üriner sisteme geri kaçışına engel olacak şekilde kapanması,
- Mesanenin dolumu sırasında, üreter basıncının mesane içi basıncından yaklaşık beş kat daha fazla olması,
- Otonom sinir sistemi ve duyusal innervasyonun yeterli fonksiyon görmesidir (17).

3. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

3.1. Tanım

Vezikoüreteral reflü (VÜR), idrarın mesaneden üretere ve/ veya böbreğe geri kaçışıdır. Üreterovezikal bileşkede, üreterin intramural uzunluğu, submukozal üreter uzunluğu, üreterin çapı ve üreterin mesaneye açılma lokalizasyonu '*flap-valve*' mekanizmasını oluşturur. Bu bileşenler işeme sırasında idrarın mesaneden üretere geri kaçışını önler. VÜR'ün en önemli sebebi üreterovezikal bileşkenin anormal anatomi ve/ veya disfonksiyonudur .

Üreterlerin oluşumundaki anomaliler antireflü mekanizmasını bozarak VÜR, yetersiz mesane boşalması, üriner staz ve enfeksiyona yol açar. VÜR oluşumunda çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Kısa üreteral tünel nedeniyle dolu mesanenin üreteri baskılama yeteneği bozularak reflü kolaylaşır (Şekil 6). Yüksek mesane basıncı, üreteral tünel normal olsa bile VÜR'e neden olabilir. Üreteral tünelin zayıf zemini üreterovezikal direnci azaltır. Bu durum genellikle nörovezikal disfonksiyon ile birlikte görülür (18).



Şekil 6: Olası Üreter Orifis Lokalizasyonları (32).

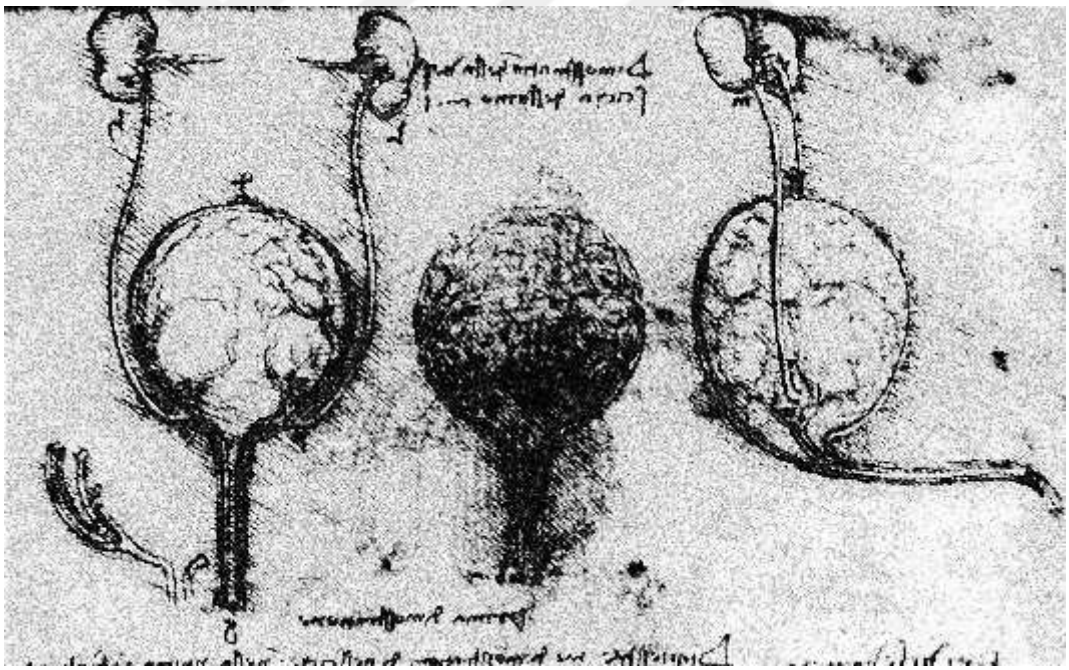
VÜR özellikle, İYE (idrar yolu enfeksiyonu) ile beraber olduğunda, ilerleyici böbrek hasarı için bir risk faktörü olup tanıda gecikme, yetersiz tedavi ya da uygunsuz izlem

sonucunda; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, reflü nefropatisi, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişebilmektedir (1).

3.2. Tarihçe

Reflü ilk olarak ortaçağda tanımlanmıştır. Üretero vezikal bileşke ilk defa Leonardo da Vinci tarafından betimlenmiştir (şekil 7). İlk deneysel reflü 1883'te Levitt ve Weiss tarafından oluşturulmuştur. İnsanlarda ise reflü ilk kez 1893 yılında Pozzi tarafınca gösterilmiştir. Üreterin mesaneye normal oblik girişi ile reflünün önlendiği 1903 yılında gösterilmiştir. Ransley ve Risdon 1975'te deneysel domuz modelinde VÜR oluşturulmuşlardır. Sistografi 1935'te Bertini tarafından tanımlanmış olup VÜR tanısında kullanılmaya başlanmıştır. VÜR'ün açık cerrahi teknikleri Hutch, Politano, Leadbetter, Glen-Anderson, Cohen, tarafından 1950'lerde tanımlanmıştır. 1961'de Lich ve Gregoir ekstravezikal üreteral reimplantasyonu tanımlamıştır. (19, 20).

Matousceck 1981'de ilk defa VÜR tedavisinde endoskopik subüreterik Teflon enjeksiyonu uygulamıştır (21).



Şekil 7: '' Böbrekler , üreterler ve üreterlerin mesane girimindeki detayları betimleyen üç mesane çizimi'' başlıklı Leonardo da Vinci'nin çalışması (19).

3.3. Çocuklarda VÜR İnsidansı.

Sağlıklı çocuklarda VÜR insidansı % 0,4-1,8 iken, İYE geçirmiş çocuklarda %10-40 arasında değişmektedir (22). VÜR tanılı hastalar yaş ve cinsiyete göre bifazik dağılım göstermektedir. İlk grup, antenatal hidronefroz nedeniyle postnatal dönemde tetkik edilen

hastalardır. Bu gruptaki hastalar sıklıkla erkektir. Neonatal VÜR'ün 4 yıllık tedavisiz izleminde VÜR'lerin %76'ı kaybolduğu görülmüştür.

İkinci grup VÜR hastalarının tanısı daha ileri yaşlarda İYE etiyolojisi araştırılırken tespit edilmektedir. Bu gruptaki hastalar çoğunlukla kızdır.

Antenatal hidronefroz tanılı hastaların %10-30'nda VÜR tespit edilmiştir. İYE sonrası çekilen işeme sistoüretrografide (İSÜ) çocuk hastaların %30'nda VÜR görülürken, erişkin hastalarda %5 VÜR tespit edilmiştir.

Siyah ırk İYE tanılı çocuk hastalarda VÜR %9 tespit edilmiştir. Aynı zamanda siyah ırk çocuklarda İYE insidansı da diğer çocuklara kıyasla daha düşüktür (23).

3.4. VÜR'ün Sınıflandırması

Trigonun zayıflamasına ve intravezikal üreterin kısalmasına neden olan durumlar sıklıkla primer (konjenital) VÜR'e yol açar. Obstrüksiyon, nöropatik veya iatrojenik nedenlerle de reflü oluşabilir (sekonder reflü) (24, 25)

3.4.1. Primer (Konjenital) Reflü: Embriyolojik gelişim sırasında üreterotrigonal birleşimin hatalı gelişimi (submukozal tünelin kısalığı veya buradaki kaslarda zayıflık) sonucu oluşan anatomik yapının yani yetersiz valvüler mekanizmanın, neden olduğu reflüye primer reflü denir (24, 25).

3.4.2. Sekonder Reflü: Mesane obstrüksiyonu ve bunun sonucunda oluşan yüksek mesane içi basıncı nedeniyle oluşan reflüye sekonder reflü denir. Nöropatik mesane, posterior üretral valv, Prune Belly Sendromu, ektopik üreter sekonder VÜR nedenleridir (24, 25).

3.5. VÜR'ün Derecelendirilmesi

Uluslararası Reflü Sınıflamasında VÜR, 5 derece ye sınıflandırılmıştır (Şekil 8) (24, 25).

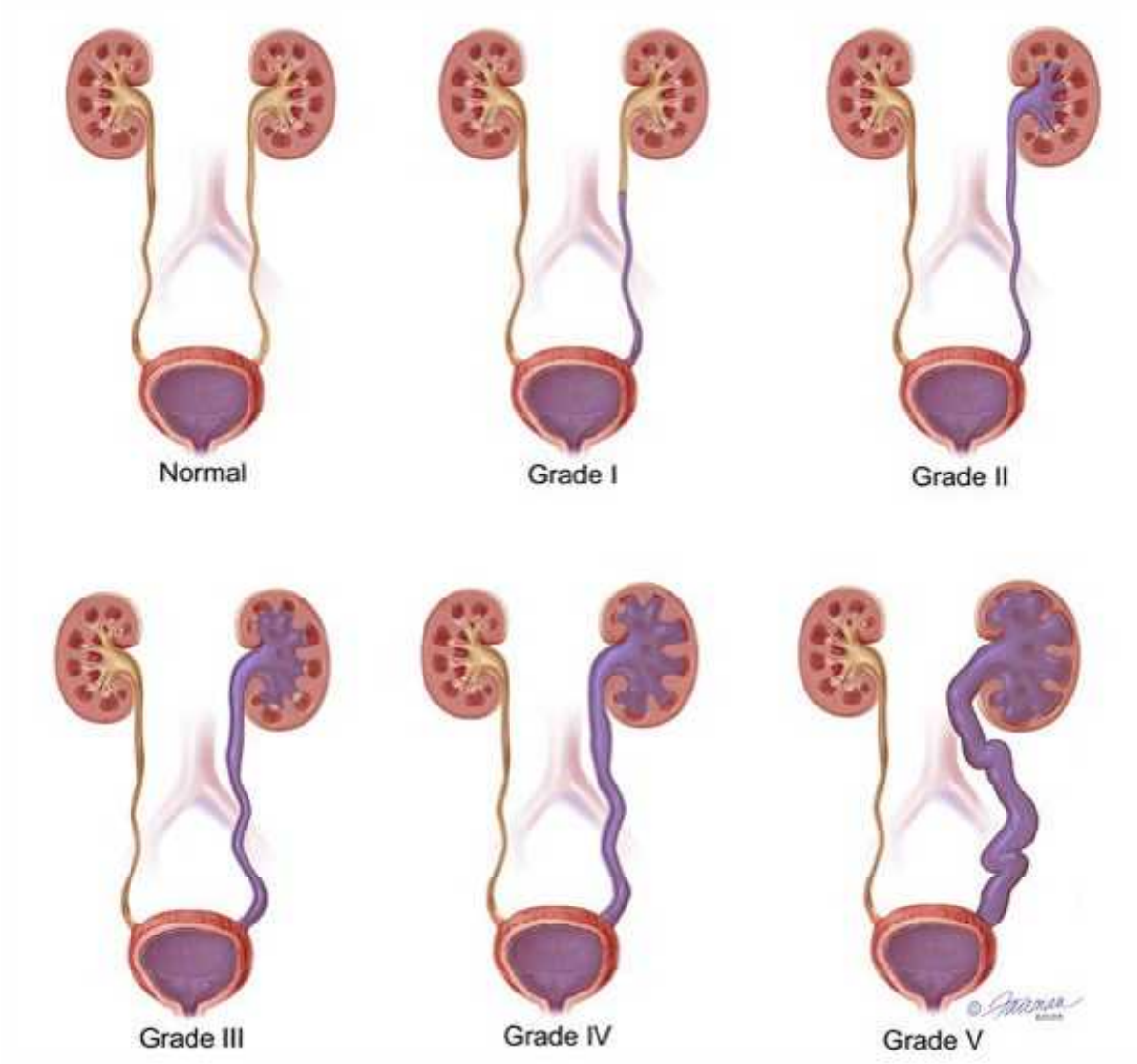
Grade I: Sadece üretere reflü vardır.

Grade II: Üreter, pelvis ve kalikslere kadar reflü vardır. Ancak üreter veya pelviste dilatasyon yoktur ve kaliksiyel forniksler normaldir.

Grade III: Üreter ve pelviste hafif veya orta dereceli dilatasyon ve/veya tortiosite 0mevcuttur. Fakat kaliksiyel forniksler normaldir veya hafif küntleşme vardır.

Grade IV: Orta derecede üreteral dilatasyon ve/veya tortiosite ve renal pelviste orta derecede dilatasyona ilaveten kalikslerde tam düzleşme vardır. Ancak papilla izleri kaybolmamıştır.

Grade V: Üreterin gros dilatasyonu ve tortiositesi yanısıra renal pelvis ve kalikslerde de gros dilatasyon ve kalikslerin çoğunda papilla izleri kaybolacak kadar silinme vardır.



Şekil 8: Vezikoüreteral Reflünün Derecelendirilmesi (33).

3.6. VÜR'de Tanısal Yaklaşım

VÜR'ü olan hastaların ateşli idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar oluşumuna karşı ciddi yatkınlıkları olduğu savunulmaktaydı. Son dönemde yayınlanan idrar yolu enfeksiyonu yönetimi ile ilgili 'guideline'larda izole VÜR eskiden olduğu kadar önemsenmemektedir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Büyük Britanya Ulusal Sağlık Enstitüsünün yayınladığı güncel 'guideline' göre ilk non-komplike ateşli idrar yolu enfeksiyonu sonrası VÜR ön tanısı ile İSÜ çekilmesi çoğu hastaya önerilmemektedir.

Septisemi, uygun antibiyoterapiye 48 saatte cevap alınamaması, zayıf idrar çıkışı, prokalsitonin değerinin 0,5 ng/ml'den yüksek olması, yüksek kreatinin değeri, E.Coli dışı mikroorganizmaların neden olduğu İYE ve tekrarlayan İYE, Büyük Britanya Ulusal Sağlık

Enstitüsünün yayınladığı ‘guideline’ göre VÜR’ün radiolojik incelemesini önerdiği durumlardır (işeme sistoüretrografide çekilmesi) (26).

AAP güncel ‘*guideline*’da ultrasonografide (USG) hidroüreteronefroz, üriner sistem anomalisi, skar bulgusu, obstruktif üropati bulgusu veya yüksek derece reflüyü düşündürür bulgu görülmedikçe 2 ay ile 2 yaş arası geçirilen ilk febril İYE sonrası rutin olarak İSÜ çekilmesini önermemektedir (26).

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ise 2 yaş altı ilk febril İYE sonrası tüm hastalara İSÜ çekilmesini önermektedir (26).

VÜR’ün altın standart tanı yöntemi derecelendirme imkanı da sağlaması nedeni ile İSÜ’dür. İSÜ’nün invaziv tanı yöntemi olması ve radyasyon maruziyeti nedeni ile mutlak gereklilik olmadıkça tüm dünyada kullanımı azaltılmaya çalışıldığı görülmektedir.

VÜR’ün tanısal yaklaşımında farklı görüşler bildilmekte olup ülkeler ve klinikler arası farklı yaklaşımlar mevcuttur. VÜR’ün tanısal yaklaşımında konsensüs sağlanamamış olması nedeni ile her hastaya bireysel yaklaşım gerektirip, hekimin deneyimi önemlidir.

Radionüklid sistogram (RNS) de VÜR tanısında kullanılan hassas görüntüleme yöntemidir. Konvansiyonel İSÜ kadar ayrıntılı anatomik bilgi vermemesi ve erkek hastada Posterior Üretral Valv (PÜV) hakkında bilgi vermemesi nedeni ile VÜR tanılı hastsaların izleminde kullanılması tercih edilmektedir (27).

Hastanın tanı, izlem, ameliyat öncesi veya ameliyat sonrası izlem sürecinde Renal ultrasonografi (USG), Merkaptoasetiltriglisin (MAG-3), Dietilentriaminpentasetik asit (DTPA), dimerkaptosüksinik asit (DMSA), ürodinamik değerlendirme gibi tanısal yöntemlerden yararlanılır (27).

3.7. VÜR Tedavisi

VÜR’de tedavinin amacı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunun neden olduğu renal parankimal hasarı ve VÜR’ün diğer komplikasyonlarını önlemektir. (27).

Rölatif cerrahi anedikasyonlar: (27).

- Supresyon tedavisi ile izlenen hastada tekrarlayan İYE
- Böbrek fonksiyonunda azalma
- Spontan rezolüsyon ihtimali düşük olan hastalar
- Yüksek dereceli reflü
- Tekrarlayan piyelonefrit.

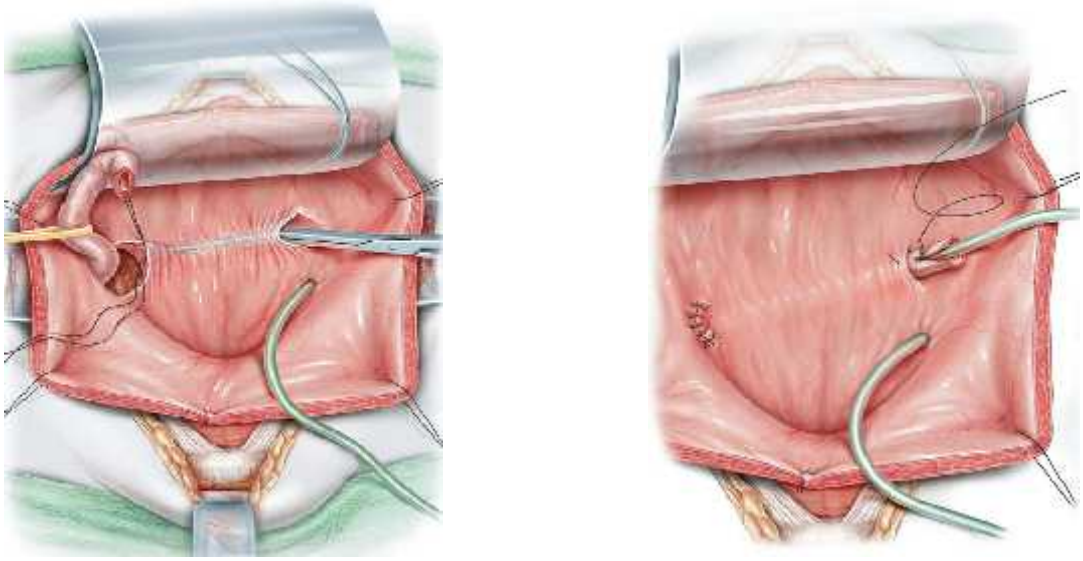
3.7.1. Açık Cerrahi Teknikleri

Üreteral reimplantasyon cerrahisinde bugün kullanılan teknikler 1950'li yılların sonlarından itibaren ortaya çıkmaya başlamıştır. Günümüzde en fazla kullanılan üreteroneosistostomi teknikleri, Politano-Leadbetter, Cohen, Glenn- Anderson, Lich-Gregoir'dir. Hangisi kullanılırsa kullanılsın temel hedef, üreterin arkadan detrusor desteği alması ve submukozal tünelin uzunluğunun üreter orifisinin en az 5 katı olmasıdır (*Paquin's rule*). Cerrahi tedavide amaç mesane içerisinde yeterli uzunlukta submukozal tünel oluşturmaktır. Bunun için mesane içi ve mesane dışından uygulanan değişik teknikler kullanılmaktadır (27).

3.7.1.1 Açık Anti-Reflü İntravezikal Cerrahi Teknikler

Cross-Trigonal Cohen Üreteroneosistostomi (1975)

En sık uygulanan intravezikal reimplantasyon yöntemlerinden birisidir. İntravezikal üreterin serbestleştirildikten sonra, kontralateral üreter orifisinin superioruna hazırlanan yeni mukozal orifise anastomozu prensibine dayanır (Şekil 9). Üreterin bu konfigürasyonla reimplantasyonu, dilate veya inceltilmiş (*tapered*) üreterlerin rahatlıkla yerleşebileceği bir submukozal tünel hazırlanmasına olanak tanımaktadır. İntakt bir arka mesane duvarı boyunca tünel hazırlanması sağlam bir kas desteği sağlar. Bu yöntem tüm VÜR derecelerinin tedavisinde etkili, güvenilir ve kolay öğrenilebilir bir yöntemdir. Mesane arka duvarı boyunca üreteral ilerletmenin nadiren bükülme ve obstrüksiyona sebep olacağından dolayı özellikle küçük kapasiteli ve kalın duvarlı/nörojenik mesanelerde kullanımı avantajlıdır. Üreter obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar, Politano-Leadbetter yöntemine göre çok daha enderdir.



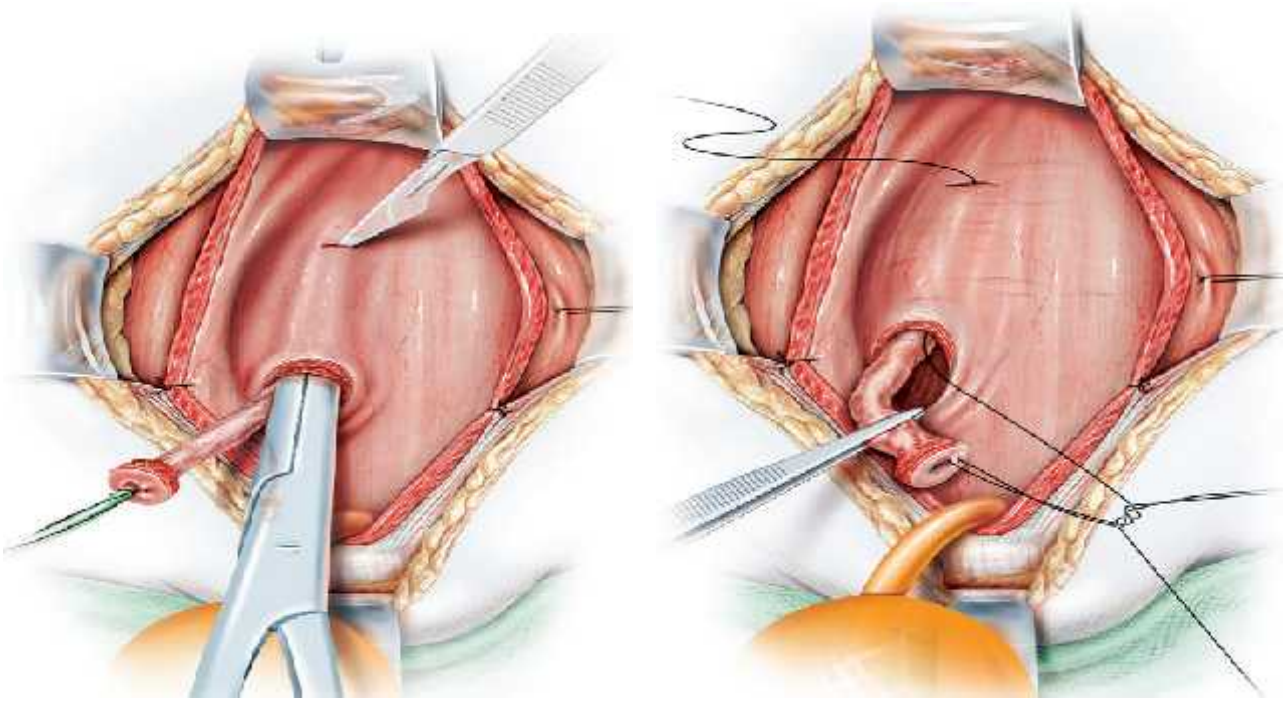
Şekil 9: Cohen Cross-Tigonal Üreteroneosistostomi Tekniği (34).

Ayrıca, eş zamanlı mesane boynu rekonstrüksiyonu yapılan durumlarda, üreterin superiora yerleştirilmesinin mesane boynu uzatılmasına ek yer sağlayacağı gerekçesiyle tercih sebebidir. En belirgin dezavantajı ise üreterin normal anatomik seyrinden çıkarılarak potansiyel olarak retrograd kateterizasyonu engelleyebilecek yeni bir konfigürasyon sağlanmasıdır (34).

Politano- Leadbetter (1958)

Bu ameliyat yönteminde intravezikal üreterin, detrusör ve *Waldeyer* kılıfı boyunca retroperitoneal yapışıklıklardan diseke edilmesidir. Ardından yeni hiatus (*neohiatus*), orijinal hiatusun superomedialinde, mesane dolumu ile üreterin bükülmeyeceği yeterince immobil bir bölgede oluşturulur. Serbestleştirilen üreter, uygun bir arka mesane diseksiyonu ve peritonun uzaklaştırılması sonrasında neohiatustan ilerletilen klemp yardımıyla tekrar mesane içine alınır, neohiatus-orijinal hiatus arasında oluşturulan submukozal tünelden geçirilerek eski konumuna anastomoz edilir (Şekil 10). (35)

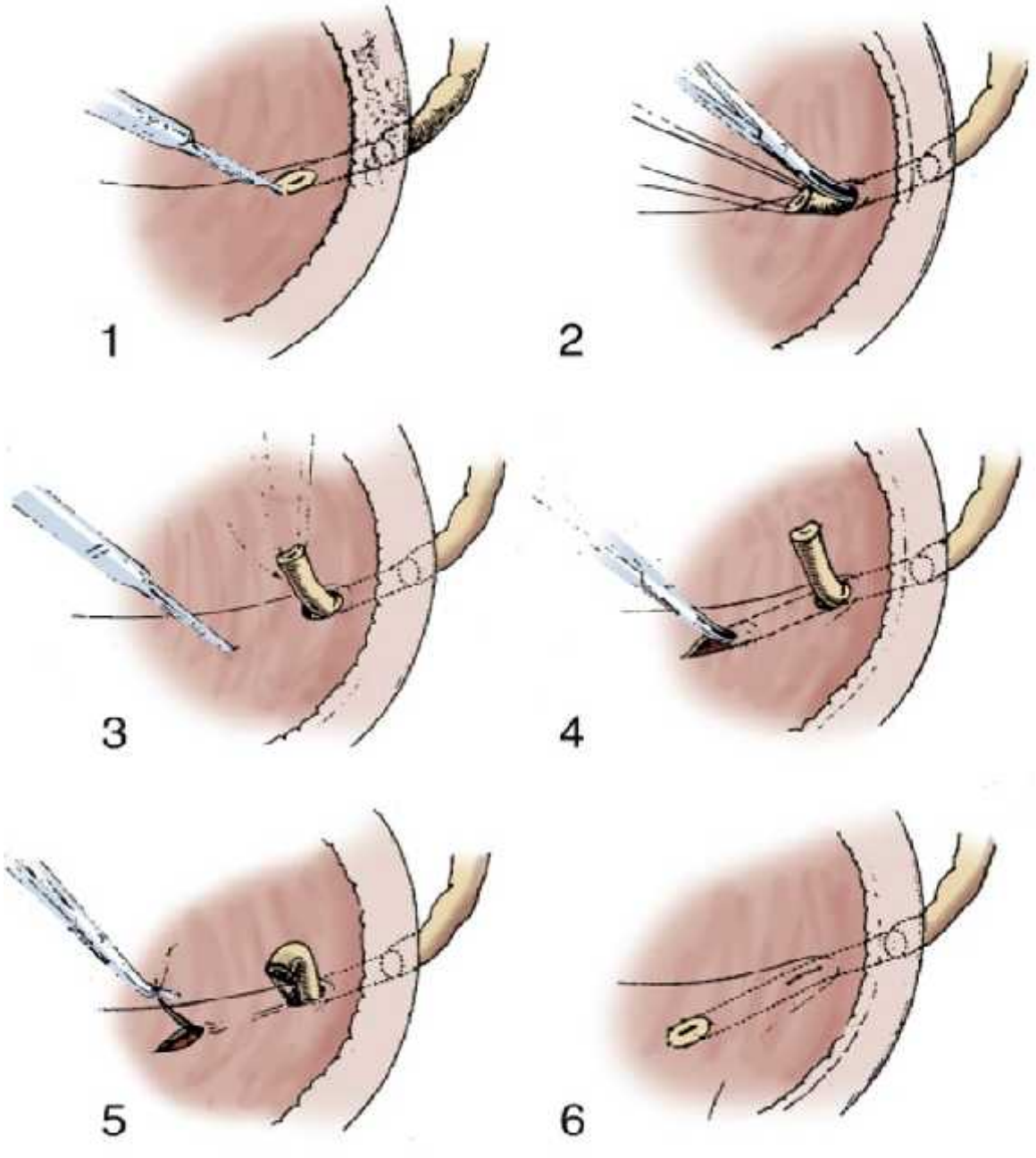
Bu tekniğin avantajları özellikle yüksek dereceli reflülerde faydalı olan uzun bir submukozal tünel oluşturma olanağı, gerektiğinde endoürolojik manipülasyonlar için daha kolay kateterize edilebilir anatomik üreteral meatus ve bilateral reflünün aynı seansta pelvik pleksusa zarar vermeden tedavi edilebilmesidir Dezavantajları ise dikkat edilmediği taktirde posterior diseksiyon sırasında gelişebilecek barsak yaralanması ve üreteral kinke bağlı gelişebilecek obstrüksiyondur. Üreteral darlık sıklığı %1 civarında bildirilmiş olup postoperatif 1. yıl içinde görülmektedir (35).



Şekil 10: Politano –Leadbetter Üreteroneosistostomi Tekniği (35).

Glenn- Anderson (1967)

Cohen reimplantasyonu gibi infrahiatal bir ilerletme yöntemidir. Üreterin intravezikal mobilizasyonu Politano-Leadbetter yöntemindeki gibi yapılır, ancak burada submukozal tünel orijinal hiatustan trigon boyunca mesane boynuna doğru hazırlanarak ilk yöntemde bildirilen üreteral bükülme riskinin önlenmesi hedeflenmiştir. Sonuçta, genellikle lateralde ektopik yerleşimli olan üreter orifisinin daha normal, trigonal bir pozisyona gelmesi sağlanır (Şekil 11). Bu yöntemin avantajları basit olması, ekstravezikal diseksiyon gerektirmemesi ve üreterin gerektiğinde retrograd girişime imkan tanıyacak şekilde mesane boynuna yakın pozisyonudur. Ancak, yeterli submukozal tünel uzunluğu/üreter çapı oranını sağlayamayacağı için bu yöntem ileri derecede dilate üreterli olgularda önerilmez (36).

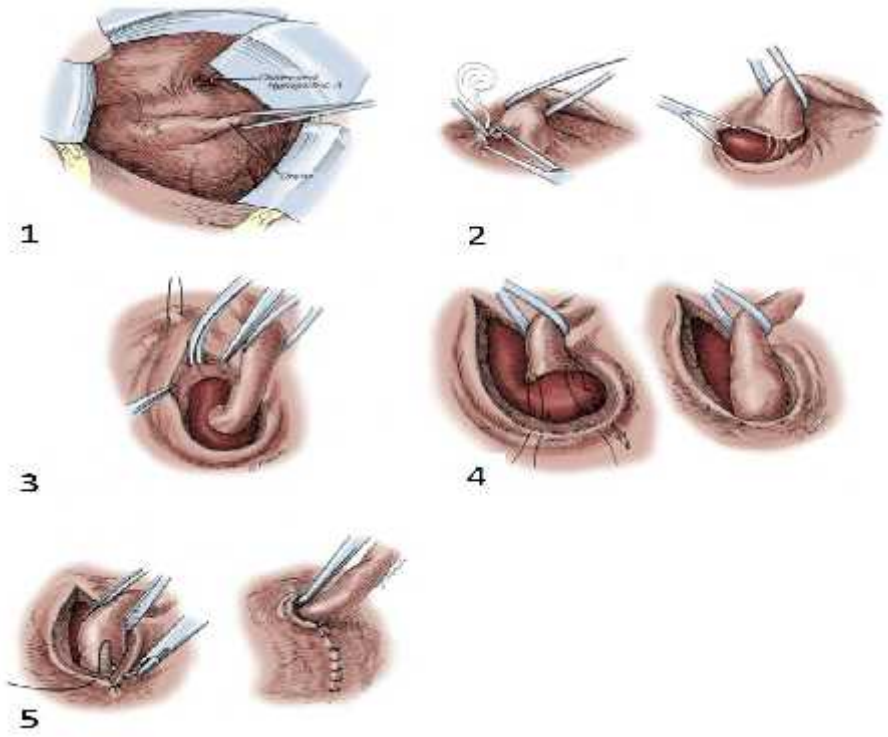


Şekil 11: Glenn- Anderson Tekniği (36).

3.7.1.2 Açık Anti-Reflü Ekstravezikal Cerrahi Teknik

Lich- Gregoir (1961, 1964)

Üreter retroperitoneal alanda izole edildikten sonra distalde intramural üreter, üreterovezikal bileşkeye kadar serbestleştirilir. Üreteral hiatusu dışarıdan fikse etmek ve tüneli uzatmak amacıyla üreterovezikal diseksiyonun distaline "ilerletme" sütürü konulması tarif edilse de bu yönteme genellikle ihtiyaç yoktur. Detrüsor üzerinde, superomedial yönde ve uygun uzunlukta mukozaya kadar insizyon (detrüsorotomi) yapılarak submukozal üreterin yatağı hazırlanır (Şekil 12.3 ve 12.4). Ardından serbestlenmiş olan üreter, mukoza üzerine yatırılarak detrüsor flepleri üreter üzerinde yaklaştırılır (detrüsorrafi, Şekil 12.5). Detrüsorrafi sırasında üreter adventisyasından 1'er mm'lik geçilmek suretiyle üreterin tünel içinde sabit kalması sağlanabilir. Detrüsorrafi işlemi, hiatusta üreterde obstrüksiyon gelişmeyecek şekilde tamamlanır (36). Bu yöntemin en önemli avantajı, mesanenin açılmayarak üretral veya üreteral kateter yerleştirilmemesi sonucunda hematüri, mesane spazmı gibi komplikasyonların olmamasıdır. Ayrıca, paraüreteral divertikül onarımı, duplike sistem veya başarısız endoskopik enjeksiyon sonrası reimplantasyon ekstravezikal yolla da yapılabilmektedir. Bu yöntemin en çok eleştirilen dezavantajı ise bilateral olgularda mesane denervasyonuna bağlı üriner retansiyon riskidir (36).



Şekil 12: Lich- Gregoir cerrahi tekniği (36).

3.7.2. Endoskopik Tedavi

VÜR'ün cerrahi tedavisinde 1980 öncesi üreteroneosistostomi (ÜNS) seçilebilecek tek tedavi yöntemi iken Matouschek tarafından 1981'de VÜR tedavisine yönelik endoskopik subüreterik Politetrafloetilen (PTFE) enjeksiyonu tanımladı. Puri ve O'Donnel deneysel domuz modelinde oluşturulmuş VÜR'ün tedavisinde PTFE'nin intravezikal enjeksiyonunun başarısını gösterdiler.

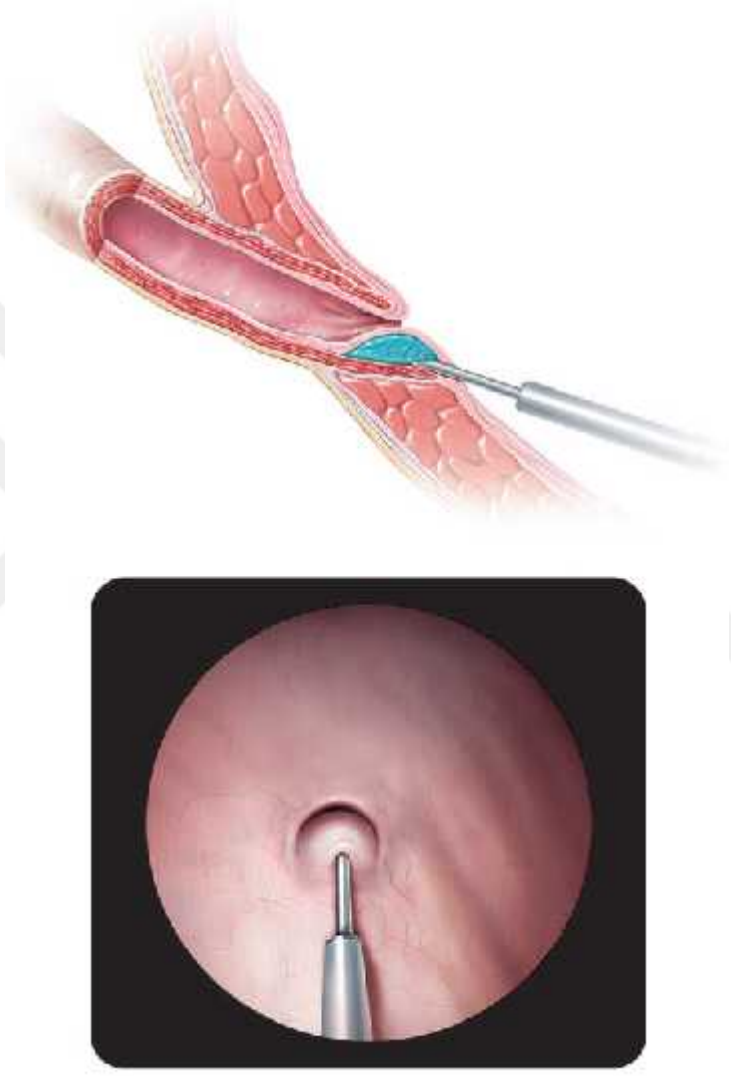
Endoskopik subüreterik enjeksiyon tedavisi başarısının yüksek olması, minimal invaziv yöntem olması ve komplikasyonlarının düşük olması sebebi ile yaygın olarak kullanılmakta olup, VÜR'ün ilk seçenek tedavi yöntemi olmuştur. Endoskopik subüreterik enjeksiyon tedavisinin sonuçları yayınlanmaya başlandıkça enjeksiyon materyallerinin başarılı olduğu kadar konplikasyonlara da sebep olduğu anlaşılmıştır. PTFE'in beyne ve akciğere migrasyonu gösterilmiş ve bu enjeksiyon materyalinin kullanımı terk edilmiştir. Polivinil alkolün (Ivalon) neoplazi oluşturma riski sebebi ile kullanımı durdurulmuştur. Kollajenin subüreterik enjeksiyonu volüm devamlılığı sağlamadığı anlaşıldığı için kullanımı durdurulmuştur. Son 30 yılda komplikasyon oranı düşük ideal enjeksiyon materyalinin keşfine yönelik araştırmalar yapılmıştır. Enjeksiyon materyali, temel özelliği volümünün devamlılığını sağlamalı, konak cevabı oluşturmamalı ve enjeksiyon materyali partiküllerinin uzak veya lokal migrasyonu olmamalıdır.

VÜR'ün endoskopik tedavisinde en yaygın kullanılan Dextranomer/ hyaluronik asit kopolimer (Dx/HA) ile yapılan deneylerde bu enjeksiyon materyallerinin güvenli olduğu ve migrasyonun olmadığını rapor edilmiştir. Çocuk yaş grubunda VÜR tedavisinde kullanılan FDA (*Food and Drug Administration*) onaylı tek enjeksiyon materyali de Dx/HA kopolimerdir. Endoskopik SIE tedavisi sistoskopi eşliğinde enjeksiyon materyalinin üreter orifisinin altına submukozal, lamina propriaya enjekte edilmesine dayanır.

3.7.2.1 Endoskopik Subüreterik Implant Enjeksiyon Tekniği

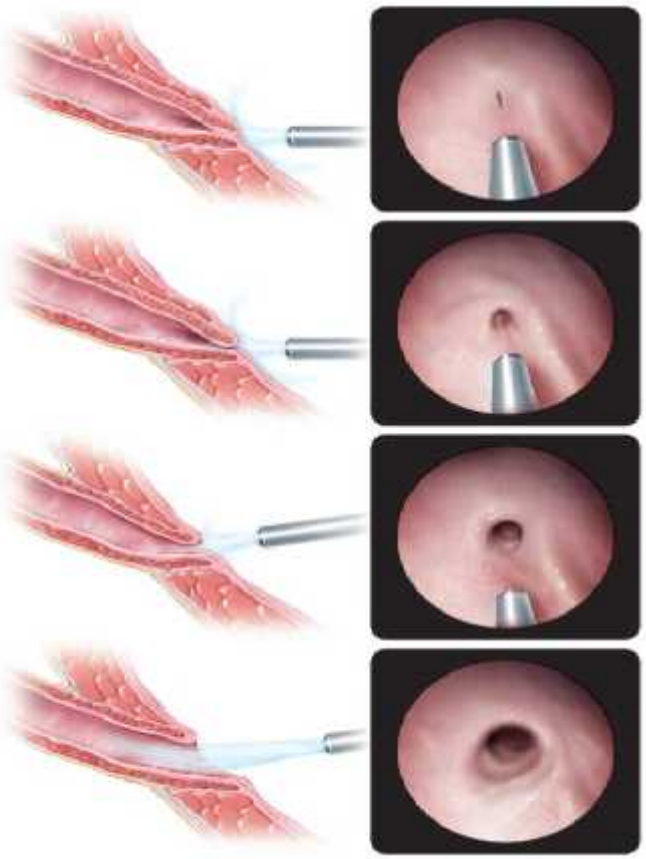
Günümüzde kullanılan Endoskopik Subüreterik İmplant Enjeksiyon (ESİE) tekniği Puri ve O'Donnel'in ilk tariflediği teknikten farklı değildir. Bu teknikte sistoskopi ile mesane mukozası, üreter orifis yerleşimleri ve görünümü değerlendirilir. Kullanılan sistoskopun tipinin önemi olmamasına rağmen, açılı lens sistemli sistoskop kullanılması iğneye düz bir rota sağlayarak metal iğne kullanılmasını kolaylaştırır. ESİE'de 3,7- 4Fr rijit metal iğne veya eğilebilir iğne sıklıkla tercih edilir (28).

Sistoskopi sırasında mesanenin irrigasyon sıvısı ile fazla dolması üreter orifislerinin laterale kaymasına neden olur, bu da enjeksiyon materyalinin doğru lokalizasyona yapılmasını zorlaştırabilir. İğne, 0 veya 30 derece optik kullanılan bir sistoskoptan geçirilir. Direk görüntü altında iğne ilerletilir ve ÜVB'ye 2-3 mm kala saat 6 hizasında iğne açıklığı yukarı bakacak şekilde submukozaya ponksiyon yapılıp lamina propriyada iğne 4-5 mm ilerletilir (Şekil 13).



Şekil 13: VÜR'de Endoskopik Subüreterik Implant Enjeksiyon tekniği (37).

Alternatif olarak, üreter orifisi geniş izlenen hastalarda iğne orifis mukozasına yerleştirilebilir. Üreterin hidrodistansiyonu bu işlemi kolaylaştırır (Şekil 14).



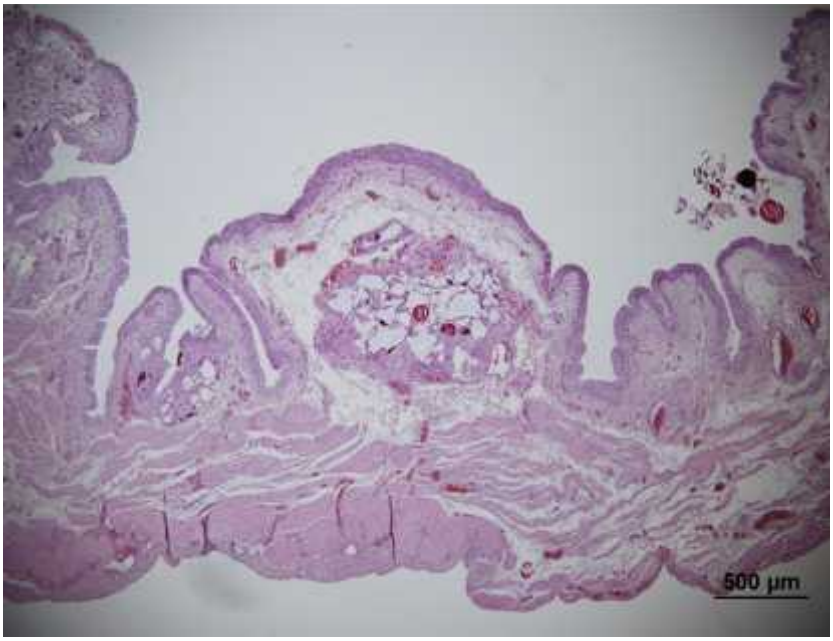
Şekil 14: Geniş üreter orifisinin hidrodistansiyon ile açılması ve enjeksiyonun orifis içi submukozasya yapılması (38).

Prosedürün kritik basamağı 0,1-0,2 ml enjeksiyon sonrası oluşmaya başlayan *bulging* lokalizasyon uygunluğunun değerlendirilmesidir. 'Volkanik' bir bulging gözlenmelidir, üretral meatus tepeciğinin üzerinde yükselmelidir. Eğimin yönü veya iğnenin derinliği ile ilgili ayarlamalar 0,1-0,2 ml enjeksiyon vulümünde yapılabilir. Uygun etki gözlendiğinde tepesinde hilal şeklinde orifis olan volkanik tepecik elde etmek için daha fazla materyal enjekte edilir. Hasta postoperatif 3 gün boyunca terapotik dozda antibiyotik kullanımı önerisi ile aynı gün taburcu edilebilir. Üçüncü aydaki İSÜ/RNS ve USG kontrolüne kadar da profilaksi ile takip edilir. Kontrol görüntülemede reflü kaybolduysa profilaksi kesilebilir. Eğer persistan VÜR var ise ikinci ESİE yapılabilir. İkinci enjeksiyon sonrası devam eden reflü hastalarında ÜNS ameliyatı yapılabilir. ESİE'den fayda görmemiş hastaların açık ameliyat başarısı primer reimplantasyonla benzer yüksek başarı oranlarına sahiptir. ESİE başarı oranı tek enjeksiyonda %75-85 olarak belirtilmektedir (38).

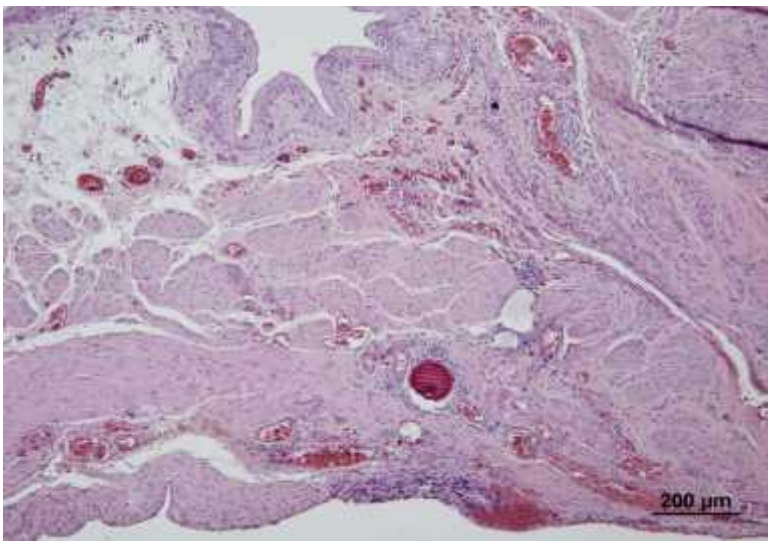
4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, ‘Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.E.Ü.T.F) Laboratuvar Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Usul ve İşleyiş Esasları’ yönergesine uygun olarak D.E.Ü.T.F Laboratuvar Hayvanları Araştırma Merkezi’nde, Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başladı (Gündem No/ Toplantı No/ Yıl: 01/02/2015. Protokol No: 63/2014).

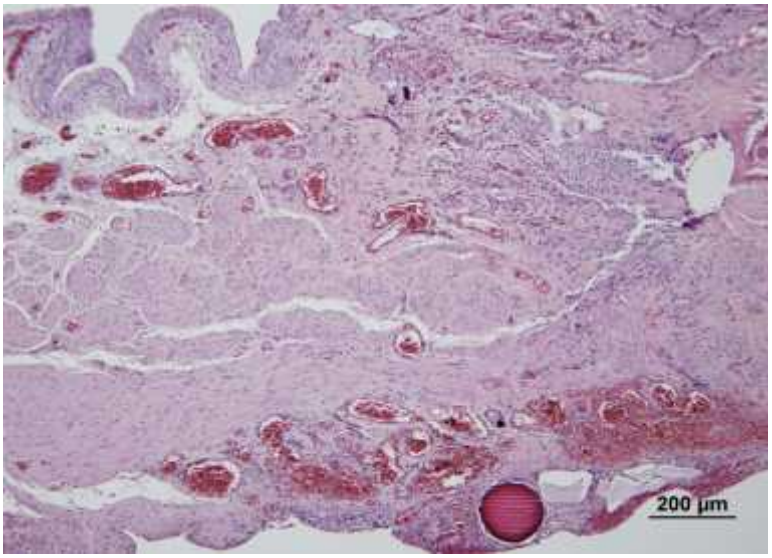
Deneyde Alkan ve ark. 2007’de tariflediği cerrahi teknik temel alındı (9). Çalışma başlamadan önce 1 ratta cerrahi tekniğin geliştirilmesi ve enjeksiyon maddesinin hedeflenen doğru lokalizasyona enjekte edildiğinin histolojik düzeyde değerlendirilmesi amaçlı ön çalışma yapıldı. Mesanenin histolojik katman (mukoza–detrusor-adventisya) kalınlıkları insulin enjektör iğnesi ile kalınlık ölçümü yapılıp iğneler işaretlenerek submukoza, kas içi ve adventisya katmanlarına 0,05 ml Dx/HA kopolimer enjeksiyonu yapıldı. Cerrahi işlem sonrası 8. gün sakrifiye edilen rat mesanesinin histolojik incelemesinde Dx/HA kopolimerin her üç histolojik katmanda hedeflenen doğru histolojik lokalizasyona enjekte edildiği tespit edildi (Resim 1, 2, 3).



Resim 1. Submukozal Dx/HA kopolimer enjeksiyonu.



Resim 2. Kas içi Dx/HA kopolimer enjeksiyonu.



Resim 3. Adventisyaya Dx/HA kopolimer enjeksiyonu.

Ön çalışma bitimi sonrası her biri tek kafese ve 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusuna alınmış, su ve yiyeceğe serbest olarak ulaşabilen, 3 aylık Wistar-Albino tipi ağırlıkları 300 gr olan 35 adet rat çalışmaya alındı. Mikro-cerrahi aletleri, 10x büyütmeli operasyon mikroskopu ve enjeksiyon materyali olarak Dx/HA kopolimer (Dexell®, EVA TECH, Lyon, France) kullanıldı. Anestezide 5 mg x kg Xylazine ve 60 mg / kg dozda intraperitonial Ketamin kullanıldı. Pre-operatif analjezi 1mg x kg dozda subkutan meloksikam enjeksiyonu ile sağlanırken, postoperatif 2 gün süre ile analjezi 1 mg x kg meloksikam süspansiyon ile saglandı.

Her grupta 7 denek olacak şekilde ratlar 5 gruba ayrıldı.

1. Kontrol grubu (n:7): Herhangi işlem yapılmadan mesane ve üreterler bütün olarak çıkarılıp, sol üreter orifisi düzeyinde ÜVB'nin histolojik değerlendirilmesi yapıldı.

2. Sham grubu (n:7): Sol üreter orifisi düzeyinde ÜVB submukozasına 0,05 ml serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu yapıldı.

3. Submokoza-Dx/HA grubu (n:7): Sol ürter orifisi düzeyinde ÜVB submukozasına 0,05 ml Dx/HA kopolimer enjeksiyonu yapıldı.

4. Kas içi-Dx/HA grubu (n:7): Sol üreter orifisi düzeyinde ÜVB kası içine 0,05 ml Dx/HA kopolimer enjeksiyonu yapıldı.

5. Adventisya-Dx/HA grubu (n:7): Sol üreter orifisi düzeyinde ÜVB adventisyasına 0,05 ml Dx/HA kopolimer enjeksiyonu yapıldı.

4.1. Cerrahi Yöntem

1. Laparatomler steril şartlarda orta hat vertikal insizyon ile gerçekleştirildi (Resim 4, 5).



Resim 4.



Resim 5.

2. Mesane ayırt edildikten sonra, kolay manipülasyon amaçlı mesane dört noktadan 5/0 polyglactin 910 sütur ile askıya alındı (Resim 6, 7).

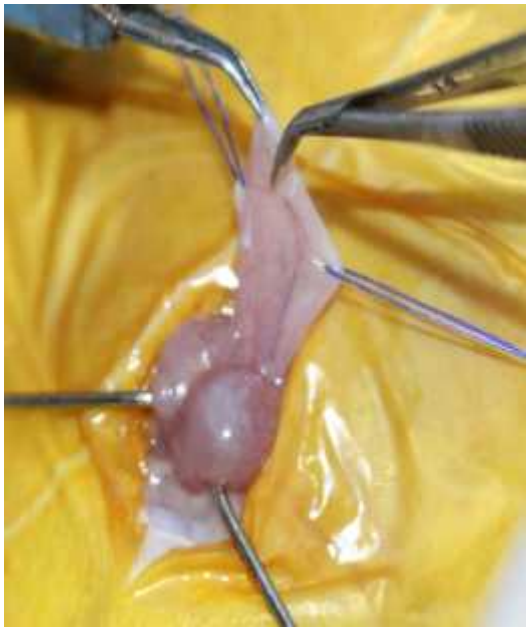


Resim 6.

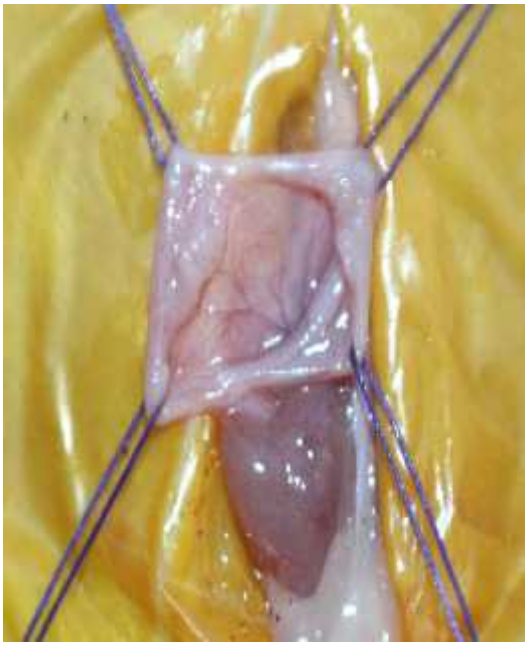


Resim 7.

3. Mesane orta hattan vertikal olarak insize edilip mikrokoter yardımı ile kanama



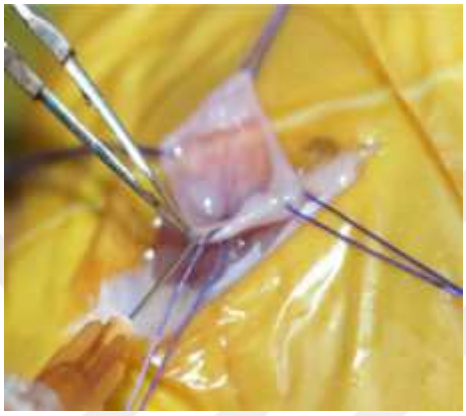
Resim 8.



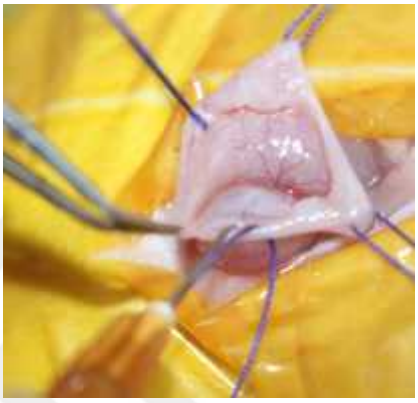
Resim 9.

kontrolü sağlandı (Resim 8, 9).

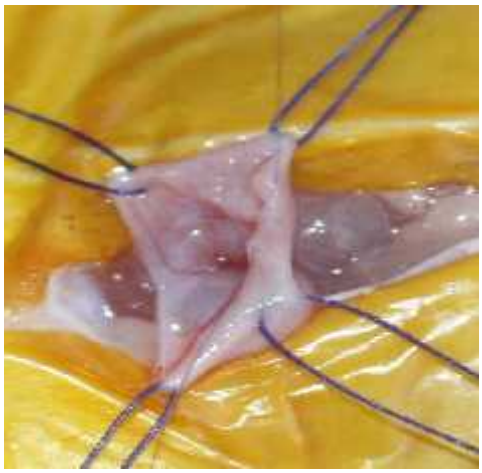
4. Her denek için ayrı ayrı intraoperatif mesanenin histolojik doku (mukoza–detrusor-adventisya) kalınlıkları insulin enjektör iğnesi ile kalınlık ölçümü yapıldı. Sol üreter orifisi düzeyinde ÜVB'ye doku katman kalınlığını gösterir işeret düzeyine kadar iğne ileletilerek deneğin ait olduğu gruba göre submukoza, kas, adventisya katmanına 0,05 ml Dx/HA kopolimer enjeksiyonu yapıldı. (Resim 10, 11,12).



Resim 10.



Resim 11.

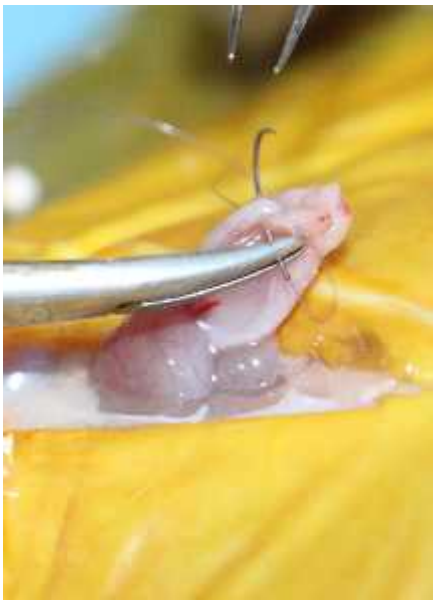


Resim 12.

5. Mesaneye, implant madde (Dx/HA kopolimer) enjeksiyonu sonrası 7/0 polydiaxnone sütur ile devamlı süture edildi. Faysa, cilt altı ve cilt 5/0 rapid polyglactin 910 ile tek tek onarıldı. Povidon iodin ile bakım sonrası insizyon tekrar drape ile kapatılıp rat uyanıklık sonrası kafese yerleştirildi. (Resim 13, 14, 15, 16).



Resim 13.



Resim 14.



Resim 15.



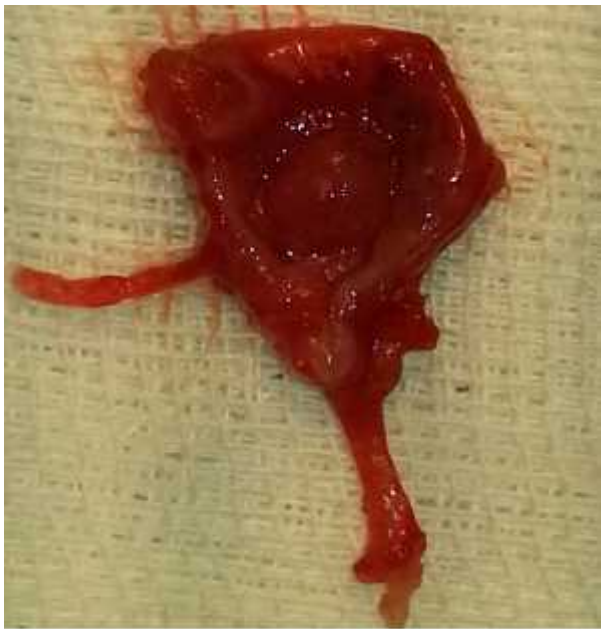
Resim 16.

6. Cerrahi işlem sonrası birinci ayın sonunda (30. gün) eter anestezisi altında servikal dislokasyon ile ratlar sakrifiye edildi. Dokular %10 formaldehit ile fiske edilip, parafin blokları hazırlanıp histolojik değerlendirme için hazırlandı (Resim 17, 18).

Ratlardan ameliyat sırasında ve sonrasında ölen olmadı. Ameliyat sonrası izlemde toplam 3 denekte post operatif 3. gün enfeksiyon bulguları görülmeden yara yeri açıldı. Yara yerinin açılması hayvanların sütürleri yemesine bağlı olduğu anlaşılıp betadin ile bakım ve debridman yapılıp sütüre edildi. Yaranın üzeri steril drape ile kapatıldı. İzleminde yara yeri sorunsuz iyileşti. Deneyde anestezi, cerrahi ve cerrahi sonrası 30 gün süresince hiçbir denekte hastalık görülmedi. Tüm deneklerde implant madde hedeflenen histolojik katmanda izlendi.



Resim 17.



Resim 18.

4.2. Histolojik Değerlendirme

4.2.1. Işık Mikroskobik Doku Takip Protokolü

Mesane dokuları %10' luk tamponlanmış nötral formalin içerisinde 3 gün süreyle tespit edilerek rutin doku takip işlemi başlatıldı. Tespit maddesinin uzaklaştırılması için 1 gece akar su altında yıkandıktan sonra, 60˚C de etüvde 20' şer dakika sırasıyla %70, %80, %96 artan etil alkol serilerinden geçirildi. Daha sonra 60˚C de etüvde 20' şer dakika dört değişim asetonda dehidrate edildi. Şeffaflandırma amacıyla 60˚C de etüvde 30' ar dakika iki kez ksilolde bekletildi. 60°C' lik etüvde iki değişim halinde 1'er saat parafin ile immersiyonu sağlanarak parafin bloklar içerisine gömüldü (**Tablo 1**). Rotary mikrotom (RM 2255, Leica, Germany) aracılığı ile 5 µm'lik kesitler alındı. Her deneğe ait kesitler dokunun genel histomorfolojik özelliklerini değerlendirmek için hematoksilen-eozin ve bağ dokusunu değerlendirmek için Masson-Trikrom ile boyandı.

Tablo 1: Rutin Doku Takibi

İşlem	Madde	Süre
Fiksasyon	%10'luk Formaldehit	3 gün
Fiksatiften Uzaklaştırma	Akarsu	1 Gece
Dehidratasyon	%70'lik Alkol	20 Dakika
Dehidratasyon	%80'lik Alkol	20 Dakika
Dehidratasyon	%96'lık Alkol	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 1	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 2	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 3	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 4	20 Dakika
Şeffaflandırma	Xylol 1	30 Dakika
Şeffaflandırma	Xylol 2	30 Dakika
	Parafin 1	60 Dakika
	Parafin 2	60 Dakika
Bloklama	Parafin	

4.2.2 Hematoksilen-Eozin boyaması

Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için 2 saat 60˚C'lik etüvde bırakıldı. Ardından ilki 20 dakika (etüvde) diğer ikisi 10'ar dakikalık üç farklı ksilene tabi tutuldu. Daha sonra rehidratasyon işlemi için 2 değişim absolü alkol ve %96'dan %70'e azalan alkol serilerinden geçiridi. Kesitler distle su ile çalkalandıktan sonra 10 dakika Hematoksilen (01562E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) ile boyandı. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika Eozin (01602E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) boyası ile boyandı. Boyamadan sonra sırasıyla %70, %80, %96 ve 2 seri absolü alkol serilerinden geçirilen kesitler şeffaflaştırma amacıyla 20'şer dakika üç değişim ksilende tutulduktan sonra entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı (**Tablo 2**).

Tablo 2. Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

İşlem	Madde	Süre
Deparafinizasyon	60˚C Etüvde	30 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 1 (Etüvde)	20 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 2 (Oda Isısında)	10 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 3	10 Dakika
Rehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 96 Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 80 Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 70 Alkol	Çalkalama
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	Hematoksilen	10 Dakika
Yıkama	Akarsu	10 Dakika
Boyama	Eosin	2 Dakika
Yıkama	% 70 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	% 80 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	% 96 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Şeffaflaştırma	Ksilen 1	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 2	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 3	20 Dakika
Kapama	Entellan	

4.2.3. Masson-Trikrom Boyaması

Alınan parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 60˚C'lik etüvde bırakıldı. Ardından ilki 30 dakika (etüvde) diğer ikisi 20'şer dakikalık üç farklı ksilende tutuldu. Daha sonra rehidratasyon işlemi için 2 değişim absolü alkol ve %96'dan %70'e azalan alkol serilerinden geçiridi. Ve akarsuda 5 dakika bekletildikten sonra Masson-Trikrom boyama seti (Bio-Optica, Milano, İtalya) içerisinden dokular üzerine 8 damla Weigert hematoksilen boyası ile 8 damla ferrik klorür çözeltisi damlatıldı ve 20 dakika bekletildi. 1 dk distile su ile yıkandıktan sonra 8 damla asit-alkol çözeltisi ile 1 dakika bekletilen kesitler distile suyla iyice yıkandı. Ardından 8 damla Ponceau asit fuksin azofloksin çözeltisi dokunun üzerini tamamen kaplayacak şekilde uygulandı. 5 dakika sonra uzaklaştırıldı ve 1 ml stok asit çözeltisi ve 29 ml

distile su ile hazırlanan asitli su ile kısaca yıkandı. 8 damla fosfomolibdik asit turuncu G boyası ile 20 dakika muamele edildikten sonra asitli su ile yıkandı ve 8 damla açık yeşil boya ile 5 dakika boyandı. Boyamanın ardından akarsu altında yıkanan kesitler artan alkol serilerinden geçirildi. Ksilen ile şeffaflaştırma yapıldıktan sonra entellan ile kapatıldı (**Tablo 3**).

Tablo 3: Masson-Trikrom Boyama Protokolü

İşlem	Madde	Süre
Deparafinizasyon	60˚C Etüvde	1 Gece
Deparafinizasyon	Ksilen 1 (Etüvde)	30 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 2 (Oda Isısında)	20 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 3 (Oda Isısında)	20 Dakika
Rehidratasyon	%100'luk alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%100'luk alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%96'lık alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%80'lik alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%70'lik alkol	Çalkalama
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	No:1 + No:2 Solusyonu	10 Dakika
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	No: 3	4 Dakika
Boyama	No: 4	5 Dakika
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	No: 5	10 Dakika
Boyama	No: 6	5 Dakika

Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Dehidratasyon	% 70–80–96–100-100'lük Alkol	Çalkalama
Şeffaflaştırma	Ksilen 1	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 2	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 3	20 Dakika
Kapama	Entellan	

4.2.4. Mesane dokusunun histomorfolojisinin değerlendirilmesi:

Kesitlerden elde edilen görüntülerin incelenmesinde bilgisayarlı video kamera esaslı görüntü analiz yöntemi kullanıldı (UTHSC Image software). Tüm kesitler analize edilerek; sadece boyamaya bağlı belirgin artefaktları olan kesitler değerlendirme dışı tutuldu. Boyama tamamlandıktan sonra kesitler ışık mikroskobunda (Olympus BX-51 Tokyo, Japan) incelenerek, görüntüler yüksek çözünürlüğe sahip kamera yardımıyla bilgisayara aktarılarak değerlendirildi (Olympus DP-71, Japan). Bütün kesitler dijital olarak fotoğraflandı.

Deney gruplarına ait mesane dokusu kesitlerinde ışık mikroskopik olarak randomize seçilmiş mikrosferlerin etrafında 200 μm^2 5 sahada; kollagen oluşumu, kapiller artışı, inflamatuar hücre sayısı (mononüklear hücre, makrofaj, mast, eozinofil, dev hücre ve fibroblast hücre sayıları), mikrosferler arasında granulom oluşumu ve kalınlıkları değerlendirildi. Kontrol grubu ve Sham grubunda mikrosfer enjeksiyonu yapılmamış olması nedeni ile bu deneklerde randomize seçilmiş 5 adet 200 μm^2 sahada değerlendirme yapıldı.

Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 22.0 kullanılarak Kruskal Wallis varyans analizi, Mann-Whitney U test ve Ki – kare testi ile değerlendirildi.

5. BULGULAR

Mononüklear hücre sayı oratalamaları degerlendirildiginde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001) (**Grafik 1**).

Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında: Submukoza-Dx/HA kopolimer, Kas içi-Dx/HA kopolimer ve Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.005)(**Tablo 4**).

Tablo 4. Mononüklear Hücre Sayı Ortalamaları

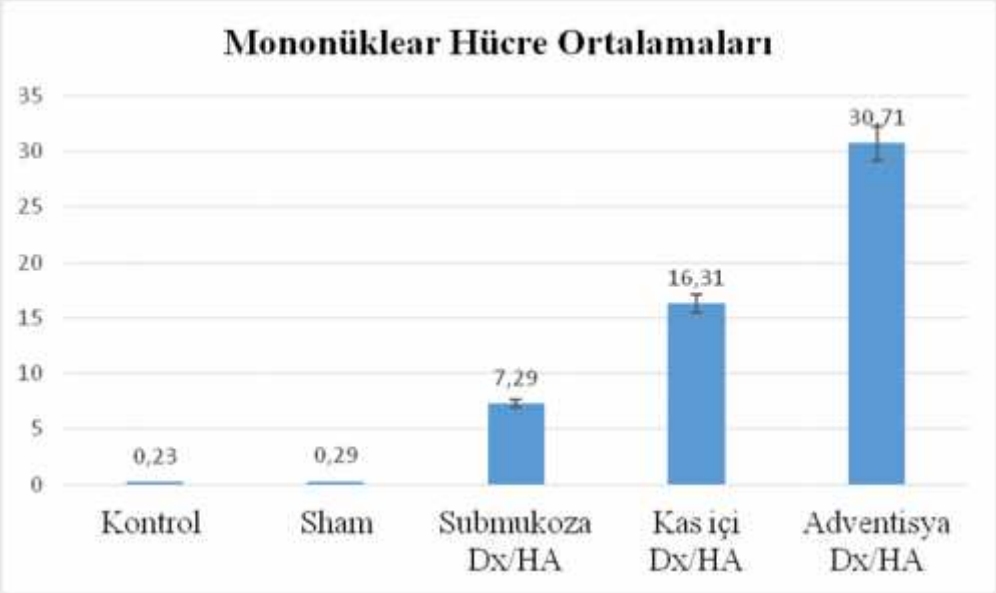
GRUPLAR	Mononüklear hücre sayı ortalamaları (Ort±SD)
Kontrol grubu (n=7)	0,23±0,60*
Sham grubu (n=7)	0,29±0,75†
Submukoza-Dx/HA grubu (n=7)	7,29±3,02‡
Kas içi-Dx/HA grubu (n=7)	16,31±2,79**
Adventisya-Dx/HA grubu (n=7)	30,71±5,83

*p=0,001 Submukoza-Dx/HA kopolimer, Kas içi-Dx/HA kopolimer, Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları ile karşılaştırıldığında, p=0,917 Sham grubu ile karşılaştırıldığında.

†p=0,001 Submukoza-Dx/HA kopolimer, Kas içi-Dx/HA kopolimer, Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları ile karşılaştırıldığında.

‡p=0,004 Kas içi-Dx/HA kopolimer grubu ile karşılaştırıldığında, p=0,002 Adventisya-Dx/HA kopolimer grubu ile karşılaştırıldığında.

** p=0,002 Adventisya-Dx/HA kopolimer grubu ile karşılaştırıldığında.



Grafik 1. Mononüklear Hücre Ortalamaları

Makrofaj hücre sayı ortalamaları değerlendirildiginde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001) (**Grafik 2**).

Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında: Submukoza-Dx/HA, Kas içi-Dx/HA ve Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.005) (**Tablo 5**).

Tablo 5. Makrofaj Hücre Sayı Ortalamaları

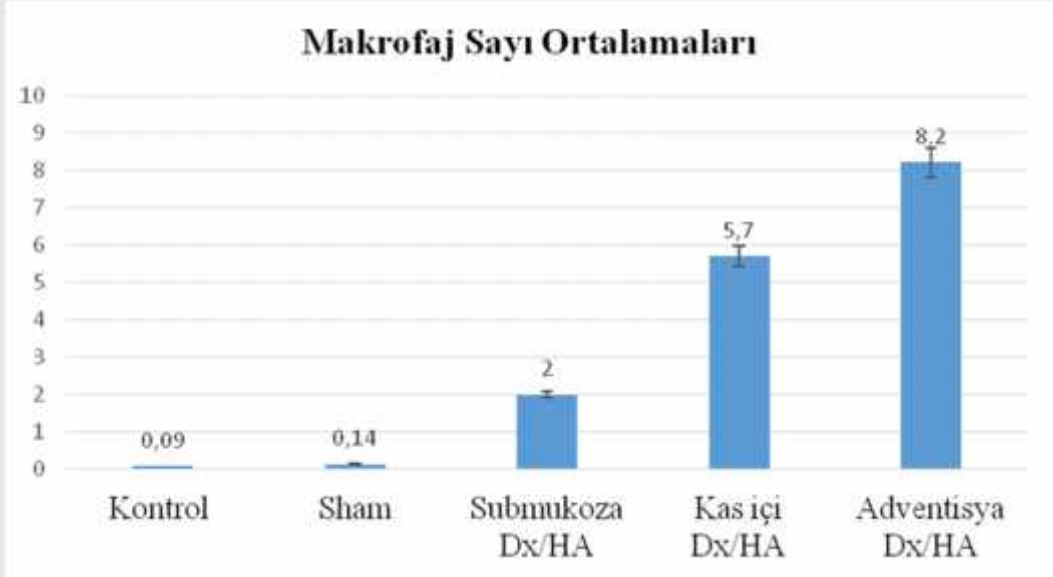
GRUPLAR	Makrofaj hücre sayı ortalamaları (Ort±SD)
Kontrol grubu (n=7)	0,09±0,15*
Sham grubu (n=7)	0,14±0,29†
Submukoza-Dx/HA grubu (n=7)	2,00±0,53‡
Kas içi-Dx/HA grubu (n=7)	5,70±0,84**
Adventisya-Dx/HA grubu (n=7)	8,20±1,27

*p=0,001 Submukoza-Dx/HA kopolimer, Kas içi-Dx/HA kopolimer ve Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları ile karşılaştırıldığında, p=0,936 Sham grubu ile karşılaştırıldığında.

†p=0,001 Submukoza-Dx/HA kopolimer, Kas içi-Dx/HA kopolimer, Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları ile karşılaştırıldığında.

‡p=0,002 Kas içi-Dx/HA kopolimer ve Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları ile karşılaştırıldığında.

** p=0,002 Adventisya- Dx/HA kopolimer grubu ile karşılaştırıldığında.

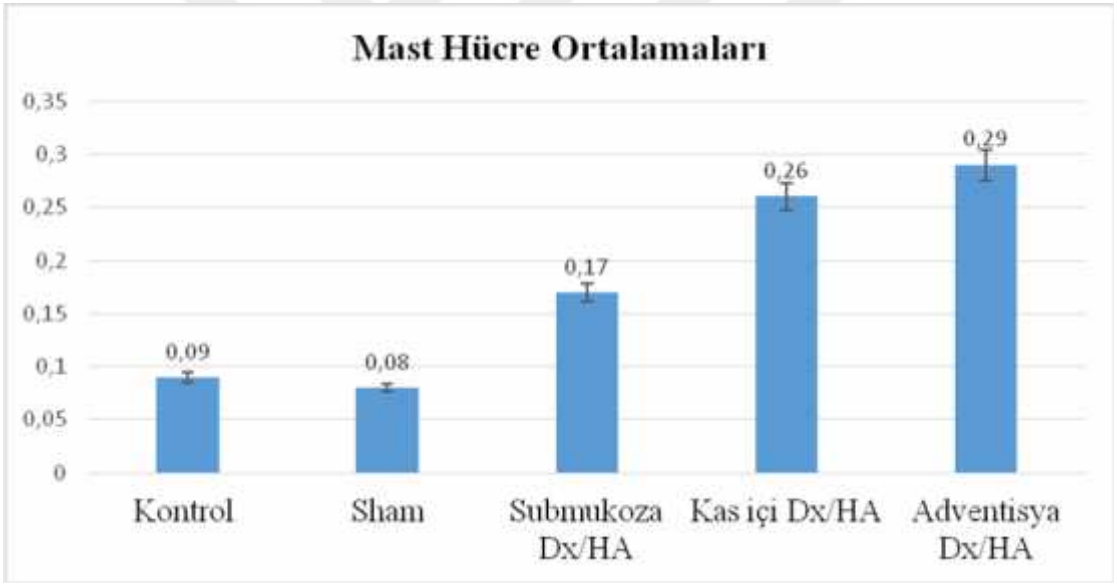


Grafik 2. Makrofaj Sayı Ortalamaları

Mast hücre sayıları degerlendirildiginde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.073)(**Grafik 3**).

Tablo 6. Mast Hücre Sayı Ortalamaları

GRUPLAR	Makrofaj hücre sayı ortalamaları (Ort±SD)
Kontrol grubu (n=7)	0,09±0,10
Sham grubu (n=7)	0,08±0,08
Submukoza-Dx/HA grubu (n=7)	0,17±0,24
Kas içi-Dx/HA grubu (n=7)	0,26±0,22
Adventisya-Dx/HA grubu (n=7)	0,29±0,10

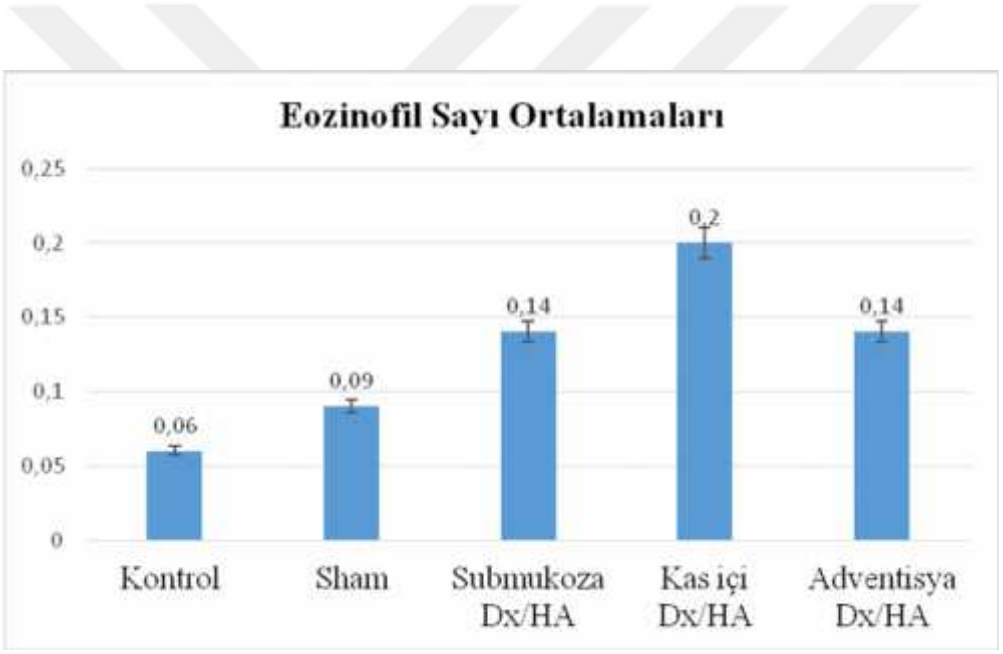


Grafik 3. Mast Hücre Ortalamaları

Eozinofil hücre sayıları degerlendirildiginde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (*p*=0.437)(**Grafik 4**).

Tablo 7. Eozinofil Hücre Sayı Ortalamaları

GRUPLAR	Eozinofil hücre sayı ortalamaları (Ort±SD)
Kontrol grubu (n=7)	0,06±0,09
Sham grubu (n=7)	0,09±0,10
Submukoza-Dx/HA grubu (n=7)	0,14±0,22
Kas içi-Dx/HA grubu (n=7)	0,20±0,16
Adventisya-Dx/HA grubu (n=7)	0,14±0,15



Grafik 4. Eozinofil Sayı Ortalamaları

Dev hücre sayı ortalamaları degerlendirildiginde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001)(**Grafik 5**).

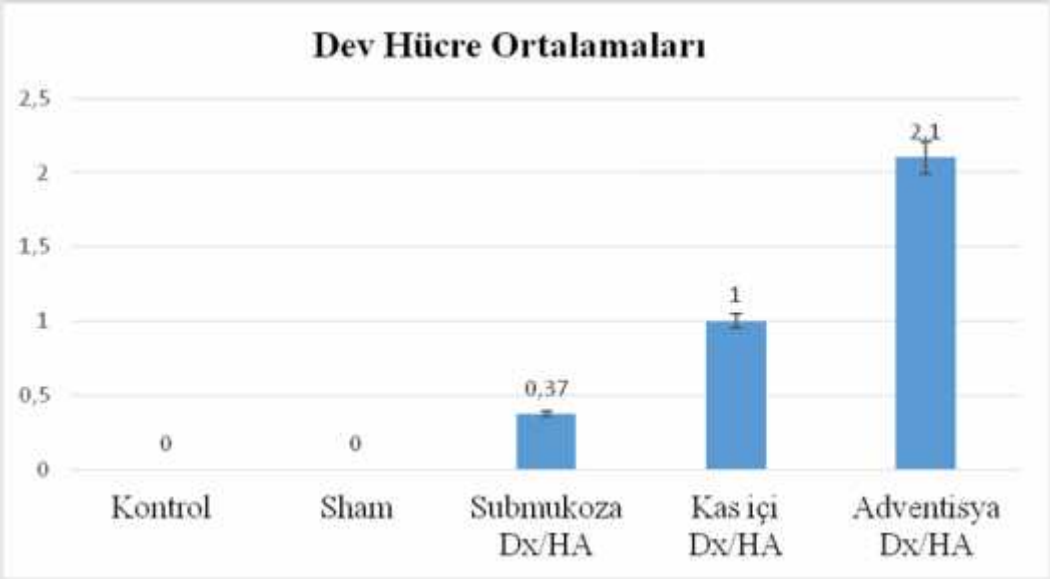
Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında: Submukoza-Dx/HA kopolimer, Kas içi-Dx/HA kopolimer ve Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.005) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Dev Hücre Sayı Ortalamaları

GRUPLAR	Dev hücre sayı ortalamaları (Ort±SD)
Kontrol grubu (n=7)	0
Sham grubu (n=7)	0
Submukoza-Dx/HA grubu (n=7)	0,37±0,21*
Kas içi-Dx/HA grubu (n=7)	1,0±0,26†
Adventisya-Dx/HA grubu (n=7)	2,1±0,39

* p=0,002 Kas içi-Dx/HA kopolimer ve Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları ile karşılaştırıldığında

†p=0,002 Adventisya-Dx/HA kopolimer grubu ile karşılaştırıldığında.



Grafik 5. Dev Hücre Ortalamaları

Granülom kalınlığı ortalamaları degerlendirildiginde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001)(**Grafik 6**).

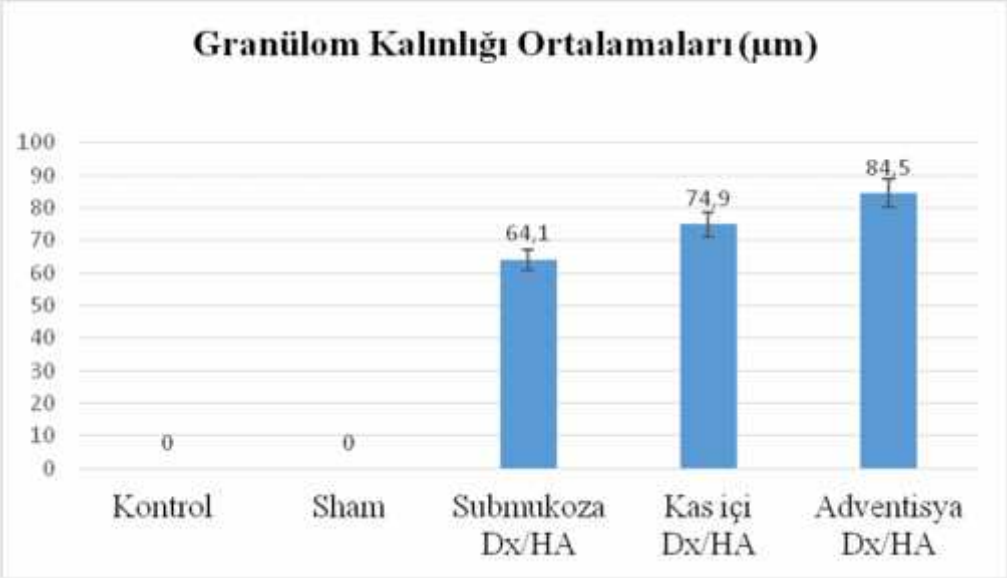
Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında: Submukoza-Dx/HA kopolimer, Kas içi-Dx/HA kopolimer ve Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.005)

Tablo 9. Granülom Kalınlığı Ortalamaları

GRUPLAR	Granülom kalınlığı ortalamaları (Ort±SD)
Kontrol grubu (n=7)	0
Sham grubu (n=7)	0
Submukoza-Dx/HA grubu (n=7)	64,1±4,00 (µm) *
Kas içi-Dx/HA grubu (n=7)	74,9±1,46(µm) †
Adventisya-Dx/HA grubu (n=7)	84,5±1,66(µm)

* p=0,002 Kas içi-Dx/HA kopolimer ve Adventisya-Dx/HA kopolimer grupları ile karşılaştırıldığında.

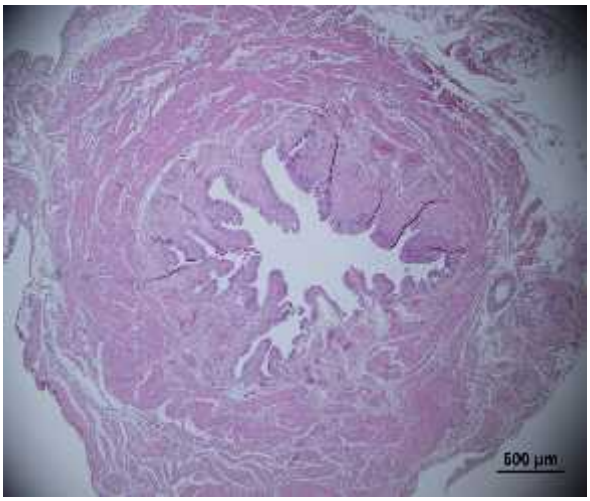
†p=0,002 Adventisya-Dx/HA kopolimer grubu ile karşılaştırıldığında.



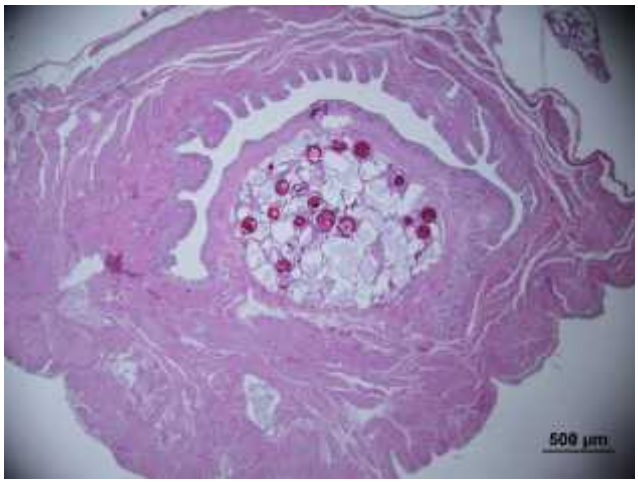
Grafik 6. Granülom Kalınlığı Ortalamaları (µm)



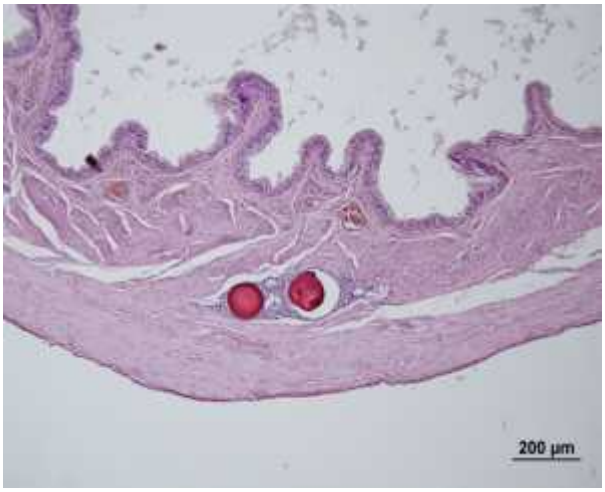
Resim 19: Kontrol grubu



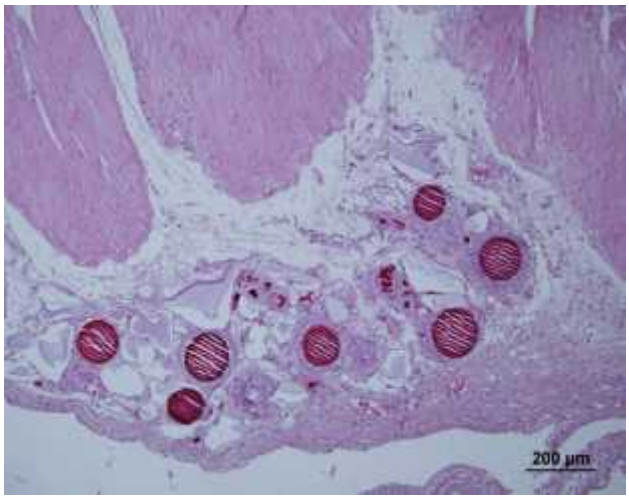
Resim 20: Sham grubu



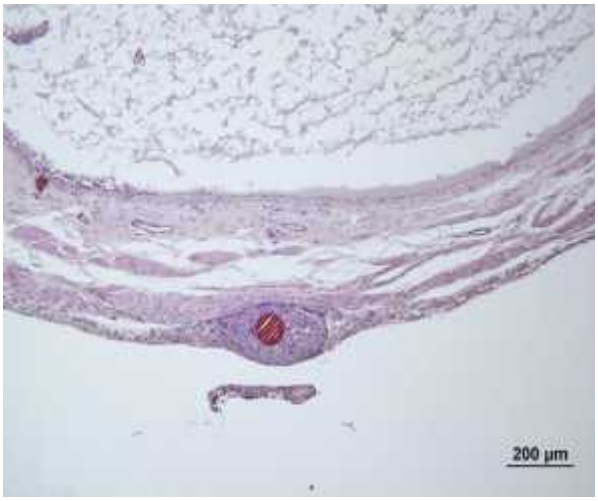
Resim 21: Submokoza-Dx/HA kopolimer grubu



Resim 22: Kas içi-Dx/HA kopolimer grubu



Resim 23: Adventisya-Dx/HA kopolimer grubu



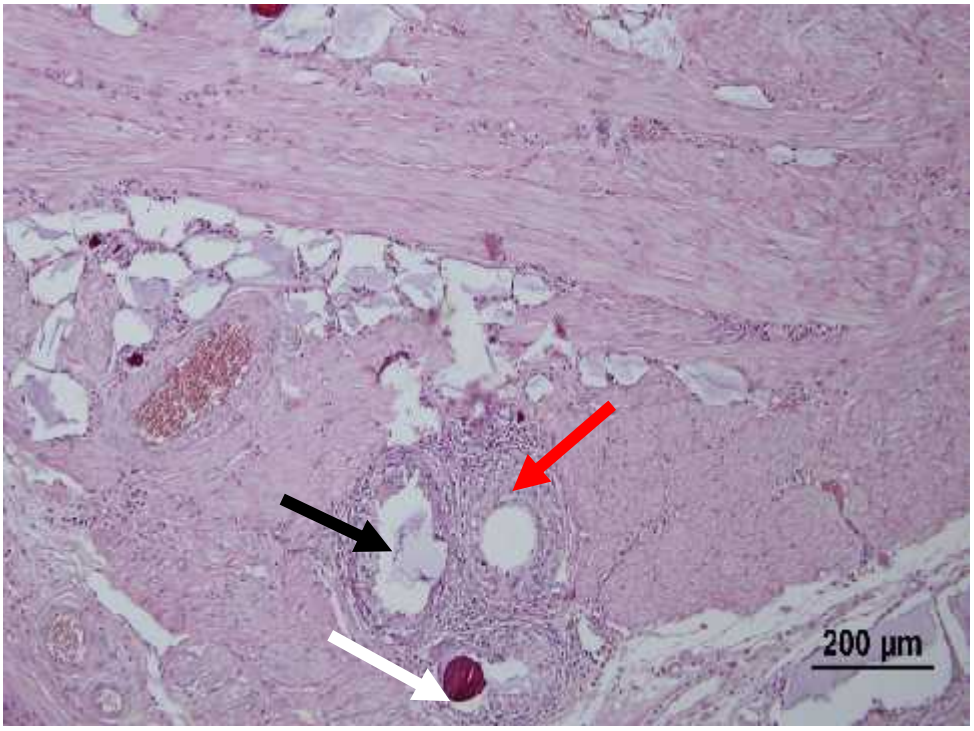
Resim 24: Adventisya-Dx/HA kopolimer grubu



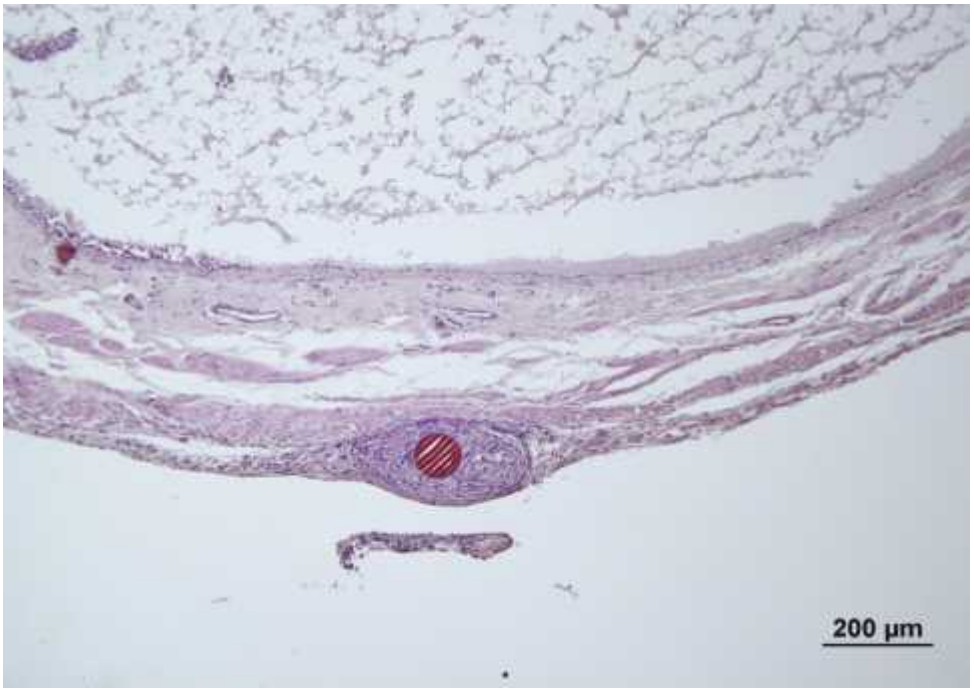
Resim 25: Submukoza-Dx/HA kopolimer grubuna ait mesane dokusu. Beyaz ok: Dx/HA mikrosferi. Siyah ok: *degrade* olmuş Dx/HA kopolimer. Kırmızı ok: Mikrosfer etrafında granülomatöz reaksiyon.



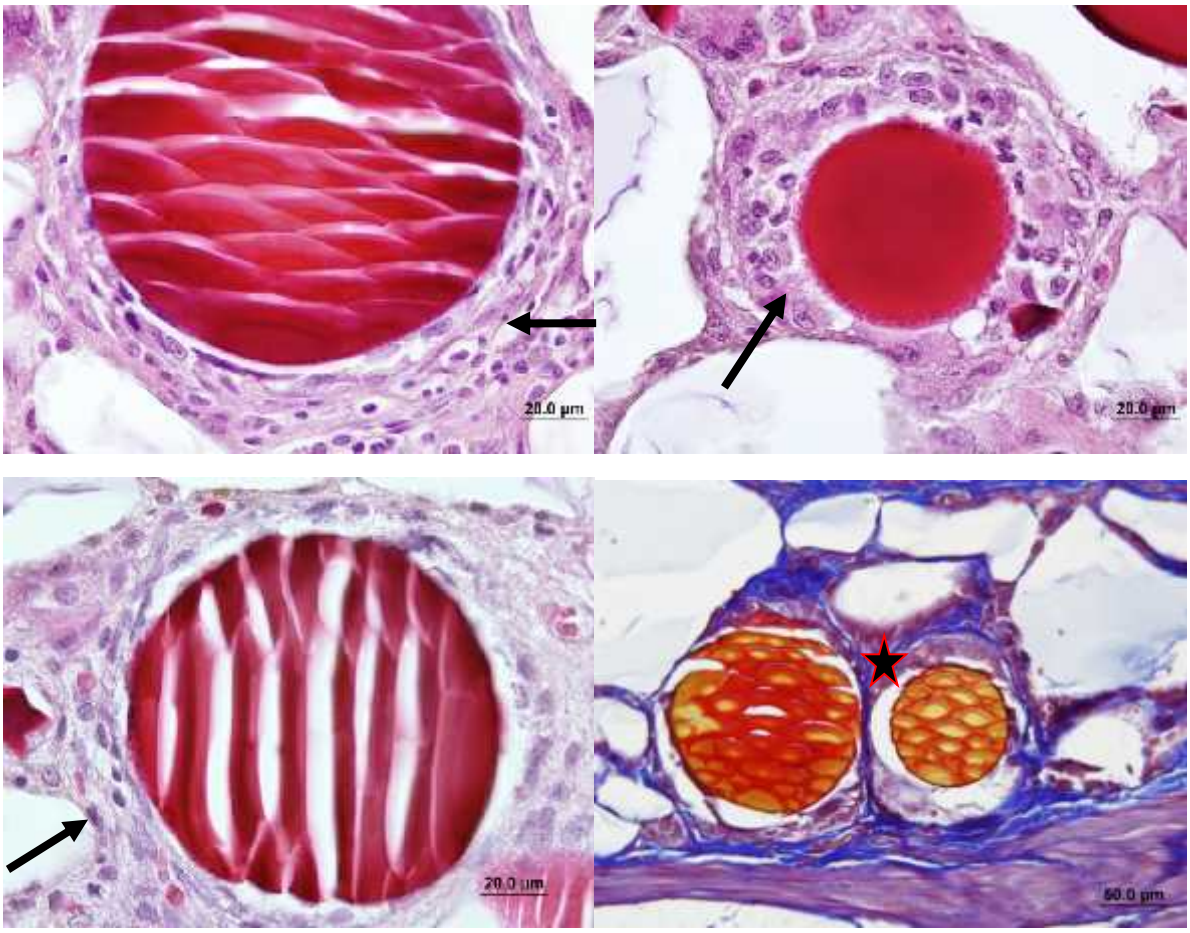
Resim 26: Kas içi-Dx/HA kopolimer grubuna ait mesane dokusu. Kırmızı ok: Dx/HA mikrosferi etrafında granülomatöz reaksiyon, mononüklear hücre infiltrasyonu



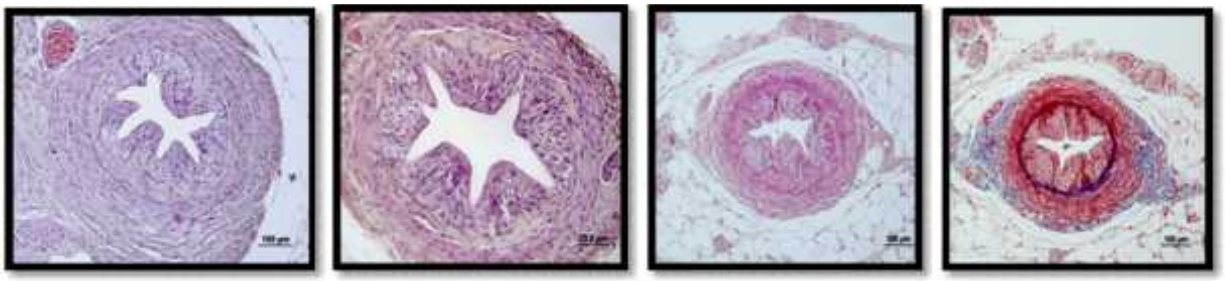
Resim 27: Kas içi-Dx/HA kopolimer grubuna ait mesane dokusu. Beyaz ok: Dx/HA mikrosferi. Siyah ok: *degrade* olmuş Dx/HA kopolimer. Kırmızı ok: *Degrade* mikrosfer etrafında granülomatöz reaksiyon.



Resim 28: Adventisya-Dx/HA kopolimer grubuna ait mesane dokusu.



Resim 29: Dx/HA kopolimer enjeksiyonu ile oluşturulan modelde mesane dokusunda farklı tabakalarda gözlenen mikrosferlerin etrafında yaygın kapiller artışı, mononükleer hücre infiltrasyonu (**siyah ok**), mikrosferler arasında fibroblast oluşumu, mavi renkle belirli kollajen artışı (**yıldız**) saptandı.



Resim 30: Deneysel olarak Dx/HA kopolimer enjeksiyonu ile oluşturulan modelde hiçbir denekte üreterlerin histolojik katmanlarında kapiller artış, mononükleer hücre artışı, enflamatuvar hücre sayısında artış saptanmamıştır.

6. TARTIŞMA

Vezikoüreteral reflü (VÜR), idrarın mesaneden üretere ve/veya böbreğe geri kaçışıdır. Üreterovezikal bileşkede, üreterin intramural uzunluğu, submukozal üreter uzunluğu, üreterin çapı ve üreterin mesaneye açılma lokalizasyonu '*flap-valve'* mekanizmasını oluşturur (55). Bu bileşenler işeme sırasında idrarın mesaneden üretere geri kaçışını önler. VÜR'ün en önemli sebebi üreterovezikal bileşkenin anormal anatomisi ve/veya disfonksiyonudur. VÜR, üriner sistem enfeksiyonu, renal skar oluşumu, hipertansiyon ve reflü nefropatisine sekonder kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (1). Çocuklarda ilerleyici böbrek hasarının en sık sebebi VÜR'dür (39).

VÜR hastalarının tedavisinde konservatif izleme uygun olmayan hastalara açık ve laparoskopik cerrahi yapılabileceği gibi endoskopik subüreterik implant enjeksiyon (ESİE) da yapılabilir (40, 41). ESİE tedavisi başarısının yüksek olması, minimal invaziv yöntem olması ve komplikasyonlarının düşük olması sebebi ile hızla popülarize olup yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (42, 43).

ESİE tedavisinin sonuçları yayınlanmaya başlandıkça enjeksiyon materyallerinin başarılı olduğu kadar komplikasyonlara da sebep olduğu anlaşılmıştır (3, 4). Son 30 yılda komplikasyon oranı düşük, başarı oranı yüksek ideal enjeksiyon materyalinin keşfine yönelik araştırmalar yapılmıştır (3, 4, 5). ESİE sonrası rekürren VÜR, implant maddeye karşı gelişen alerjik reaksiyon, lokal ve uzak migrasyon gibi komplikasyonların yanı sıra üreteral obstrüksiyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişen olgular da bildirilmiştir (6, 54). PTFE'nin beyne ve akciğere migrasyonu gösterilmiş ve bu enjeksiyon materyalinin kullanımı terk edilmiştir (4). Polivinil alkolün neoplazi oluşturma riski sebebi ile kullanımı durdurulmuştur (4). Kollajenin subüreterik enjeksiyonu olası alerjik reaksiyon ve volüm devamlılığı sağlamadığı için rekürran VÜR geliştiği anlaşıldığı için kullanımı durdurulmuştur (4).

ESİE tedavisinde enjekte edilen materyelin volüm devamlılığını uzun süre sağlaması VÜR'ün tekrar etmemesi için gerekli özelliklerden bir tanesidir. Bu özelliğe sahip *degrade* olmayan implant maddesi poliakrilat polialkol kopolimer (PPK-Vantris®) (Promedon, Córdoba, Argentina) 2008 yılında tanımlanmıştır. *Degrade* olan Dx/HA kopolimer enjeksiyon maddesi ile karşılaştırıldığında PPK ile yapılan ESİE olgularında daha az rekürran VÜR tespit edilmiştir (54). Ancak hayvan deneyinde PPK (Vantris®) enjeksiyon maddesi *degrade* olan Dx/HA kopolimer ile karşılaştırıldığında *degrade* olmayan PPK'nın daha uzun süren kronik enflamatuvar sürece neden olduğu ve daha yoğun fibrozise neden olup açık cerrahide

disseksiyonu zorlaştırabileceği vurgulanmıştır (44). Literatürde PPK kullanılarak ESİE yapılan ve üreteral obstrüksiyon gelişen olgular bildirilmiştir (54). Bu olgulara çift j stent yerleştirilemeyince açık üreteroneosistostomi (ÜNS) yapılmıştır. ÜNS ameliyatı sırasında üreter orifisi düzeyinde disseksiyonda ciddi zorluk yaşandığı ameliyatta ekstravezikal alana uzanım gösteren pelvik taban tümör benzeri fibrotik doku izlendiği belirtilmiştir. Eksize edilen tümör benzeri fibrotik dokunun patoloji incelemesinde yoğun dev hücre içerikli, tümör benzeri inflamasyon dokusu izlenmiştir. Degrade olmayan PPK kullanılarak ESİE uygulanan hastalarda derine enjeksiyon yapılması, yüksek volüm kullanılması, *Double - HIT* tekniği kullanılmasının yoğun fibrozise ve obstrüksiyona neden olabileceği vurgulanmıştır (54).

VÜR'ün endoskopik tedavisinde yaygın olarak kullanılan *degrade* olan Dx/HA kopolimer ile yapılan deneylerde bu enjeksiyon materyalinin güvenli olduğu ve migrasyonun olmadığı rapor edilmektedir (5, 9, 10). Dx/HA kopolimer mikrosferlerinin *degrade* olup kaybolmasına rağmen yerini granülom dokusuna ve kollajen yapıya bırakması nedeni ile destek doku oluşturmaya devam ettiği ve reflü tedavisi etkinliğini koruduğu bildirilmektedir (21). *Degrade* olan implant materyalinde daha az sayıda granülom ve fibröz kapsül izlenirken degrade olmayan implant maddelerde fibröz kapsül ve granülom görülme yoğunluğu daha fazla olduğu gözlenmektedir (44). Buna rağmen son yıllarda yapılan klinik araştırmalarda Dx/HA ile yapılan ESİE sonrası da hidronefroz gelişen olgular bildirilmiştir (6, 7, 8). Literatürde ESİE sonrası % 0,1-0,7 arasında cerrahi müdahale gerektiren üreter obstrüksiyonu bildirilmiştir (45). Bu hastaların açık ÜNS ameliyatlarından alınan üreterovezikal bileşke doku örneklerinde; mikroskobik olarak yoğun periüreteral enflamasyon ve fibrozis gözlenirken; üreter duvarında yoğun kronik enflamatuar infiltrasyon ve aşırı granülamatoz yabancı cisim reaksiyonu izlenmiştir (6). Aynı çalışmada enflamatuar cevabın enjeksiyon materyalinin üreterovezikal bileşkenin adventisya tabakasına enjekte edilmiş olması veya taşmış olması sebebi ile gelişmiş olabileceği vurgulanmıştır (6).

Kliniğimizde VÜR nedeni ile Dx/HA kopolimer ile ESİE enjeksiyonu sonrası üreteral obstrüksiyon ve hidronefroz gelişen 2 hastanın açık ameliyatlarında; üreter disseksiyonu sırasında periüreteral yoğun enflamasyon ve fibrozis gözlendi. Eksize edilen distal üreter ve üreterovezikal bileşkede çıkarılan dokunun histopatolojik incelemelerinde literatürde bilirtildiği gibi kapiller vaskülaritede artış, kronik enflamatuar hücreler, fibroblast ve kollajende belirgin artış, yer yer kalsifikasyon, multinükleer dev hücreler ve granülamatoz yabancı cisim reaksiyonu tespit edildi. Bu iki hastanın birinde yoğun fibrozis nedeni ile

üreterin intravezikal disseksiyonuna devam edilemeyip ekstravezikal disseksiyonla üreter serbestleştirilebildi. Fibrozisin mesane dışında adventisya tabakasında daha fazla yoğunlaştığı gözlendi ve yapılan ESİE tedavisinin derine yapıldığı düşünüldü. ESİE sonrası karşılaştığımız bu klinik tecrübeler, enjeksiyon tekniğinin sadece VÜR'ün nüks etmesinde önemli olmadığını, ciddi komplikasyonlara da neden olabileceğini düşündürmektedir.

ESİE tedavisinde enjeksiyon maddesi üreter orifisi düzeyinde submukozal alana enjekte edilmelidir (49). Başarılı ESİE uygulandığına, kullanıma hazır ticari implant maddenin enjektör iğnesi üzerindeki iki işaret çizgisinin distalindeki işaret çizgisi mukoza altına paralel olarak submukozaya gömüldükten sonra, proksimaldeki işaret çizgisi doku dışında iken yapılan enjeksiyonda oluşan *buldging* gözlenerek subjektif değerlendirme ile karar verilmektedir. Mesane mukozası çok katlı değişken (transisyonel) epitel ve lamina propriadan oluşmaktadır. Dolu mesanede mukoza yassılaşırken, boş mesane çok katmanlı ve girintili çıkıntılıdır. Ayrıca VÜR'ün yaygın olarak eşlik ettiği Nörojenik mesane, disfonksiyonel işeme ve posterial üretral valve (PÜV) gibi mesane basıncının yüksek olduğu hastalıklarda mesane trabekülasyonu ve mesane duvar kalınlığında belirgin artış oluşmaktadır. Hutch divertikülü, duplike üriner sistem, anormal üreter orifis lokalizasyonu ve anormal orfis şekli ESİE için kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte başarı oranını düşürdüğü gösterilmiştir (53). VÜR'e eşlik eden üreter orifis şekil ve lokalizasyonda anatomik anomalisi olan hastalarda implant maddenin submukozal alan dışına enjeksiyon riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (53). ESİE'da implant maddenin doğru lokalizasyona enjeksiyonu mesanenin doluluk oranıyla da yakından ilişkilidir ancak bu kriter de mevcut endoskopik SIE tekniğinde subjektiftir, tam olarak submukozal alanda enjeksiyon yapılabilmesi için objektif kriterler yoktur. İğnenin hangi açı ile ne kadar derine ilerletilince kesin olarak submukozal alana enjeksiyon sağlanabileceği standardize edilememiştir. Yaş gruplarına göre mesane duvar kalınlıkları değişen hastalarda olduğu gibi mesane duvar kalınlığı artışına neden olan komorbiditeleri olan hasta gruplarında da tek tip standart kullanıma hazır implant madde, enjektör ve iğneleri kullanılmaktadır.

Literatürdeki bu bilgiler ışığında tarif edilen tekniğe uyulması durumunda bile ESİE tedavisinin submukoza altında kalan mesane kas ve/veya adventisya dokularına yapılma riski yüksektir. Ben-Meir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; başarısız ESİE tedavisi nedeni ile yapılan açık cerrahi sonrası değerlendirilen 22 üreterlerinin 21'de implant madde hedeflenen submukozal alan dışında tespit edilmiş ve başarısız ESİE nedeni olarak belirtilmiştir (50).

Hedeflenen mesane submukozası dışında farklı bir dokuya (mesane kas ve/veya adventisya dokusu) enjeksiyon yapılması VÜR'ün nüksüne sebep olduğu gibi enjeksiyon materyeline daha fazla yabancı cisim reaksiyonu ve inflamatuar yanıtın oluşmasıyla üreter obstrüksiyonuna da neden olabileceği düşünülebilir.

Literatürde Dx/HA kopolimer ile ESİE tedavisi sonrası VÜR tekrarı veya üriner obstrüksiyon nedeni ile açık ameliyat yapılan hastaların histopatolojik incelemelerinde ortak nokta vezikoüreteral bileşkede belirgin inflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonu olmasıdır. Ancak hangi nedenlerle bazı hastalarda üriner obstrüksiyon geliştiği bilinmemektedir. İki olası hipotez ileri sürülmektedir (6). İnflamasyonun zamanla progresyon göstermesi veya implant materyelinin submukoza dışında bir dokuya enjekte edilmesidir.

Çalışmamızda deneklerin yaş, ağırlık, cinsiyet, enjekte edilen Dx/HA kopolimer volüm ve sakrifikasyon zamanı standardize edildi. Çalışmamızda tekniğimizi standartize etmek amacı ile ön bir çalışma yaptık. Ön çalışmamızda rat mesane duvar kalınlığına göre standartize ettiğimiz bir iğne ile Dx/HA kopolimer enjeksiyonunu mesane üreterovezikal bileşkede; submukoza, kas ve adventisya dokularına enjekte ettik. Ön çalışmamızda kullandığımız rat ile aynı yaş grubu ve benzer ağırlıktaki rat kullanarak Dx/HA kopolimer enjeksiyonun mesane üreterovezikal bileşke submukoza, kas ve adventisya dokularında oluşturduğu inflamatuar yanıtları karşılaştırmayı amaçladık. Literatürdeki klinik çalışmalarda ESİE sonrası üriner obstrüksiyon olgularının çoğunluğunun ilk 3 ay içinde geliştiği rapor edilmektedir. Bu çalışmada ESİE sonrası 30. gün sakrifiye edilen deneklerde Dx/HA kopolimerin üreterovezikal bileşkede mesane doku katmanlarına etkileri karşılaştırılmış olup uzun dönemde bu etkilerin değerlendirilmesi yapılamamıştır. Mesane doku katmanlarına Dx/HA kopolimer enjeksiyonu sonrası inflamatuvar yanıtın kronik süreçte kendini sınırlayıp sınırlamadığı, progressif inflamatuvar seyir oluşup oluşmadığının değerlendirilebilmesi için başka bir çalışma ile Dx/HA kopolimerin 6. ay / 1. yılda mesane doku katmanlarında etkileri karşılaştırılabilir. Çalışmamızda Dx/HA kopolimerin üreterovezikal bileşkede mesane doku katmanlarında 30. gün etkilerinin değerlendirilerek histopatolojik sonuçları alınmıştır.

Çalışmamızda mononüklear hücreler, adventisya Dx/HA kopolimer grubunda kas içi Dx/HA kopolimer grubundan belirgin olarak fazla saptanmış olup, submukoza Dx/HA kopolimer grubunda ise diğer gruplardan daha az sayıda saptanmıştır. Kronik enflamatuvar yanıtın, adventisya ve kas içi Dx/HA kopolimer gruplarında submukoza Dx/HA kopolimer grubundan fazla saptanması, adventisya ve kas içi enjeksiyonun uzamış ve şiddetli kronik

enflamatuvar yanıta neden olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda dev hücre sayısının submukoza Dx/HA kopolimer grubunda kas içi Dx/HA kopolimer grubundan az tespit edilmesi, adventisya Dx/HA kopolimer grubunda ise kas içi Dx/HA kopolimer grubunda belirgin fazla sayıda saptanması bunu desteklemektedir.

Literatürde belirtildiği gibi çalışmamızda da mast hücresi ve eozinofil artışı hiçbir denekte izlenmemiş olup Dx/HA kopolimerin allerjik inflamatuvar sürece neden olmadığı tespit edilmiştir (47).

Daha önce yapılmış hayvan deneyinde, farklı enjeksiyon maddelerinin rat mesanesinde oluşturduğu granülom kalınlığında maddeler arasında fark izlenmemiş (44). Bu çalışmada enjeksiyonlar mesane histolojik katmanları gözetilmeksizin enjeksiyon yapılmış ve farklı enjeksiyon maddelerine karşı oluşan granülom kalınlıkları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda ise farklı mesane katmanlarında Dx/HA kopolimer enjeksiyonu sonrası oluşan granülom kalınlıkları karşılaştırılmıştır. Granülom kalınlıkları açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Submukoza Dx/HA kopolimer grubunda granülom kalınlığı kas içi Dx/HA grubundan ince tespit edilirken, granülom kalınlığı en kalın olarak adventisya Dx/HA kopolimer grubunda tespit edilmiştir.

Kapiller artış, fibroblast hücre sayısı, kollajen miktarı açısından gruplar arasında kantitatif değerlendirme yapılamamasına rağmen bu parametrelerde en belirgin artış adventisya Dx/HA kopolimer grubunda izlenmiştir. Kas içi Dx/ HA kopolimer grubunda ise submukoza Dx/HA kopolimer grubundan daha fazla artış gözlenmiştir.

Bioimplant enjeksiyonu sonrası 3. haftadan sonra makrofaj sayısında azalma beklenmektedir (46). Makrofaj hücre sayıları gruplar arasında karşılaştırıldığında, adeventisya Dx/HA kopolimer grubunda makrofaj sayısı kas içi Dx/HA kopolimer grubundan daha fazla tespit edilirken, kas içi Dx/HA kopolimer grubunda makrofaj sayısı submukoza Dx/HA kopolimer grubundan belirgin olarak fazla izlenmiştir. Submukoza Dx/HA kopolimer grubunda makrofaj sayısı eser miktarda izlenmiş olup, kas içi ve adventisya katmanlarına enjeksiyon yapılan deneklerde kronik enflamatuvar sürece uzamış akut enflamatuvar sürecin eşlik ettiği çalışmamızda gözlenmiştir.

Endoskopik VÜR tedavisi tekniklerinnin (STING, HIT, Double- HIT) hepsinde hedef enjeksiyon bölgesi submukozal lamina propriadır. ESİE sonrası obstruktif hidronefroz gelişimi açısından enjeksiyon tekniğinin etkisi değerlendirildiğinde, hangi teknik kullanılırsa kullanılsın enjeksiyonun hedeflenen doğru histolojik katmandan (submukoza) daha derin

katmanlara enjeksiyon yapılması daha şiddetli enflamatuvar yanıta neden olduğu için daha abartılı fibrotik sürece neden olup obstrüksiyon açısından daha fazla risk oluşturduğu çalışmamızda tespit edilmiştir. Tercih edilen endoskopik enjeksiyon tekniğinin hangisi olursa olsun doğru hedef lokalizasyona enjeksiyon yapılması daha sınırlı inflamatuvar yanıta neden olup obstrüksiyon ihtimalini azaltacağını çalışmamız desteklemektedir.

Enjekte edilen maddenin volümü obstrüksiyon riski açısından değerlendirilmesi için deneklerin hepsine eşit volüm (0.05 ml) Dx/HA kopolimer enjeksiyonu yapıldı. Submukoza Dx/HA kopolimer grubunda inflamatuvar hücre sayısı kas içi Dx/HA kopolimer grubundan belirgin fazla tespit edilmesi ve adventisya Dx/HA kopolimer grubunda tüm diğer gruplardan daha fazla enflamatuvar hücre görülmesi volümden bağımsız olarak mesane kas içi ve adventisyasında yapılan enjeksiyonlarında daha fazla enflamatuvar yanıta neden olduğunu çalışmamız göstermektedir.

7. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda, seçilen implant maddenin özellikleri kadar enjeksiyon yapılan dokunun özelliklerinin de önemli olduğu görülmektedir. Çalışmamızda mesane kas içi ve adventisya dokularında Dx/HA kopolimer maddesinin mesane submukoza dokusu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı derecede inflamatuar yanıta neden olduğunu saptadık. Elde ettiğimiz bulgular VÜR tedavisinde Dx/HA kopolimer enjeksiyonu sonrası gelişen obstrüksiyon gelişimine enjeksiyon matreyelinin submukoza dışında kas içine veya adventisya tabakasına yapılması ile oluştuğunu düşündürmektedir. ESİE tedavisinin başarı oranın artmasında enjeksiyonu yapan cerrahın öğrenme eğrisinin ve deneyiminin önemi daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Bu çalışmada ESİE yapılırken enjeksiyonun submukozal alan dışına yapılmamasının önemi açıkça görülmektedir. ESİE başarı oranının arttırılması ve üreter obstrüksiyon gibi ciddi komplikasyon risklerinin azaltılması için de ESİE tekniğinin geliştirilmesi/ modifiye edilmesi gerekmektedir. Hastaların yaşlarına ve/veya eşlik eden komorbiditelerine göre mesane kalınlıkları standardize edilip enjeksiyon iğnesinin derinlik işaretleri çeşitlendirilerek üretilmesi ESİE başarı oranının artırılmasında ve komplikasyon oranlarının azaltılmasında yararlı olacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Marie-Lyne Fillion & Christine L. Watt & Indra R. Gupta. Vesicoureteric reflux nephropathy: from mouse models to childhood disease. Pediatr Nephrol (2014) 29:757–766.
2. Matousceck, E.: Die behandlung des vesikorenalen Refluxes durch transurethrale Einspritzung von Teflon paste. Urologe A, 20: 263, 1981.
3. Puri P, Chertin B, Velayudham M , Dass L, Colhoun E (2003) treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomen/ hyaluronic acid copolymer: preliminary results. J Urol 170(4, part 2 of 2):1541-1544.
4. Byron D. Joyner and Anthony Atala. Endoscopic substances fort he treatment of vesicoureteral reflux. Urology Volume 50, Issue 4, October 1997, Pages 489–494
5. B. Chertin, S. Kocherov, L. Chertin, A. Natsheh, A. Farkas, Ofer Z. Shenfeld and Sarel Halachmi. Endoscopic BulkingMaterials for the Treatment of Vesicoureteral Reflux: A Review of Our 20 Years of Experience and Review of the Literature. Advances in UrologyVolume 2011, Article ID 309626, 7 pages doi:10.1155/2011/309626
6. Rubenwolf PC, Ebert AK, Ruemmele P, Rösch WH. Delayed-onset ureteral obstruction after endoscopic dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a case series. Department of Pediatric Urology, University Medical Centre Regensburg, Clinic St. Hedwig, Regenburg, Germany.
7. Christen S, Mendoza M, Gobet R, Bode P, Weber D. Late ureteral obstruction after injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. Urology. 2014 Apr;83(4):920-2. doi: 10.1016/j.urology.2013.10.053. Epub 2014 Jan 8.
8. Nseyo U, Mancini JG, Wiener JS. Urology. Symptomatic bilateral delayed partial ureteral obstruction after bilateral endoscopic correction of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid polymer. 2013 Jan;81(1):184-7. doi: 10.1016/j.urology.2012.09.012. Epub 2012 Nov 30.

9. Murat Alkan, Arbay O. Ciftci. Beril Talim. Mehmet E. Senocak. Melda Caglar. Nebil Buyukpamukcu. Histological response to injected dextranomer-based implant in a rat model Pediatr Surg Int (2007)23:183-187.
10. Göran Läckgren and Arne Stenberg. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: current practice and the need for multifactorial assessment. Therapeutic Advances in Urology 2009 1: 131. Section of Urology,University Children's Hospital, Uppsala, Sweden.
11. Arıncı K, Elhan A. Ürogenital sistem. In: Arıncı K, Elhan A (eds), Anatomi (2nd ed). Güneş Kitabevi, Ankara 1997, ss 392 – 340.
12. Bruce M. Carlson . Human Embryology and Developmental Biology , Fifth Edition Chapter 16, 376- 407 Copyright © 2014 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
13. Yıldırım İ, Dayanç M. Vezikoüreteral reflü In: Dayanç M (ed), Güncel Çocuk Ürolojisi. Atlas kitapçılık, Ankara 2004, ss 145 – 186.
14. Junqueira L.C, Carniero J, Kelley R.O. Üriner sistem. In: Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO (Çev: Aytekin Y) (eds), Temel Histoloji. Barış kitabevi, İstanbul 1998, ss 359-377.
15. Skandalakis JE, Colborn GL. Skandalakis Surgical Anatomy, The McGraw-Hill, 2004.
16. Kelalis, King, Belman. Pediatrik Üroloji. Habitat yayıncılık 2013, s: 609-612.
17. Jantausch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kehr KK, Schnaper HW, Makker SP (eds), Clinical Pediatric Nephrology (2nd ed). McGraw-Hill Book Co, London 2006, pp 553 – 574.
18. Kramer SA. Experimental vesicoureteral reflux. Dialogues Pediatr Urol 1984; 7: 1–5
19. Sjöström S, Jodal U, Sixt R, Bachelard M, Sillén U. Longitudinal development of renal damage and renal function in infants with high grade vesicoureteral reflux. J Urol. 2009 May;181(5):2 Epub 2009 Mar 19.277-83. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.051.
20. Nasser Simforoosh andMohammad H. Radfar. Current Status of Gil-Vernet Trigonoplasty Technique. Review Article. Advances in Urology Volume 2008, Article ID 536428, 6 pages doi:10.1155/2008/536428.
21. Michael P Leonard MD FRCSC FAAP DABU. Endoscopic injection therapy for treatment of vesicoureteric reflux: A 20-year perspective. MP Leonard. Endoscopic

injection therapy for treatment of vesicoureteric reflux: A 20-year perspective. Paediatr Child Health 2002;7(8):545-550.

22. Pedro-Jose Lopez, Soledad Celis, Francisco Reed, Ricardo Zubieta. Vesicoureteral Reflux: Current Management in Children. Current Urology Reports. September 2014, 15:447. Date: 14 Sep 2014.
23. Mark D. Stringer, St James's University Hospital Leeds, UK. Keith T. Oldham, M.D., F.A.C.S. Pediatric Surgery and Urology Long-term Outcomes Second Edition. Cambridge University Press 2006. Pp 559- 560.
24. Başaklar AC. Vezikoüreteral reflü. In: Başaklar AC (ed). Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Palme yayıncılık, Ankara 2006, ss 1289 – 1233.
25. Ataei N, Madani A, Esfahani ST, et al. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. Pediatr Nephrol 2004; 19:1127-1131.
26. Kjell Tullus. Vesicoureteric refl ux in children. The Lancet. Volume 385, Issue 9965, 24–30 January 2015, Pages 371–379.
27. Jennifer Sung & Steven Skoog. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. Pediatr Nephrol (2012) 27:551–561. DOI 10.1007/s00467-011-1933-7.
28. Kelalis, King, Belman. Pediatrik Üroloji. Habitat yayıncılık 2013, s: 645-648.
29. Raut VP, Patterson TE, Wenke JC, Hollinger JO, Muschler GF. Assessment of Biomaterials: Standardized In Vivo Testing. New York: CRC Press, Taylor and Francis Group; 2012.
30. Larry R. Cochard. Netter's Atlas of Human Embryology. Updated edition First printing 2002. P 159, 161 and 172.
31. Renata Viana. Development and Disease. The development of the bladder trigone, the center of the anti-reflux mechanism. Development 134, 3763-3769 (2007) doi:10.1242/dev.011270.
32. Kelalis, King, Belman. Pediatrik Üroloji. Habitat yayıncılık 2013. s: 610.
33. http://pedclerk.bsd.uchicago.edu/page/pyelonephritis.
34. Pierre- Yves Mure and Pierre D.E. Mouriquand. Surgical Atlas The Cohen procedure. Claude Bernard University – Lyon I, Debrousse Hospital, Lyon, France. 2004 BJU International 94, 679-698.doi: 10.111/j.1464-410X.2004.05083.x.

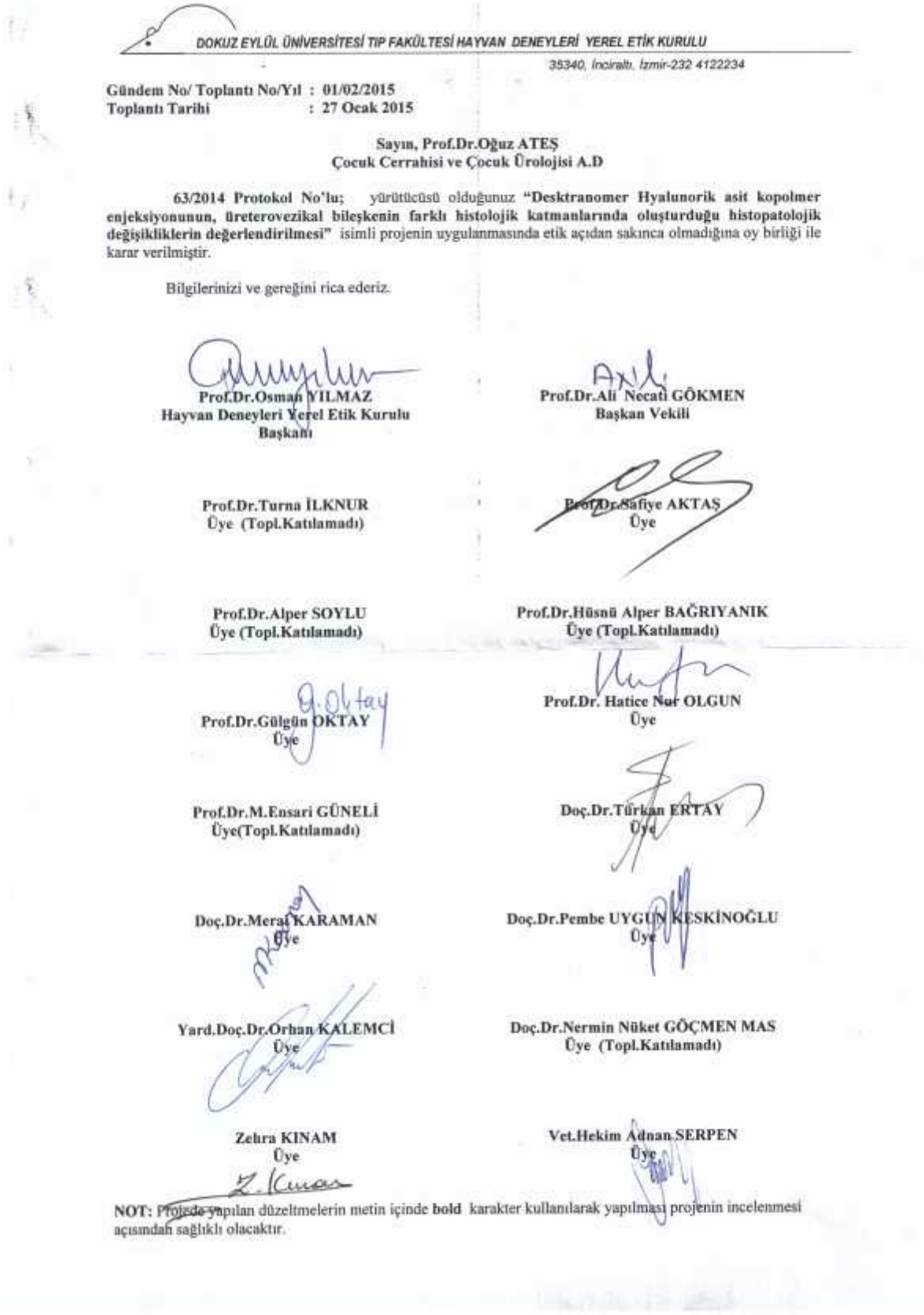
35. Joachim Steffens, Eberhard Stark, Björn Haben and Adrian Treiyer. Surgical Atlas Politano-Leadbetter ureteric reimplantation Department of Urology and Paediatric Urology, St. Antonius-Hospital Eschweiler, Germany. 2006 BJU International 98, 695-712 doi: 10.111/j. 1464-410X.2006.06407.x.
36. Campbell- Walsh. Urology 10. Edition. 2012. p: 3294-3300.
37. Seibold J, Werther M, Alloussi SH et al. Long term results after endoscopic VUR treatment using dextranomer / hyaluronic acil copolymer-5-year experience in a single center. Cent European J Urol. 2011;64(2):84-6. doi: 10.5173/ceju.2011.02.art7. Epub 2011 Jun 2.
38. Göran Läckgren and Andrew J. Kirsch. Surgery Illustrated – Surgical Atlas Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. Section of Urology, University Children's Hospital, Uppsala, Sweden, and Dept.of Pediatric Urology, Childrens Healthcare of Atlanta, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA. 2010 BJU International.
39. Ardissino G, Avolio L, Dacco V, Testa S, Marra G, Vigano' S, et al. Long-term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report. Data from the ItalKid Project. J Urol 2004; 172(1):305e10.
40. Callewaert PR. What is new in surgical treatment of vesicoureteric reflux? Eur J Pediatr. 2007 Aug;166(8):763-8. Epub 2007 Mar 20.
41. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. Pediatrics 2010;125(5):1010e9.
42. Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M. Et al. Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 2):1856-9; discussion 1859-60.
43. Guerra LA, Khanna P, Levasseur M, Pike JG, Leonard MP. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with Deflux: a Canadian experience. Can Urol Assoc J. 2007 Mar;1(1):41-5.
44. F. T. Ali, A. C. Bozacı. Endoskopik vezikoüreteral reflü cerrahisinde kullanılan farklı enjeksiyon materyallerin sıçan mesanesi ve cilt altı dokusunda oluşturdukları histolojik yanıtlar.

45. Lackgren G, Wahlin N, Sköldenberg E, et al. Long-term follow up children treated dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. J. Urol 2001;166:1887-92
46. James M. Anderson, Analiz Rodriguez, and David T. Chang. Foreign Body Reaction To Biomaterials. Semin Immunol. 2008 Apr; 20(2): 86–100. Published online 2007 Dec 26. doi: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
47. Routh JC, Ashley RA, Sebo TJ, Vandersteen DR, Slezak J, Reinberg Y. Histopathological changes associated with dextranomer/hyaluronic acid injection f or pediatric vesicoureteral reflux. J Urol. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1707-10. Epub 2007 Aug 17.
48. Lavelle MT, Conlin MJ, Skoog SJ. Subureteric injection of Deflüx for correction of reflux analysis of factors predicting success. Urology 2005; 65;564-7
49. G Lackgren, N Wahlin and A Stenberg. Endoscopic treatment of children with vesico-ureteric reflux. Section of Urology, University Children's Hospital, Uppsala, Sweden. Acta Pediatr Suppl 431: 62±71. 1999.
50. Ben-Meir D, Morgenstern S, Sivan B, Efrat R, Livne PM. Histology proved malpositioning of dextranomer/hyaluronic acid in submucosal ureter in patients after failedendoscopic treatment of vesicoureteral reflux. J Urol. 2012 Jul;188(1):258-61. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.019. Epub 2012 May 15.
51. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, et al. Influence of voiding dysfunction on the outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. J Urol. 2002;168:1695–8.
52. Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ, Scherz HC, Ritchey ML, Shapiro E, Wolpert JJ, Pfefferle H, Reinberg Y. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of extranomer/hyaluronic Acid copolymer. J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1593-5.
53. Capozza N, Lais A, Nappo S, et al. The role of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a 17-year experience. J Urol 2004;172:1626–8.
54. Juan Pablo Corbetta, Juan I. Bortagaray, Santiago Weller, Javier Ruiz et al. The use of polyacrylate-polyalcohol copolymer hydrogel in the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in children. Urology Department, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Argentina. J Pediatr Surg. 2015 Mar;50(3):485-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.07.001. Epub 2014 Aug 5.

55. Gabrielle Williams, Jeffery T. Fletcher, Stephen I. Alexander, and Jonathan C. Craig. Vesicoureteral Reflux. School of Public Health, University of Sydney, and Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, New South Wales, Australia. J Am Soc Nephrol 19: 847–862, 2008. doi: 10.1681/ASN.2007020245.

56. Andrew J. Kirsch, Marcos R. Perez-Brayfield and Hal C. Scherz. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of Dextranomer/Hyaluronic acid copolymer: The Children's Hospitals Of Atlanta Experience. From the Department of Pediatric Urology, Children's Healthcare of Atlanta, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia. July 2003.THE JOURNAL OF UROLOGY. Vol. 170, 211–215.

9. EKLER



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 4122234

Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 01/02/2015
Toplantı Tarihi : 27 Ocak 2015

Sayın, Prof.Dr.Oğuz ATEŞ
Çocuk Cerrahisi ve Çocuk Ürolojisi A.D

63/2014 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz **"Desktranomer Hyalunorik asit kopolmer enjeksiyonunun, üreterovezikal bileşkenin farklı histolojik katmanlarında oluşturduğu histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesi"** isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Prof.Dr.Ali Necati GÖKMEN
Başkan Vekili

Prof.Dr.Turna İLKNUR
Üye (Topl.Katılamadı)

Prof.Dr.Safiye AKTAŞ
Üye

Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye (Topl.Katılamadı)

Prof.Dr.Hüsnü Alper BAĞRIYANIK
Üye (Topl.Katılamadı)

Prof.Dr.Gülgün OKTAY
Üye

Prof.Dr. Hatice Nur OLGUN
Üye

Prof.Dr.M.Ensari GÜNELİ
Üye(Topl.Katılamadı)

Doç.Dr.Türkan ERTAY
Üye

Doç.Dr.Meral KARAMAN
Üye

Doç.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU
Üye

Yard.Doç.Dr.Orhan KALEMCİ
Üye

Doç.Dr.Nermin Nüket GÖÇMEN MAS
Üye (Topl.Katılamadı)

Zehra KINAM
Üye

Vet.Hekim Adnan SERPEN
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.