



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

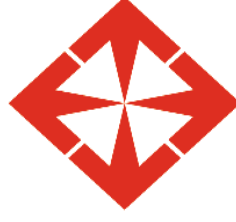
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL RAT MODELİNDE İDRARIN MESANE
REKONSTRÜKSİYONDA KULLANILAN İLEUM KAS TABAKASI
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DİLŞAH ERSÖZ

Ankara, 2017



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL RAT MODELİNDE İDRARIN MESANE
REKONSTRÜKSİYONDA KULLANILAN İLEUM KAS TABAKASI
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DİLŞAH ERSÖZ

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MEHMET HABERAL
YARD. DOÇ. DR. MAHİR KIRNAP**

Ankara, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

Eğitimime katkılarından dolayı Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gökhan Moray başta olmak üzere,

Bu çalışmada emeği geçen başta tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere sabır ve hoşgörü ile hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde destek olup yetişmemde katkısı olan, Prof. Dr. Sedat Yıldırım, Prof. Dr. Yahya Ekici, Yard. Doç. Dr. Tugan Tezcaner ve tüm saygıdeğer hocalarıma, deneysel çalışmamdaki yardımları nedeniyle Genel Cerrahi Anabilim Dalından Yard. Doç. Dr. Mahir Kırnay'a, Farmakoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Remzi Erdem'e, Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Handan Özdemir'e ve Veteriner Dr. Didem Bacanlı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamda yardımlarını ve dostluğunu benden esirgemeyen Dr. Burçin Doruk Oktay'a, Dr. Ebru Bıyıklı'ya ve Yeşim Güneş'e,

Yetişmemde büyük emeği olan, kendi doğrularımı bulmayı sağlayan, ideallerim için mücadele etmeyi öğreten, her zaman ve her koşulda bana güvenen, kayıtsız şartsız fedakarlıklarını esirgemeyen, sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan annem Halime Ersöz, babam İskender Ersöz, abim Dr. Şiyar Ersöz ve eşi Dr. Cevriye Cansız Ersöz olmak üzere tüm aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilşah Ersöz

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek nakli en iyi tedavi seçeneğidir. Küçük, fonksiyon bozukluğu olan mesaneler böbrek yetmezliğine sebep olabilen sorunlardan biridir. Bu sorunu çözmek amacıyla birçok yöntem denenmiştir, fakat bir çözüme ulaşılamamıştır. Bu deneysel çalışmadaki amacımız ince bağırsaktan oluşturulan yeni bir mesane modelinde idrarın bağırsak kas tabakası üzerine olan etkisini değerlendirmek ve bu sayede böbrek nakli önünde engel teşkil eden mesane problemlerini deneysel hayvan modelinde çözmektir.

Toplam 15 Sprague dawley dişi rat çalışmaya alındı. Mesane, üreter orifislerinin 0,5 cm üzerinden eksize edildi. 4 cm'lik ileal segment ile ileobladder hazırlandı. Ratlara genel anestezi altında yeniden laparotomi yapılarak ileobladder, ince bağırsak anastomoz bölgesi ve her iki böbrek eksize edilip patolojik ve farmakolojik değerlendirme yapıldı. Ratlardan ilk ameliyattan önce ve ikinci ameliyat sırasında 1'er cc kan alınıp laboratuvarında üre ve kreatinin düzeylerine bakıldı. Her iki grupta ameliyat öncesi ve sonrası üre, kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında benzer sonuçlar saptandı.

Patolojik değerlendirme için erken ve geç dönem histopatolojik bulguların incelenmesi amacıyla ratlar iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında ürotelyal metaplazinin varlığı, inflamasyon bulunup bulunmaması, yabancı cisim reaksiyonu varlığı, mukozada ülser varlığı, sağ ve sol böbrek parankimi ve renal pelvisteki inflamasyon oranı değerlendirildi. Ayrıca ileobladder, ince bağırsak ve mesane kas kalınlığı ölçülerek karşılaştırıldı. Grup B'de ürotelyal metaplazi, Grup A'da inflamasyon ve ülser gelişimi yüksek bulundu. Grup A'da ileobladder kas kalınlığı $0,5 \pm 0,78$ mm, Grup B'de ise $0,75 \pm 0,8$ mm olarak bulundu ve bu iki grup arasında kas kalınlığı açısından anlamlı farklılık olduğu saptandı.

Farmakolojik çalışmada ileobladder dokusunda muskarinik ve beta adrenerjik reseptör işlevlerinin korunduğu, ileobladder dokusu gevşeme işlevi bakımından naif ileum dokusundan çok, naif mesane dokusuna yakın özellik gösterdiği görüldü.

Bütün bu veriler doğrultusunda deneysel olarak ratlarda ileum kullanılarak başarılı bir şekilde mesane büyütme ameliyatı yapılabilir. Ratlarda uyguladığımız yeni ileoblader modelimiz fonksiyonel mesane hacmi sağlamada umut vericidir.

Anahtar kelimeler: İleobladder, augmentasyon, idrar, mesane, böbrek nakli



ABSTRACT

Renal transplantation is the best possible treatment option for patients with end stage renal failure. Small, bladders with the lack of compliance are one of the causes for kidney failure. Many methods have been tried to solve this problem, but a solution has not been reached. Our aim in this experimental study is to assess the effect of urine on the intestinal muscle layer in a new Ileobladder model and thereby solve bladder problems in the experimental animal model that prevent kidney transplantation.

A total of 15 Sprague Dawley female rats were enrolled in the study. The bladder was excised 0.5 cm over the urethral orifice. The ileobladder was prepared from 4 cm ileal segment. For pathologic and pharmacologic evaluation the rats re-underwent laparotomy under anesthesia where the ileobladder, the anastomosis site of the ileum and both kidneys were excised. Blood samples of 1cc were taken from the rats before the first surgery and during the second surgery for the laboratory evaluation of creatinine and urea. When compared both groups had similar measurements before and after the surgeries.

The rats were divided into two groups in order to investigate early and late histopathological findings for pathological evaluation. The presence of urothelial metaplasia, presence of inflammation, foreign body reactions, presence of ulcers in mucosa, right and left kidney parenchyma and the rate of inflammation in the renal pelvises were evaluated among groups. In addition, Ileobladder, the small intestine and bladder were compared by measurement of the muscle thickness. Urothelial Metaplasia in group B, inflammation and ulcer development was found higher in group A. In group A, the muscle thickness of ileobladder was 0.5 ± 0.78 mm and 0.75 ± 0.8 mm in group B and there was a significant difference in muscle thickness between the two groups.

The pharmacological studies showed that in the tissue of ileobladder, the function of muscarinic and beta adrenergic receptors were preserved, and the ileobladder tissue was closer to normal bladder tissue in comparison to ileum tissue in terms of relaxation function.

In accordance with all these data, the bladder enlargement surgery can be successfully performed using ileum in rats for experiments. Our new Ileobladder model that we applied in rats is promising to provide functional bladder volume.

Keywords: Ileobladder, augmentation, urine, bladder, kidney transplant

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	iii
Özet	iv
Abstract	vi
İçindekiler	vii
Kısaltmalar ve simgeler	x
Şekil dizinleri	xii
Tablo dizinleri	xiii
Resim dizinleri	xiv
1. Giriş	1
2. Genel bilgiler	4
2.1 İnce bağırsak anatomisi	4
2.2 İnce bağırsak histolojisi	4
2.2.1. Tunika seroza	5
2.2.2. Tunika muskularis	5
2.2.3. Tunika submukoza	5
2.2.4. Tunika mukoza	5
2.3 Mesane anatomisi	6
2.4 Mesane histolojisi	7
2.5 Mesane fizyolojisi	7
2.6 İşeme fizyolojisi	8
2.7 Augmentasyon enterosistoplastisinde operasyon seçenekleri - Bağırsak segment seçimi	9
2.7.1. İnce bağırsak	9
2.7.2. Çekum	10
2.7.3. Sigmoid	11
2.7.4. Mide	12
2.7.5. Bağırsak segmentleri yerine kullanılabilecek alternatifler	13
2.8 Komplikasyonlar	14
2.8.1. Metabolik bozukluklar	15
2.8.2. Renal bozukluklar	15
2.8.3. Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK)	16

2.8.4. Divertikülerizasyon	16
2.8.5. Mukus	16
2.8.6. Bakteriüri	16
2.8.7. Taşlar	17
2.8.8. Vezikoüreteral reflü	17
2.8.9. Perforasyon	17
2.8.10. Malignite	17
2.8.11. Bağırsak bozuklukları	17
2.8.12. İnkontinans	18
2.9 Fizyolojik değerlendirme için izometrik gerim değişikliği ölçümü	18
2.9.1. İzole organ banyosu sistemi	18
2.10 Histopatolojik değişiklikler	19
3 Amaç	20
4 Gereç ve yöntem	21
4.1 Deney hayvanlarının bakımı	21
4.2 Anestezi	22
4.3 Cerrahi işlem	22
4.4 İleobladder modeli	23
4.5 Klinik izlem ve laparotomi	25
4.6 Patolojik değerlendirme	28
4.7 Biyokimyasal değerlendirme	28
4.8 Fizyolojik değerlendirme	28
4.7.1. İzole mesane, ileum ve ileobladder düz kas şeritleri hazırlanması ve izometrik gerim değişim kayıtları	28
4.7.2. İzole organ banyosu deneylerinde protokol	30
4.9 İstatistiksel analiz	31
5 Bulgular	32
5.1 Biyokimyasal bulgular	32
5.2 Patolojik bulgular	33
5.2.1. Üretelyal metaplazi	35
5.2.2. İnflamasyon	35
5.2.3. Yabancı cisim reaksiyonu	36
5.2.4. Ülser gelişimi	36

5.2.5. Sağ ve sol böbrek ve renal pelviste inflamasyon	36
5.2.6. Kas kalınlığı	36
5.3 Fizyolojik çalışma bulguları	38
5.3.1. Fizyolojik çalışma sonuçları	41
5.3.2. Bu tez çalışmasında uygulanan EFS parametreleri	42
6 Tartışma	44
7 Sonuçlar	49
8 Kaynaklar	50



KISALTMALAR VE SİMGELER

- EFS: Elektriksel alan stimölasyonu
- VUR: Vezikoöretoral reflü
- GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
- TAK: Temiz aralıklı kateterizasyon
- IgA: İmmünoglobülin A
- HE: Hematoksilen Eozin
- İYE: İdrar yolu enfeksiyonu
- cm: Santimetre
- ml: Mililitre
- H₂O: Su
- Gr: Gram
- Na: Sodyum
- K: Potasyum
- Mg: Magnezyum
- Cl: Klor
- O₂: Oksijen
- CO₂: Karbondioksit
- °C: Santigrat
- mg: Miligram
- kg: Kilogram
- mcg: Mikrogram
- mm: Milimetre
- mmol: Milimol
- NaCl: Sodyum klorür

- KCl: Potasyum klorür
- MgSO₄: Magnezyum sülfat
- CaCl₂: Kalsiyum klorit
- KH₂PO₄: Potasyum di hidrojen fosfat
- NaHCO₃: Sodyum bikarbonat
- EUS: Eksternal üretral sfinkter
- KBY: Kronik böbrek yetmezliği



ŞEKİL DİZİNLERİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: İnce bağırsak arterleri (Atlas of human anatomy, Frank G. Netter, MD)	4
Şekil 2: İnce bağırsağın histolojik tabakaları (Junqueira's basic histology 12th edition)	5
Şekil 3: Mesane anatomisi ve histolojisi (Mcgraw-hill)	6
Şekil 4: İşeme evreleri A) Depolama evresi, B) Boşaltma evresi (Chancello'dan uyarlanmıştır.)	9
Şekil 5: İleosistoplasti (Campbell Urology)	10
Şekil 6: İleoçekoplasti (Campbell Urology)	11
Şekil 7: Sigmoid sistoplasti (Campbell Urology)	11
Şekil 8: Gastrosistoplasti (Campbell Urology)	12
Şekil 9: Otoaugmentasyon (Campbell Urology)	13
Şekil 10: Üreterosistoplasti (Campbell Urology)	14
Şekil 11: Sıçan izole düz kas şerit preparatlarında karbakol konsantrasyon-kasılma yanıtları	38
Şekil 12: Sıçan (rat) izole mesane düz kas şerit preparatlarında karbakol konsantrasyon-kasılma yanıtlarının atropin ön uygulaması ile inhibisyonu	38
Şekil 13: Sıçan (rat) izole ileum düz kas şerit preparatlarında karbakol konsantrasyon-kasılma yanıtlarının atropin ön uygulaması ile inhibisyonu	39
Şekil 14: Sıçan (rat) izole ileobladder düz kas şerit preparatlarında karbakol konsantrasyon-kasılma yanıtlarının atropin ön uygulaması ile inhibisyonu	39
Şekil 15: Sıçan izole düz kas şerit preparatlarında izoproterenol konsantrasyon-gevşeme yanıtları	40
Şekil 16: Sıçan izole ileum düz kas şerit preparatlarında izoproterenol konsantrasyon-gevşeme yanıtlarının propranolol ön uygulaması ile inhibisyonu	40
Şekil 17: Sıçan izole ileobladder düz kas şerit preparatlarında izoproterenol konsantrasyon-gevşeme yanıtlarının propranolol ön uygulaması ile inhibisyonu	41
Şekil 18: Sıçan (rat) izole mesane ve ileobladder şeritlerinde EFS ile oluşan kasılma cevapları	42

TABLO DİZİNLERİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1: Mesane augmentasyon komplikasyonları	15
Tablo 2: Ameliyat öncesi ve sonrasında üre ve kreatinin değerleri(mg/dL)	32
Tablo 3: İleobladderda ürotelyal metaplazi gelişimi, inflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu, ülser gelişimi. Anastomoz, mesane, ileobladder kas kalınlıkları.	33
Tablo 4: Sağ-sol böbrek ve pelvislerinde inflamasyonun değerlendirilmesi	34



RESİM DİZİNLERİ

Resim	Sayfa
Resim 1: Deney hayvanlarının hazırlanması ve bakımı	21
Resim 2: Cerrahi işlem öncesi hazırlık	22
Resim 3: Laparotomi insizyonu	22
Resim 4: Mesanenin eksizyonu	23
Resim 5: İleobladder'ın hazırlanışı	23
Resim 6: İleobladder'ın hazırlanışı	23
Resim 7: İleobladder anastomozu	24
Resim 8: İleobladder anastomozu	24
Resim 9: İleobladder anastomozu	24
Resim 10: İleobladder anastomozu	24
Resim 11: İleobladder, mesane ve ince bağırsak anastomozu	25
Resim 12: İleobladder anastomozu ve eksize edilmesi (A,B,C,D). Siyah ok: Mesane, Kırmızı ok: İleum, Mavi ok: Anastomoz bölgesi	26
Resim 13: İnce bağırsak anastomozu	27
Resim 14: Her iki böbrek çıkarıldı	27
Resim 15: İzole organ banyosu sistemi	29
Resim 16: Grup B'de 14 ve 15 numaralı rat örneklerinde epitelde izlenen ürotelyal metaplazi, kırmızı ok: İnce bağırsak kolumnar epiteli. Siyah ok: Ürotelyal metaplazi alanı (H&Ex200)	35
Resim 17: Grup A'da 5 numaralı rat örneklerinde yaygın inflamatuvar hücreler (H&Ex100)	35
Resim 18: Grup B'de 15 numaralı rat örneklerinde ok ile gösterilen renal parankimal inflamatuvar hücreler (H&Ex200)	36
Resim 19: A: Normal ince bağırsakta kas tabakası kalınlığı (H&Ex200) B: Normal mesane kas tabakası kalınlığı (H&Ex100) C: Kırmızı ok: Mesane kas tabakası, Siyah ok: Anastomoz bölgesi, Beyaz ok: İleobladderda kalınlaşmış ince bağırsak kas tabakası (H&Ex100)	37

1 GİRİŞ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetersizliğinde günümüzde en etkin tedavi seçeneğidir. Dünyada ilk başarılı böbrek nakli, 1954 yılında Dr. Joseph E. Murray tarafından tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir. 1970'lerin başında Hacettepe Üniversitesi'nde hayvanlar üzerinde organ nakli deney çalışmaları başlamış ve Türkiye'de ilk böbrek nakli, Hacettepe Üniversitesi'nde 3 Kasım 1975 tarihinde Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından bir anneden oğluna gerçekleştirilmiştir. Türkiye'de İlk kez kadavradan böbrek nakli Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından Avrupa Organ Nakli Vakfı'ndan (Eurotransplant) temin edilen organla 10 Ekim 1978'de yapılmıştır.

Yıllar içinde böbrek naklinin başarı oranları ve sayısında dramatik artışlar olmasına karşın mesane kapasitesinin küçük olması ve nörojenik problemler böbrek yetmezliğine kadar sebep olabilen sorunlardan biridir ve organ nakli bu hastalarda yapılamamaktadır. Bu sorunu çözmek amacıyla yüzyılı aşkın süredir sıklıkla başarısız ya da yüksek komplikasyonlarla sonuçlanan birçok yöntem denenmiştir, fakat bir çözüme ulaşılamamıştır. Literatürde idrarın bağırsak kas tabakası üzerine etkisini gösteren çalışma mevcut olmayıp amacımız yeni bir ileobladder modelini geliştirerek, idrarın bağırsak kas tabakası üzerine farmakolojik ve patolojik olarak etkilerini göstermek, sonuçlarını değerlendirmek bu sayede böbrek nakli önünde engel teşkil eden mesane problemlerini deneysel hayvan modelinde çözmektir. Ayrıca Haberal ve arkadaşları son dönem böbrek yetmezliği olan ve mesane hacim problemleri olan hastalara çözüm olmak üzere ratlarda ve domuzlarda ileobladder modelini geliştirdiler (1-2).

Augmentasyon enterosistoplastileri, otoaugmentasyon, üreterosistoplasti mesane problemleri olan hastalarda bu sorunu çözmek için kullanılan yöntemlerden olup, en sık augmentasyon enterosistoplastileri yapılmaktadır. Bağırsak, augmentasyon enterosistoplasti tekniğinde en sık kullanılan gastrointestinal sistem segmentidir ve bağırsağın üriner sistemde kullanımı şu şekilde özetlenebilir:

- Mesane augmentasyonları: Mesane kapasitesinin bağırsak kullanılarak artırılması

- Mesane substitüsyonu (Ortotopik mesane replasmanı): Mesanenin tümünün bağırsak ile oluşturulması ve üretraya bağlanması
- Üriner konduit (İnkontinen diversiyon): Üreterlerin herhangi bir bağırsak segmentine anastomoz edilerek bu segmentin cilde açılması
- Kontinen diversiyon: İdrar depolanmasını sağlayan rezervuarın bağırsaktan oluşturulması, bu rezervuarın bir konduit ile cilde açılması.

Bağırsak segmentlerinin ürolojide diversiyon ya da undiversiyon amaçları ile kullanımı ilk kez 1851'de Simon tarafından mesane ekstrofi bir hastaya yapılan vezikorektal fistül ameliyatı ile gerçekleştirilmiştir (3). Leadbetter ve Goodwin 1950'li yıllarda üreterosigmoidostomide Coffey'in uyguladığı implantasyon tekniğini geliştirerek sigmoid kolonda submukozal tünel hazırlayarak antireflü mekanizmasını geliştirmiştir (4). 1950'de Bricker üriner diversiyonda izole ileal segment kullanımını (ileal konduit) tanımlamıştır (5). 1980'li yıllarda idrar inkontinansı nedeniyle ileal konduit, kolon konduit gibi inkontinen diversiyon ameliyatlari yerini kontinen diversiyon ameliyatlari bırakmaya başlamıştır (5). İdrar depolanmasını sağlayan bir rezervuarın bağırsaktan oluşturulması, bu rezervuarın kateterize edilebilen ve aynı zamanda idrar kaçırmayı engelleyen mekanizmaya sahip bir yapı (konduit) ile cilde açılmasına kontinen üriner diversiyon denilmektedir. Mitrafanoff 1980'de appendiks proksimal ucunu cilde, distal ucunu ise submukozal olarak idrar depolayan rezervuara anastomoz ederek kolaylıkla kateterize edilebilen ve idrar kaçırmayan bir konduit oluşturma yöntemini tanımlamıştır (5).

Augmentasyon ileosistoplastisi tarihte ilk kez 1888'de Tizzoni ve Foggi tarafından köpeklere yapılmıştır, 1889'da ise ilk kez bir erkek hastaya Mikulicz (6), tarafından uygulanmıştır. Bu yöntem 1950'lere kadar pek sık kullanılmamıştır fakat Couvelaire'nin özellikle tüberküloz nedeniyle oluşan küçük kontrakte mesanelerin tedavisinde kullanmasıyla tekrar popüler hale gelmiştir (7). Takiben mide, ileum, çekum, çıkan kolon, sigmoid kolon, tübüler veya detübülerize olarak bağırsak segmentleri kullanılmıştır. Couvelaire'nin augmentasyon sistoplastisi için başlıca endikasyonu tüberküloz nedeniyle gelişen küçük kontrakte mesaneydi (7). Diğer endikasyonlar; radyoterapi ve kemoterapi sistiti, şistosomiyazis, interstisyel sistit, önceden geçirilmiş mesane operasyonlarıdır (8).

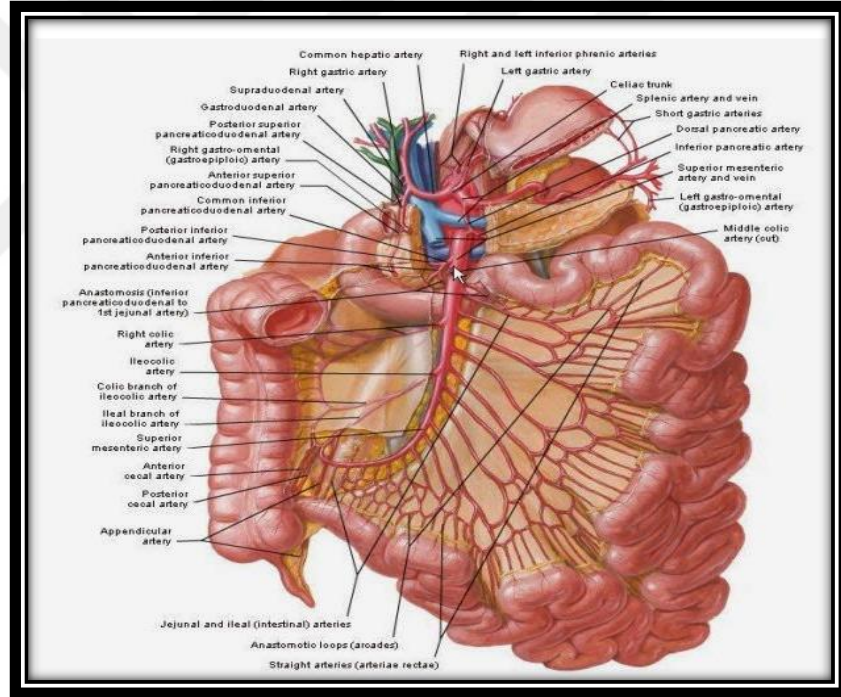
Günümüzde augmentasyon sistoplastisi detrüsr instabilitesi olan; spinal kord hasarı, multipl sklerozis ve myelodisplaziye bağlı nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalarda daha sık uygulanmaktadır (9).

Augmentasyon sistoplastisi, böbrek nakli öncesinde alt üriner sistemdeki problemlerin çözölmesi amacıyla yapılan önemli bir konudur. Üriner sistem anomalileri böbrek nakli yapılan hastaların yaklaşık %15-20'sinde vardır ve çocuk hastalarda daha ön plandadır (10). Bu çocukların %20-30'da ciddi mesane problemleri vardır (11). Nöropatik işeme disfonksiyonu, posterior üretral valv, prunebelly sendromu, Ochoa ve Hinman sendromu, anorektal malformasyon öyküsü ve persistan kloaka olanlar, mesanenin normal fonksiyon görmemesi açısından risk altındadırlar. Altta yatan bir ürolojik anomaliye bağlı olarak gelişen son dönem böbrek yetmezliğinde nativ böbreklerde hasara neden olan mesane, transplante edilen böbreği de olumsuz etkileyebilir. Bu durumu 1988 yılında ilk kez Reinberg ve ark. posterior üretral valvli çocuklarda göstermişlerdir (12). Mesane disfonksiyonu tedavi edilmezse greft fonksiyonları olumsuz etkilenir. Reflüyü önleyen mekanizmaların yapılmadığı enterovezikal anastomozların oluşturulduğu intestinal segmentler kullanılarak yapılan üriner diversiyonlu hastalarda uzun dönem takiplerinde böbrek fonksiyonlarının olumsuz etkilenme riski yüksektir. Andiversiyon sadece böbrek fonksiyonları yeterliyse ve kontinans mümkünse yapılmalıdır; çünkü %2 oranında mortalite ve % 16 oranında morbidite riski vardır (13). İleal kondüitli üriner diversiyonlu transplant adaylarında uzun dönemde komplikasyon oranı %34 civarındadır. 10 yıllık greft sağ kalımı mesane augmentasyonu yapılanlarda %73-75, ileal kondüiti olanlarda ise %62'dir (14). İleal kondüitli ve mesane augmentasyonlu böbrek nakilli hastalar karşılaştırıldığında ileal kondüitli hastalarda bakteriüri riski ve buna bağlı komplikasyon oranı daha yüksektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 İnce bağırsak anatomisi

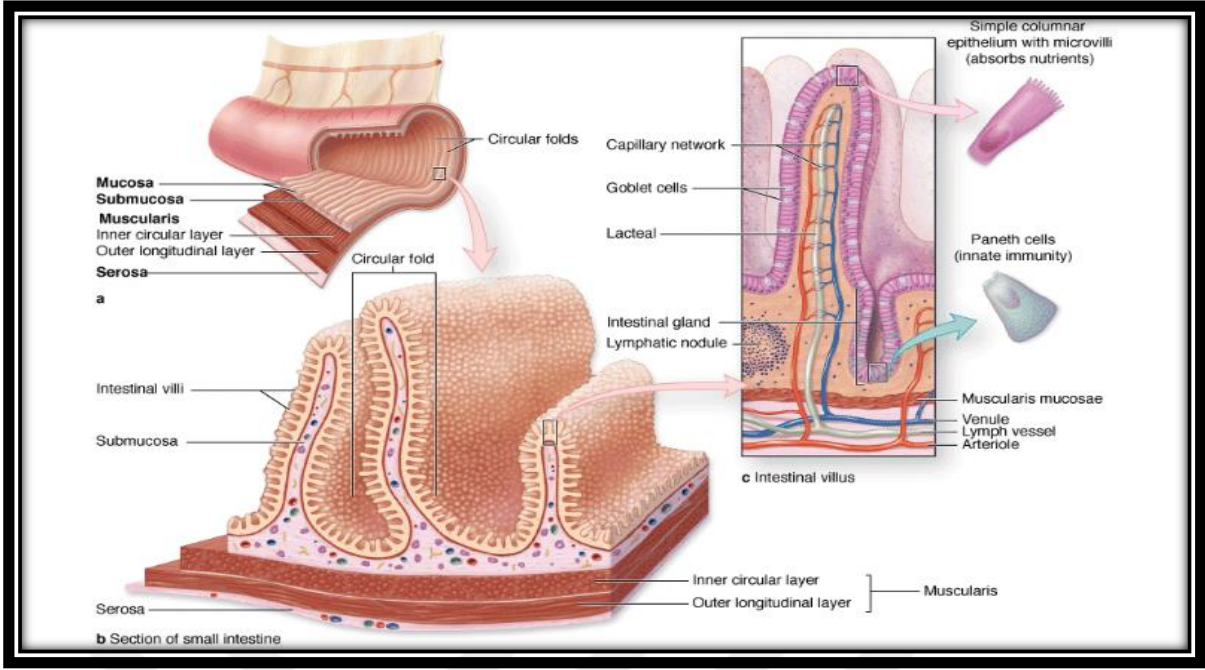
İnce bağırsaklar pilor ile ileoçekal valv arasında uzanan, uzunluğu ortalama 6-7 metre olan sindirim kanalının en uzun bölümüdür. İnce bağırsaklar 3 bölümden oluşur: duodenum, jejunum ve ileum. Duodenumun kanlanması arterialis pankreatikoduodenalis superior ve inferior sağlar. Venöz drenajını vena pankreatikoduodenalis superior ile portal vene, vena pankreatikoduodenalis inferior yoluyla superior mezenterik venedir. Jejunum ve ileum ortalama 6 metre uzunluktadır. Arterleri arterialis mezenterika superior'dan çıkan arterialis ileales ve arterialis jejunales'dir, ileum son kısmı ileokolik arter ile beslenir. Venöz drenaj, superior mezenterik venedir. Superior mezenterik pleksustan gelen otonom sinirlerle innerve olur.



Şekil 1: İnce bağırsak arterleri (Atlas of human anatomy, Frank G. Netter, MD)

2.2 İnce bağırsak histolojisi

İnce bağırsak histolojik yapısı dıştan lümeneye doğru dört temel bölümde incelenir (şekil 2) ;

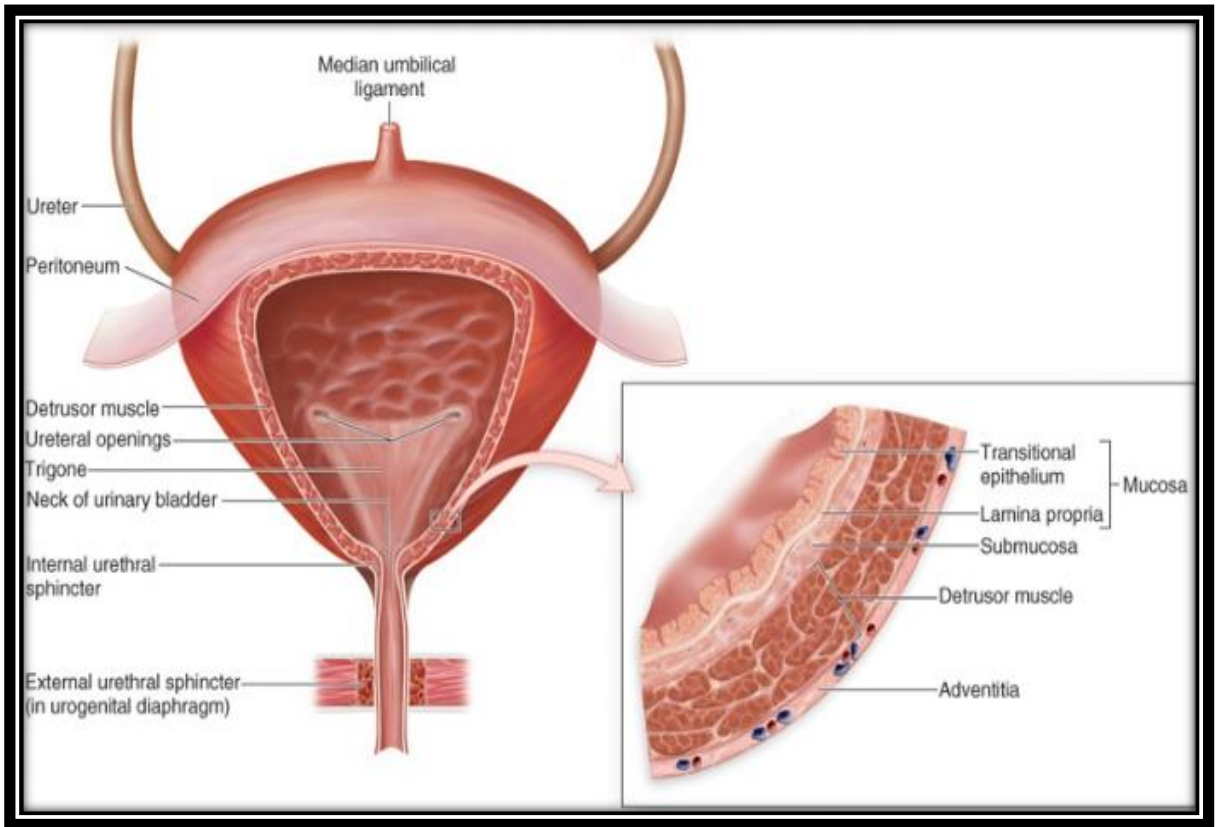


Şekil 2: İnce bağırsağın histolojik tabakaları (Junqueira's basic histology 12th edition)

- 2.2.1. Tunika seroza:** Gevşek bağ dokusu yapısındaki visseral peritondan oluşur. İçinde ince bağırsakların damarları, sinirleri, lenfatikleri ve ganglionları bulunur.
- 2.2.2. Tunika muskularis:** İçte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki düz kas dokusundan meydana gelir. Peristaltizm ve segmenter hareketten sorumludur. Sirküler kaslar kasıldığında lümen çapı daralır, sıkıştırma fonksiyonu vardır. Longitudinal kaslar kasıldığında bağırsağı kısaltır. Sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında enterik sinir sisteminin myenterik ağı (Auerbach pleksus) vardır. Kas tabakasının innervasyonunu enterik sinir sistemi sağlar.
- 2.2.3. Tunika submukoza:** Gevşek bağ dokusundan oluşur. Kan damarları ve lenfatikleri içerir. Submukozal pleksus (Meissner's plexus) bu tabakadadır.
- 2.2.4. Tunika mukoza:** İçten dışa doğru epitelyal tabaka, lamina propriya ve musküler tabakadan oluşur. Epitelyal tabaka, tek sıralı silindirik epitel hücrelerinden oluşmakta olup absorpsiyonu sağlar. Goblet hücreleri bu tabakadadır ve mukus salgılar. Lamina propriya içinde kan damarları, lenfatik kapillerler, sinir lifleri, lieberkühn bezleri, lenf folikülleri vardır. Musküler tabaka içte sirküler, dışta longitudinal düz kaslardan oluşur.

2.3 Mesane Anatomisi

Yetişkinlerde mesane kapasitesi yaklaşık 350-500 cc olup, idrarın depolanmasını ve boşaltılmasını sağlar. Biri üretraya açılan, ikisi üreterlerin açıldığı üç orifisi vardır ve bu orifislerin arasındaki bölgeye ‘trigon’ denir. Trigon mesane boynu ile devamlılık göstererek üretraya açılır (Şekil 3). Boş bir mesanenin superior yüzünü urakusla ilişkili olan apeks oluşturur, tabanında en aşağıda mesane boynu bulunur, iki adet alt-yan yüzeyi vardır.



Şekil 3: Mesane anatomisi ve histolojisi (Mcgraw-hill)

Erişkinlerde üreterler ortalama 30 cm uzunluğundadır. Üreteropelvik bileşke, üreterovezikal bileşke ve iliyak arterin üreteri çaprazladığı yer üreterin fizyolojik darlık bölgeleridir. Üreterovezikal bileşke, mesanenin musküler ve submukozal katları arasındaki 1-2 cm’lik bölümüdür, mesane içindeki basınç artınca sıkışarak idrarın geriye kaçmasını engeller. Detrüsör ve trigon mesaneyi oluşturan iki yapıdır. Detrüsörün birbirlerini çaprazlayan düz kas lifleri, mesane boynunda dairesel bir yapıya dönüşerek fonksiyonel sfinkter özelliği gösterir. Trigon, üreter girişinden mesane boynuna kadar uzanır.

Mesaneye ana kan akımı internal iliak arterlerin dalları ile gelir. Mesanenin venöz drenajı internal iliak vene olur. Mesanenin lenfatik drenajı başlıca eksternal ve internal iliak nodlara, mesane boynu bölgesi ise kommon, eksternal ve ya internal iliak nodlara olur. Alt üriner sistemin inervasyonu parasempatik, sempatik ve somatik sistem tarafınca olur. Sempatik sinirlerini T11-L2 segmentlerinden; parasempatikleri ise S2-4 seviyesinden alır ve bunlar inferior hipogastrik pleksusa gelirler. Parasempatik sistem detrüörü kasarken, sempatik sistem detrüörü gevşetip, mesane boynu ve iç sfinkteri kasarak idrarın depolanmasını sağlar. Pudental sinir içinde uzanan somatik lifler pelvik taban kasları, perine ve dış sfinkteri kasar.

2.4 Mesane histolojisi

Mukoza, musküler tabaka ve adventisiya mesaneyi oluşturan tabakalardır (Şekil 3). Mesane lümeni transizyonel epitelle döşelidir. Musküler tabaka; detrüör, trigon ve sfinkterden meydana gelir. İçte ve dışta longitudinal, ortada sirküler uzanan düz kas liflerinden oluşur.

Mesane düz kastan oluşup istemli olarak uyarılabilen tek organdır. Adventisiya, en dış tabakasını örten gevşek bağ dokusundan oluşur.

2.5 Mesane fizyolojisi

Mesanenin ana görevi idrarın depolanması ve boşaltılmasıdır. Bu işlevlerin yapılabilmesi için normal bir anatomik yapı ile beraber otonom ve somatik sinir sistemleri arasında tam bir koordinasyon olmalı ve afferent iletim sisteminin sağlam olması gereklidir. Normal bir üriner sistemde renal pelvisler ve üreterler idrarı hiçbir basınç artışı ve obstrüksiyonla karşılaşmadan mesaneye rahatça boşaltırlar. Çalışan bir üreterovezikal bileşke vezikoüreteral reflüyü (VUR) engeller. Mesane işlevleri pasif depolama fazı ve aktif işeme fazı olarak iki kısımda incelenir. Pasif fazda depolama, artan idrar hacmine karşın düşük basınç altında ve kaçırma olmaksızın gerçekleşir. Uygun depolama için mesane kapasitesinin yaş ile uyumlu olması gerekir. Yaşa göre mesane kapasitesi Koff tarafından önerilen formüller ile hesaplanabilir (15): Mesane kapasitesi (mL) = 30 x (yıl olarak yaş + 2)

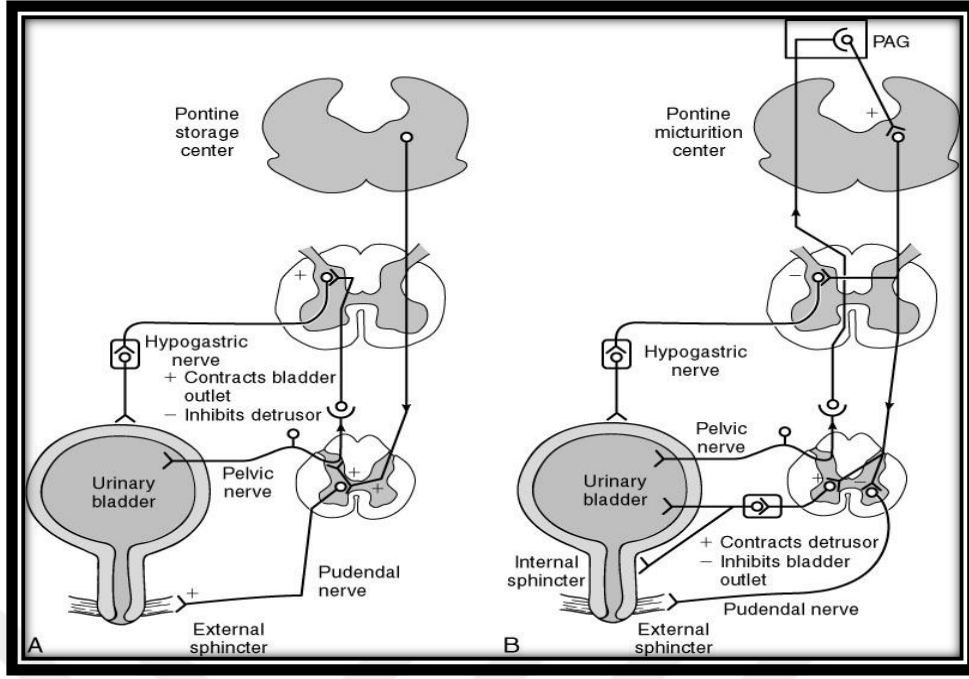
Kompliyans, mesanenin artan idrar miktarına rağmen basıncını düşük tutabilme özelliğidir. Mesane yüksek kompliyansa sahip bir yapıdır ve birçok faktör kompliyans

üzerine etkilidir. Mesanenin boşken kollabe halde olması, depolama sırasında genişleyebilmesi basıncın düşük tutulabilmesi için gereklidir. Detrüsörün viskoelastik özeliği ile mesane idrar ile dolarken kritik hacme ulaşana kadar kas liflerinde gerilme olmaz. Kritik değer beklenen mesane kapasitesinin üzerindedir. Düşük hızlı mesane dolumu sırasında kapasiteye ulaşana kadar mesane içi basınçta net artış gözlenmez. Uygun depolama mesanenin viskoelastik özellik taşıyan uygun oranda kas ve kollajen içeren, ince duvar yapısına sahip olması gerekir. Detrüsör hipertrofisi, fibrozis, çıkım obstrüksiyonu ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları kompliyansı olumsuz etkiler. İdrar depolanırken kontinansın sağlanabilmesi için mesane boynunun eksternal üriner sfinkter tarafından kapalı tutulması gereklidir. Kalıcı obstrüksiyon, nörojenik disfonksiyon ve kronik inflamasyonlar pasif depolama fazındaki bu parametreleri olumsuz etkileyerek kompliyansın azalmasına, üst üriner sistemde yapısal ve fonksiyonel bozulmaya, inkontinansa neden olabilir.

Mesanede yeterli kapasitede dolum sağlandığında işeme hissiyle beraber miksiyon denilen boşaltım fazı başlar. Miksiyonun etkin olarak sağlanabilmesi için mesane ile eksternal sfinkter uyumlu bir şekilde çalışmalıdır. Aktif miksiyon fazında mesane boynundaki ve eksternal sfinkterdeki gevşemeyi takiben detrüsörde kontraksiyon olur. Mesane boynunda olan refleks açılma ve eksternal üriner sfinkterdeki gevşeme ile idrar düşük basınçla ve tam olarak boşaltılır. Detrüsör, mesane boynu ve dış sfinkter arasındaki uyumun nörojenik disfonksiyon, obstrüksiyon ve kronik enfeksiyon gibi nedenlerle bozulmasına dissinerji denir.

2.6 İşeme Fizyolojisi

İşeme, depolama ve boşaltma evresinden oluşur. (Şekil 4)



Şekil 4: İşeme evreleri: **A)** Depolama evresi, **B)** Boşaltma evresi (Chancellor'dan uyarlanmıştır.)

Depolama evresi süresince sempatik uyarı artar, parasempatik uyarı baskılanır. Bu şekilde mesane içi basınç düşük tutulur. Bu sırada üretral sfinkterin aktivitesi artar. Düşük mesane içi basınçlarda hipogastrik-pudental (sempatik) sinirlerle, yüksek mesane içi basınçlarda (>15 cm H₂O) pelvik-pudental sinirler ile detrüör refleksi olarak inhibe edilir. Boşaltma evresinde mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral pons ve mamiller cisimlerde artan aktivite ile işeme eşiği düşer, üretral sfinkter basıncı azalır. Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezi üzerindeki refleks inhibisyonunun kalkması, sempatik aktivitenin inhibisyonu ve parasempatik sinirlerin aktivasyonu ile detrüör kasılır.

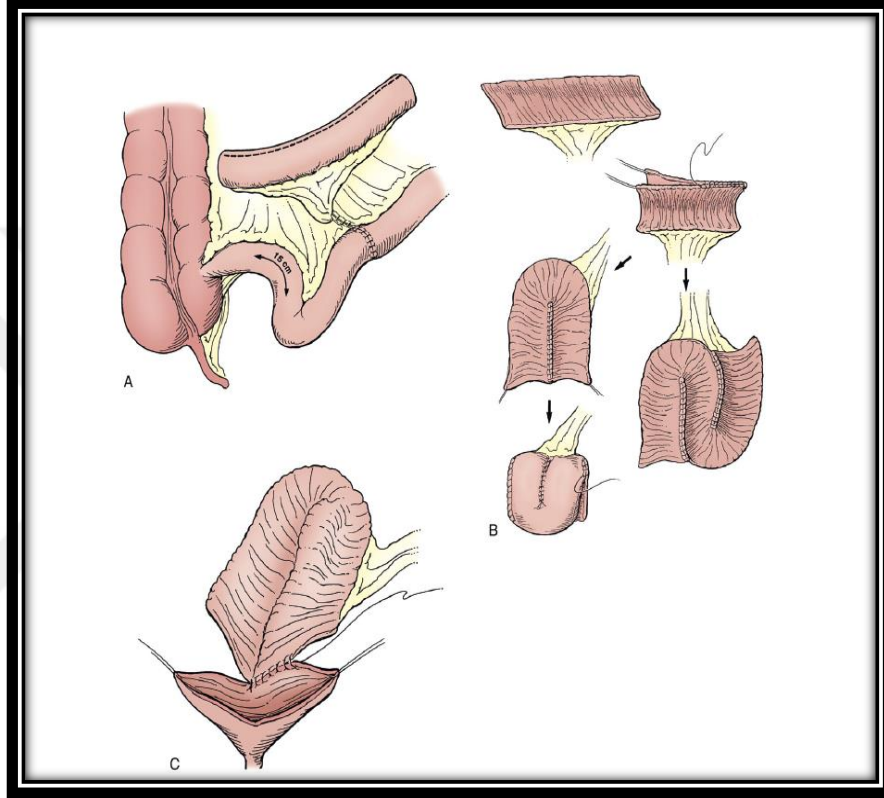
2.7 Augmentasyon enterosistoplastisinde operasyon seçenekleri - Bağırsak segment seçimi

Augmentasyon için ideal materyal cerrahi manüplasyona ve rekonfigurasyona uygun, düşük basınçta genişleyen ve spontan basınç yükselmesi olmayan, üriner içeriğin absorpsiyon ve sekresyonuna neden olmayan, mukus salgılamayan düşük malignite potansiyeli olan özelliklerde olmalıdır (16).

2.7.1 İnce bağırsak:

Özellikle ileum ile augmentasyon en sık kullanılan yöntemdir. İleoçekal valveden 20 cm mesafede 25-30 cm'lik ileal segment çıkartılır. Detübüle edilerek S veya U

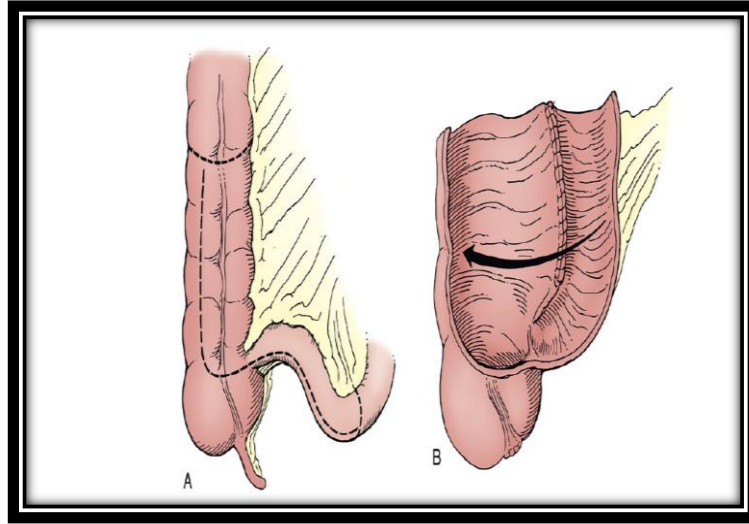
şekline getirildikten sonra mesane kubbesine anastomoz yapılır. Hem uygulama kolaylığı hem de metabolik komplikasyon riskinin az olması avantajlarıdır. İleoçekal valv ve distal ileumun korunması gerekir. Uzun dönem sonuçları başarılıdır (17). Mesane taşı, üriner enfeksiyon ve elektrolit emiliminden dolayı metabolik bozukluk, özellikle metabolik asidoz, en sık komplikasyonlarıdır (18). Ayrıca mukus üretimi ve peristaltizm de dezavantajlarıdır. (Şekil 5)



Şekil 5: İleosistoplasti (Campbell Urology)

2.7.2 Çekum:

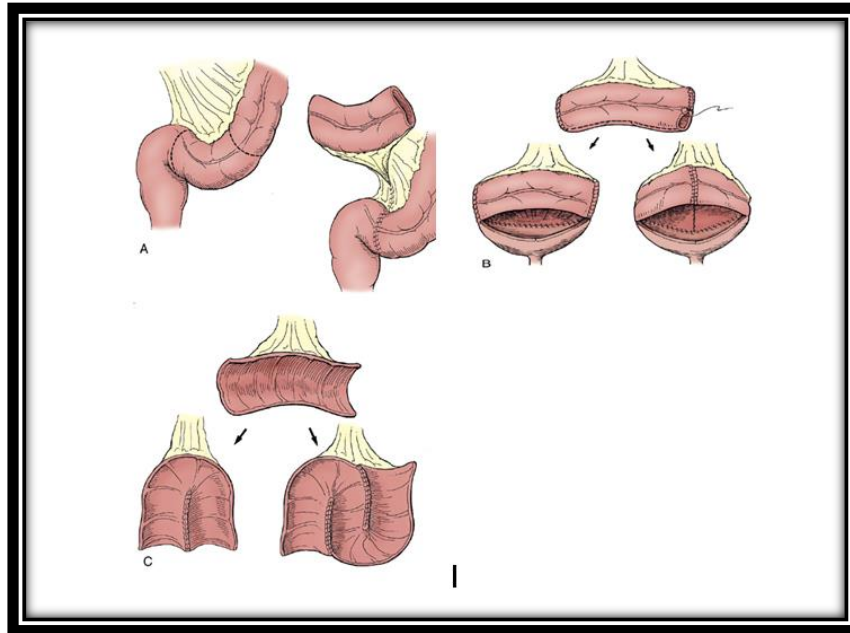
En sık terminal ileum ile birlikte ileoçekoplasti biçiminde kullanılır. (Şekil 6) Uzun dönemde özellikle gençlerde malignite riski ince bağırsağa göre daha fazladır (19).



Şekil 6: İleoçekoplasti (Campbell Urology)

2.7.3 Sigmoid:

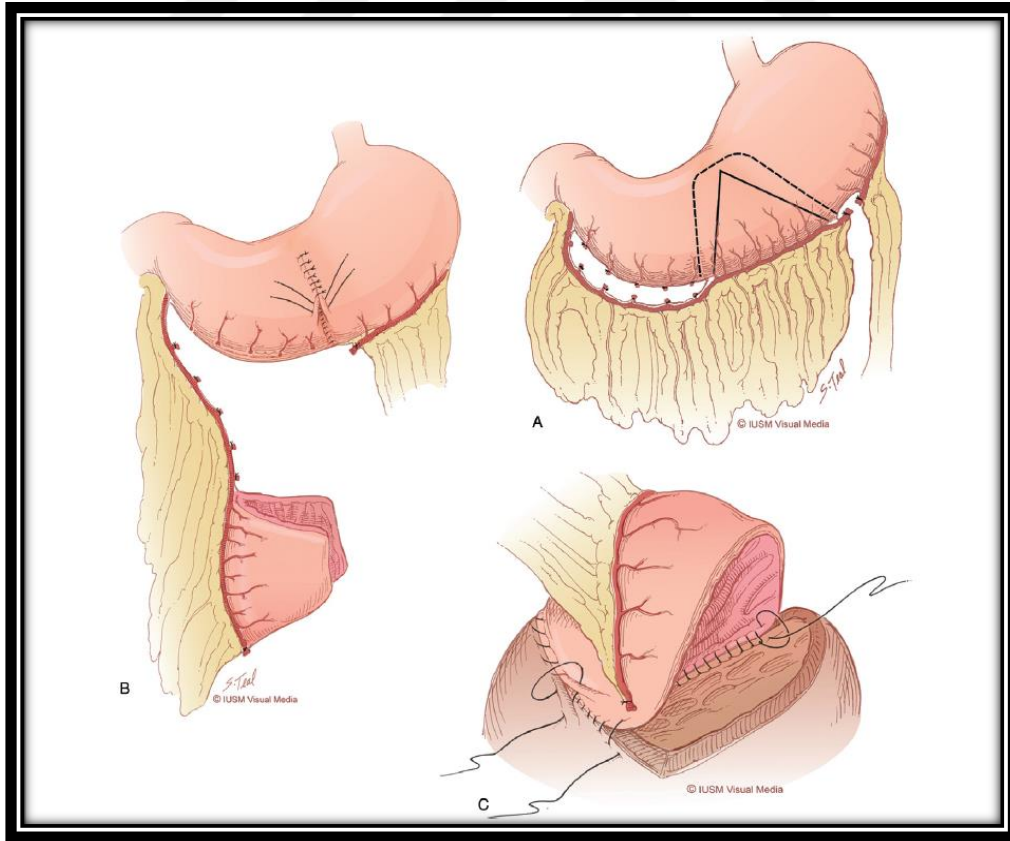
Genelde detübülerize edilerek kullanılır. (Şekil 7) Sigmoid kolondan yaklaşık 20 cm'lik bir alan ayrılır ve detübülerize edilir. U şeklinde hazırlanarak mesane kubbesine anastomoz yapılır. Ancak uzun dönemde kronik metabolik asidoz riski vardır. Bazı olgularda asidoza ek olarak hipokloremi ve hipokalsemi de meydana gelebilir. Bu nedenle kemik demineralizasyonu akılda tutulmalıdır (20). Ayrıca mukus üretimi ve peristaltizm de dezavantajlarıdır. (Şekil 7)



Şekil 7: Sigmoid sistoplasti (Campbell Urology)

2.7.4 Mide:

Midenin korpus ve antrumunu içeren, tabanı büyük kurvaturda, tepesi küçük kurvaturda olacak şekilde üçgen biçiminde tasarlanmış ve gastro-epiploik arterden beslenen bir alan mideden ayrılır ve pedikül serbestleştirilerek retrokolik alandan aşağıya mesane kubbesine getirilir. (Şekil 8) Kronik renal yetmezliği ve kısa bağırsak sendromu olanlarda yapılabilir. Düşük basınçlı depolama, fazla miktarda mukus üretiminin olmaması, bağırsaklar gibi elektrolit absorpsiyonu yapmaması, hidroklorik asit sekresyonu yaparak bakterisidal etki göstermesi avantajlarıdır, %20-30 oranında asemptomatik bakteriüri görülür (21). Ancak aralıklı hematüri, metabolik alkaloz ve hematüri-dizüri sendromu meydana gelebilir (21). Çocuklarda hematüri-dizüri sendromu daha ciddi şekilde görülebilir. Kolonik ve ileal augmentasyona göre yaklaşık 2 kat daha fazla malignite riski taşır. Üriner nitrozaminlere kronik maruziyet sonucu uzun dönemde karsinom gelişme ihtimali bulunmaktadır (22). Yüksek komplikasyon ve re-operasyon riskinden dolayı günümüzde önerilmeyen bir yöntemdir (23).

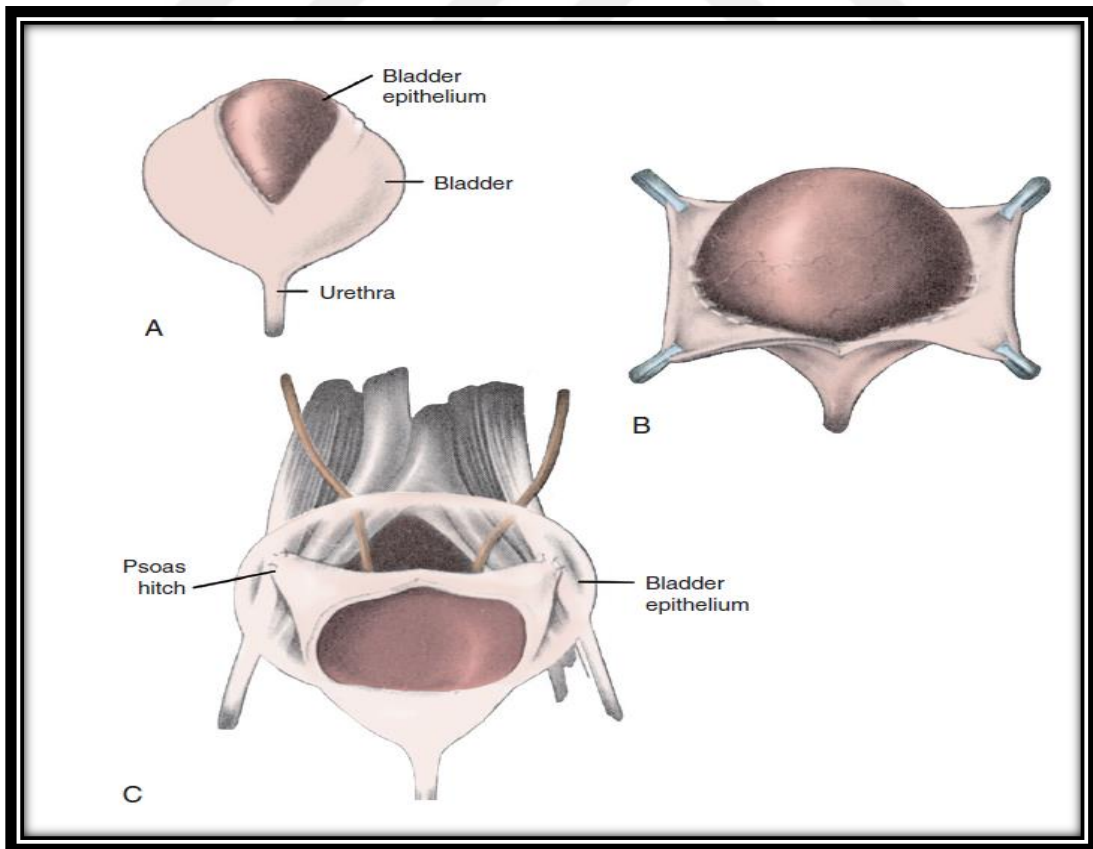


Şekil 8: Gastrosistoplasti (Campbell Urology)

2.7.5 Bağırsak Segmentleri Yerine Kullanılabilecek Alternatifler

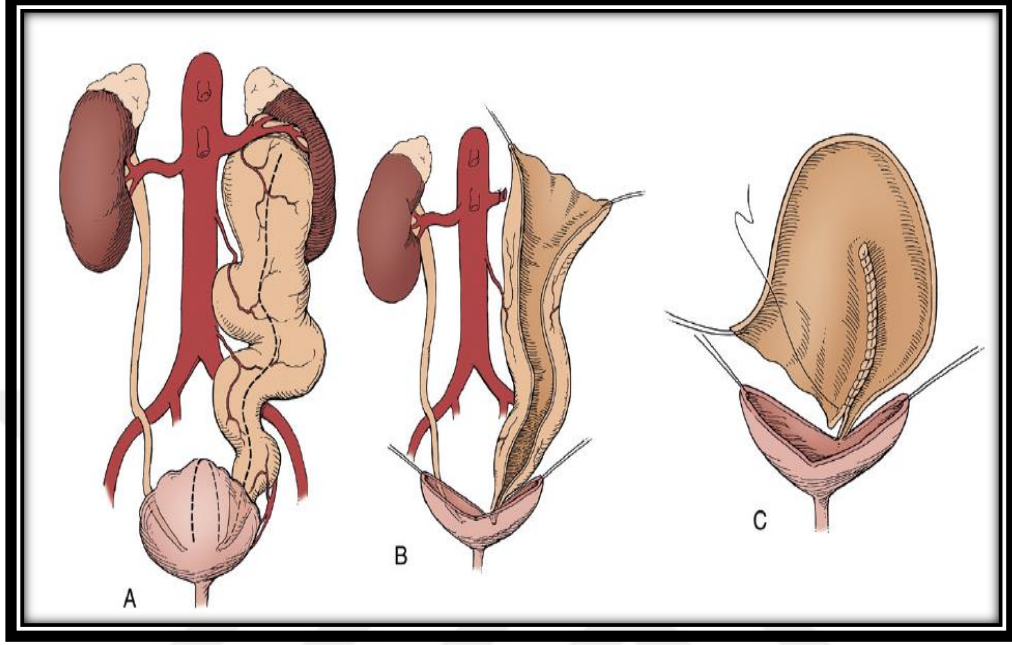
Günümüzde en çok kullanılan alternatif yöntemler otoaugmentasyon ve üreterosistoplastidir.

- **Otoaugmentasyon sistoplasti (Clam sistoplasti):** 1989'da Cartwright ve Snow tarafından çocuklarda ilk kez uygulanmıştır (24). Basit bir yöntemdir, sonraki dönemde enterosistoplastiye engel değildir, mukus üretimi gibi bir risk yoktur, ekstrapéritoneal yaklaşımla kısa bir ameliyat süresi ile yapılabilir. Mesane kubbesinde adale tabakası mukozaya kadar insize edilir, mukoza sağlam bırakılır. Mukoza artifisiyel bir divertikül olur. (Şekil 9) Mesane kapasitesi artar. Uzun dönemde fibrozise bağlı kapasite küçülebilir. En iyi sonuçlar kapasitenin yeterli, kompliyansın bozuk olduğu kişilerde elde edilir. Bu işlem sonra diğer augmentasyon işlemlerinin yapılmasına engel değildir. En önemli avantajı bağırsak segmentlerinin üriner sisteme eklenmesinin meydana getireceği sorunları önlemesidir.



Şekil 9: Otoaugmentasyon (Campbell Urology)

- **Üreterosistoplasti:** Hidroüreteronefrozu hastalarda dilate üreterin augmentasyon materyali olarak kullanılmasıdır. (Şekil 10) Aynı tarafa nefrektomi yapılır veya yapılmayacaksa transüretero-üreterostomi uygulanır.



Şekil 10: Üreterosistoplasti (Campbell Urology)

2.8 Komplikasyonlar

Augmentasyon sistoplastisinin mortalite oranı %0-2,7'dir (25-26). Pulmoner emboli, myokard infarktüsü ölüm nedenlerinin başındadır. Erken dönem komplikasyonları arasında tromboembolizm ve bağırsak obstruksiyonu, geç dönem komplikasyonları arasında ise mesane perforasyonu, inkontinans, metabolik bozukluk, bakteriüri, taş ve augmentasyon için alınan segmentte karsinom gelişmesi sayılabilir. (Tablo 1) (27). Flood ve ark. augmentasyon yapılan 122 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada %28 oranında erken dönem ve %44 oranında geç dönem komplikasyon görüldüğünü bildirmişlerdir (28).

<u>Erken dönem komplikasyonlar</u>	<u>Etkilenen hasta %</u>
Bağırsak obstrüksiyonu	2
Enfeksiyon	1.5
Tromboemboli	1
Kanama	0.75
Fistül	0.4
<u>Geç dönem komplikasyonları</u>	<u>Etkilenen hasta %</u>
Temiz aralıklı kateterizasyon	38
Üriner trakt enfeksiyonu	70(aseptomatik) 20(septomatik)
Üriner sistem taşı	13
Metabolik rahatsızlık	16
Renal fonksiyon bozukluğu	2
Mesane perforasyonu	0.75
Mesane semptomlarında değişiklik	25

Tablo 1: Mesane augmentasyon komplikasyonları

2.8.1. Metabolik Bozukluklar:

Bağırsaklardan bikarbonat sekresyonu, amonyak ve amonyum klorid reabsorbsiyonu asit-baz ve elektrolit bozukluklarına neden olur. Elektrolit imbalansının ciddiyeti augmentasyonda kullanılan bağırsak segmentinin uzunluğuna, idrarın maruziyet süresine ve kullanılan bağırsağın absorpsiyon özelliğine bağlı olarak değişmektedir (29). Bikarbonata gereksinimi olacak kadar hiperkloremik asidoz klinikte %16 oranında görülür. Bağırsak segmentinin absorpsiyon özelliği villuslarda gelişen atrofiye rağmen değişmez. İleum ve kolon segmentlerinin kullanımında hiperkloremik asidoz sıklığı daha fazladır.

Kronik metabolik asidoz, kemik matriksinde bozulmaya yol açar, çocuklarda büyüme gelişme geriliğine neden olur (30). İleum, üriner kalsiyumu kolona göre daha fazla yeniden absorbe ettiğinden benzer problemler daha azdır. Kolon kullanımında potasyumun idrara sekresyonu nedeniyle hipokalemi riski de vardır (30).

2.8.2. Renal Bozukluklar:

Böbrek fonksiyonlarında bozulma augmentasyon sistoplastisinden sonra %0-15 oranında görülmüştür ve ameliyat öncesindeki böbrek fonksiyonlarıyla direkt ilişkilidir. Kreatinin klirensi 15 ml/dakika/1.73 m² ve üstünde olanlarda böbrek fonksiyonlarında bozulma %15 görülmekteyken, 40 ml/dakika/1.73 m² iken %4,1'lere düşmektedir.

2.8.3. Temiz Aralıklı Kateterizasyon (TAK):

Miksiyon, mesane ile eklenen intestinal segmentin benzer olarak kasılmamalarından dolayı üriner rezervuarın kasılması ile sağlanamamaktadır. Spontan miksiyon abdominal basıncın arttırılıp, pelvik tabanın relaksasyonu ile olur. Nörojenik mesaneli hastalarda augmentasyon sonrası %60 TAK ihtiyacı varken non-nörojenik hastalarda %6 oranında ihtiyaç olmaktadır (31).

2.8.4. Divertikülerizasyon:

Mesane yeterli miktarda açılmazsa intestinal yamada divertikül oluşabilir. Cerrahi teknik ile ilgili bir komplikasyondur. İşeme esnasında içi idrar ile dolup işeme sonunda boşalır, buna bağlı olarak fazla miktarda rezidü idrar kalmaktadır.

2.8.5. Mukus:

İleum veya kolon kullanıldığında ortalama 35-40 gr/gün mukus salgılanması olur. Mukus miktarı zaman içinde bağırsaktaki villuslarda atrofi gelişmesine rağmen azalmaz. Çekum kullanımında, ileosistoplastilere kıyasla %50 daha fazla mukus salgınır (32). Mukus, idrarın bağırsağa temasını azaltıp üriner karsinogenlerin etkilerini azaltır. Üriner enfeksiyon, taş oluşumu, mesane çıkım obstrüksiyonu ve mesane perforasyonu mukusun olumsuz etkileridir.

2.8.6. Bakteriüri:

Hastaların büyük kısmında bakteriüri görülmesine karşın üriner enfeksiyon çok sık görülmemektedir. Ciddi üriner sistem enfeksiyon %4-43 oranında görülmektedir. İmmünoglobulin A (IgA) sekresyonunun antibakteriyel etkinliği vardır fakat fazla miktarda rezidüel volüm, mukus salgılanması ve TAK nedeniyle üriner enfeksiyon sıklığı artmaktadır (30). Bakteriüri, taş oluşumuna ve malignite gelişimine de zemin hazırlamaktadır.

2.8.7. Taşlar:

Üriner taşlar %0-53 sıklığında görülmektedir, en sık mesane taşları görülmektedir. TAK kullanımında risk 5 kat, Mitrofanoff tipi kanal varlığında risk 10 kat daha fazladır (33). Strüvit tipi taşlar sık görülmektedir. Mesane içindeki yabancı cisimler, enfeksiyonlar, mukus ve hipositratri taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Gastrosistoplasti yapılan hastalarda mukus üretiminin daha az olması, idrar pH'sının daha düşük olması ve bakteriüri riskinin daha az olması nedeniyle taş görülme sıklığı azalmaktadır.

2.8.8. Vezikoüreteral Reflü:

Nörojenik mesaneli hastalarda yüksek basınç ile VUR gelişimi ve renal fonksiyonlarda bozulma olabilir. Augmentasyon sistoplastisi ile mesane içindeki basınç azalır ve mesanenin kompliyansı artar. Çoğu hastada VUR, sistoplasti sonrası düzelir. Bu nedenle augmentasyon yapılacak her hastaya rutin anti-reflü prosedürler yapılmamalıdır (34).

2.8.9. Perforasyon:

Spontan mesane perforasyonu nadir görülen, %23-25 oranında mortaliteye neden olabilen komplikasyondur. En sık mesane bağırsak anastomoz hattında oluşan iskemi nedeniyle gelişir (35).

2.8.10. Malignite:

Sıklıkla 10 yıldan sonra gelişen kronik inflamasyon, sık üriner enfeksiyonların neden olduğu nadir bir komplikasyondur. Transizyonel hücreli karsinom bildirilmiş olmasına rağmen gelişen tümörler genelde mesane veya bağırsağın adenokarsinomudur ve sıklıkla anastomoz hattından çıkar (36). Malignite riskinin mide ile yapılan augmentasyonda en yüksek olduğu gösterilmiştir (37).

2.8.11. Bağırsak Bozuklukları:

Bağırsakların iç yüzeyi elektrolitlerin emiliminden ve salınımından sorumludur. İleum su, elektrolitler, vitamin B12, safra asitleri ve yağların emildiği önemli bir yerdir.

Terminal ileumun rezeksiyonunu takiben safra asitlerinin yeterli emilememesi buna bağı olarak diare, yağ malabsorbsiyonu ve steatore gelişir. Augmentasyon için ileoçekal bölge kullanıldığında ileuma kolonik bakterilerin yerleşmesi ile artmış safra asidi ve yağ, kolondaki su ve elektrolit miktarını artırır. Buna bağı olarak kolondan daha fazla tuz ve su sekresyonu olur ve yeterli emilim gerçekleşmez. Sigmoid kullanıldığında ileuma göre semptomlar daha azdır. Detrüsör instabilitesi olanlarda %30 oranında irritabl bağırsak sendromu eşlik eder. Bu düz kas ve sinirlerin intrensek bir bozukluğuna bağı olabilir (38).

2.8.12. İnkontinans:

Özellikle geceleri üretral kapanma basıncının azalması, pelvik taban kaslarının gevşemesi, artmış idrar çıkışı ve bağırsağın kasılmalarına karşı koyacak sfinkter basıncının oluşturulamaması inkontinans nedenleridir. Ameliyat sonrası nöropatik hastalarda %87, detrüsör instabiliteli hastalarda %93 inkontinans saptanmıştır (39).

2.9 Fizyolojik Değerlendirme İçin İzometrik Gerim Değişikliği Ölçümü

2.9.1 İzole Organ Banyosu Sistemi

İzole düz kas preparatlarında organın vücut dışına çıkarılarak, ortamın kimyasal yapısının ayarlanması, sıcaklığının düzenlenmesi ve optimum oksijenizasyonunun sağlanması ile uygun bir ortamda canlı tutulması sağlanır. Organ banyosu sistemi, izole organ preparatlarının incelenmesi amacıyla kullanılan bir tekniktir. Üç temel sistemden oluşmaktadır. Optimal in vitro koşulları sağlayan biyolojik sistem, ölçme sistemi ve bu iki sistem arasında mekanik bağlantıyı sağlayan transmisyon (aktarım)'dan oluşmaktadır. İn vitro çalışılacak olan organın bulunacağı ortam canlılığının korunmasında en önemli özelliktir. Kan gerekli olan gazları taşıma özelliği nedeniyle en iyi ortamdır ama temini zordur. Ayrıca içeriğinde spontan aktivitelere neden olabilen ve incelenecek ilacın etkinliğini değiştirebilen aktif maddeler vardır bu nedenle kanın içeriğine yakın bileşiminde enzimler, reseptörler gibi proteinlerin işlevleri için gerekli olan Na^+ , K^+ , Mg^{++} ve Cl^- iyonlarını bulunduran fizyolojik tuzlu su çözeltileri kullanılmaktadır. H_2PO_4 , HCO_3 , albümin ve aminoasitler, tris ve benzeri organik tamponlar fizyolojik tuz çözeltilerinin tamponlanmasında kullanılırlar. Tamponlama ile amaçlanan pH düzeyinin nötral (7,4) düzeyde tutulmasıdır. Dokuya gerekli oksijen iletimi %95 O_2 + %5 CO_2 gaz karışımı fizyolojik tuz çözeltisinden geçirilerek sağlanır. Canlılardan elde edilen dokuların fizyolojik yanıtlarının sağlanması için dokuya gerekli oksijen iletimi oda sıcaklığının

üzerinde, yaklaşık 37°C’de tutulmasıyla sağlanır. Bu nedenle çift ceketli sistem kullanılır, banyo çeperindeki ceketten ısıtılmış su geçirilir. Çalışmada taze fizyolojik çözelti sağlamak ve eklenen test bileşiklerini uzaklaştırmak amacıyla preparatlar belirli aralıklarla yıkanır. Yıkama için banyo önce tamamen boşaltılır, boşaltma musluğu kapatılarak uygun sıcaklıktaki yeni çözelti ile doldurulur. İzole düz kas preparatının organ banyosuna asılabilmesi için organ, organ askısına bağlanır ve organ banyosuna yerleştirilir. İple preparat ve transducer arasında bağlantı sağlanır. Transducer aracılığıyla dokuya ait cevaplar fizyolojik veri toplama ve değerlendirme sisteminde (BioPac, MP100, MAY, Türkiye) analiz için kaydedilir.

2.10 Histopatolojik değişiklikler

Üriner diversiyonlar sonrası konduit veya rezervuarlarda histopatolojik değişiklikler olabilmektedir. Bu değişiklikler kullanılan gastrointestinal segmente, diversiyon sonrası geçen süreye göre değişebilmektedir (40). Kronik idrar maruziyetine bağlı olarak ameliyattan sonraki erken dönemde, özellikle ilk 1 yıl içinde lamina propriyada inflamasyonla beraber mukus hipersekresyonu, mukozal atrofi ve villus boyutlarında azalma, muskularis mukozada kalınlaşma ve submukozal ödem görülmüştür (40). Villus boyutlarındaki azalma idrarın intestinal epitelyum üzerindeki direkt toksik etkisine bağlı olabileceği gibi bağırsağın normal intestinal içerik ile temasının azalması sonucunda da ortaya çıkmış olabilir. İdrarın içeriğindeki bazı solüt maddeler, intralüminal düşük pH ya da ikisi beraber epitele direkt toksik etki oluşturarak villuslarda atrofiye neden olabilir (41). Mukus hipersekresyonu ve eş zamanlı goblet hücre hiperplazisi patojenik bir toksine yanıt olarak tüm mukus sekrete edebilen epiteli olan yapılarda vardır (42).

Bir yıldan sonraki geç dönemde ise yüzey epitelindeki değişiklikler azalıp mukoza progresif olarak düzleşmekte ve epitelyum giderek düz ve avillöz olmaktadır. İleal mukoza çölyak hastalığına benzer bir yapıya dönüşür fakat bu dönüşüm çölyak hastalığı kadar dramatik değildir. Zamanla ileal mukoza daha yassı bir yapıya dönüşür, yüzey epitel hücreleri yer yer çok katlı olup morfolojik olarak üroepitelyuma benzer hale gelir (43).

3 AMAÇ

Küçük hacimli, yüksek basınçlı, düşük kompliyanslı veya fonksiyon bozukluğu olan mesaneli hastaların bir kısmı farmakolojik ve diğer konservatif yöntemlerle başarılı şekilde tedavi edilebilirken bazıları da cerrahi girişime gereksinim duyarlar. Yeni bir ileobladder modelini geliştirerek amacımız idrarın bağırsak kas tabakası üzerine farmakolojik ve patolojik olarak etkilerini göstererek sonuçlarını değerlendirmek ve bu sayede:

- Mesane kapasitesini arttırmak,
- Basıncı düşürmek,
- Kontinansı sağlamak,
- Üriner enfeksiyonların sıklığını azaltmak,
- Üst üriner sistemi korumak,
- Ve esas amacımız olan böbrek nakli önündeki mesane problemleri ile ilgili büyük sorunları ortadan kaldırmaktır.

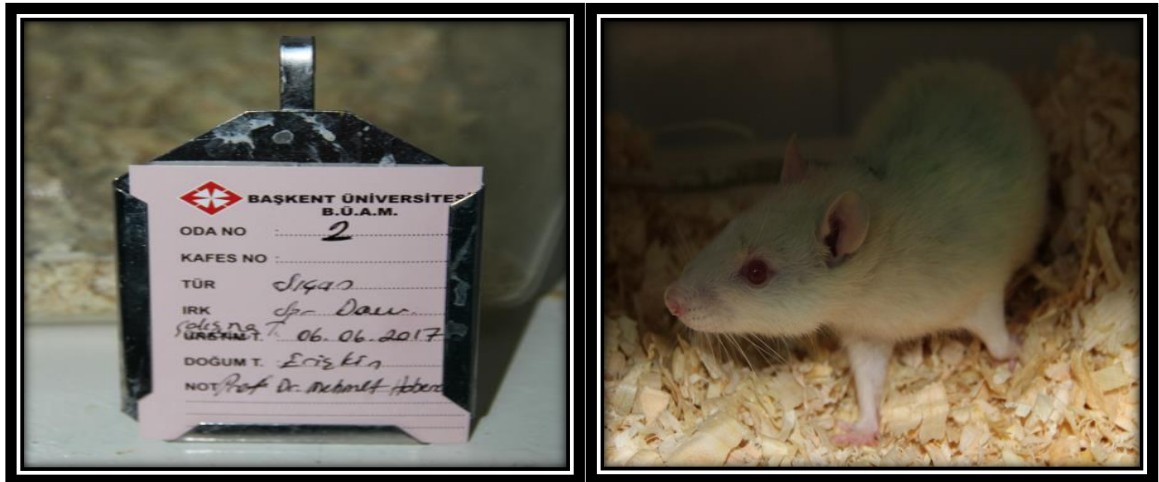
4 GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nda çalışmamız değerlendirildi ve DA 17/18 numarasıyla 12/07/2017 tarihinde onaylandı. Çalışmada kullanılan sıçanlar Başkent Üniversitesi Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Deney, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Ünitesi Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmamızda idrarın ileobladder rekonstrüksiyonda kullanılan bağırsak kas tabakası üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmada, kurumsal ve yayımlanmış yönergelerle göre toplam 15 adet ağırlığı 250-300 gram (ortalama 275 gram) olan 15 adet dişi Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı.

4.1 Deney Hayvanlarının Bakımı

Tüm deney hayvanları 18-20 °C arasında oda ısısında 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık olacak şekilde standart oda şartları sağlandı. Sıçanlar yem ve musluk suyu ile beslendi. Hipotermi oluşmasını engellemek için sıçanlar ışık kaynağı altında ameliyat edildi ve uyanma esnasında da bu uygulamaya devam edildi. Çalışma süresi toplam 3 ay ve toplam 15 sıçanla çalışıldığından, hayvanların barındırıldığı kafeslerin üzerine hangi tarihte ameliyat yapıldığı ve alınma sırasına göre numaraları yazıldı.



Resim 1: Deney hayvanlarının hazırlanması ve bakımı

4.2 Anestezi

Sıçanlara, periton içine 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer inc), 8 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer inc) uygulanarak anestezi verildi. Anestezi derinliği ekstremiteler çekme yanıtı ile değerlendirildi.

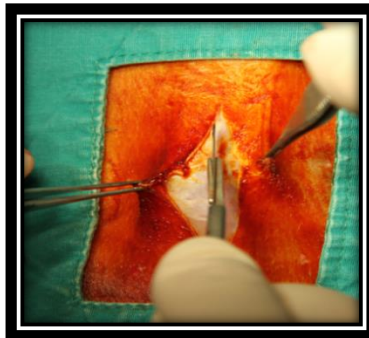
4.3 Cerrahi işlem

Hayvanlar uyuduktan sonra ameliyat alanları tıraş makinesi ile temizlendi ve cerrahi masaya dört ekstremiteden flaster ile tespit edildi. Ameliyat alanı %10 povidon-iodin (Batticon antiseptik solüsyon, Adeka Ltd. Türkiye) ile temizlendi ve cerrahi boyunca sterilite koşulları sağlandı. (Resim 2)



Resim 2: Cerrahi işlem öncesi hazırlık

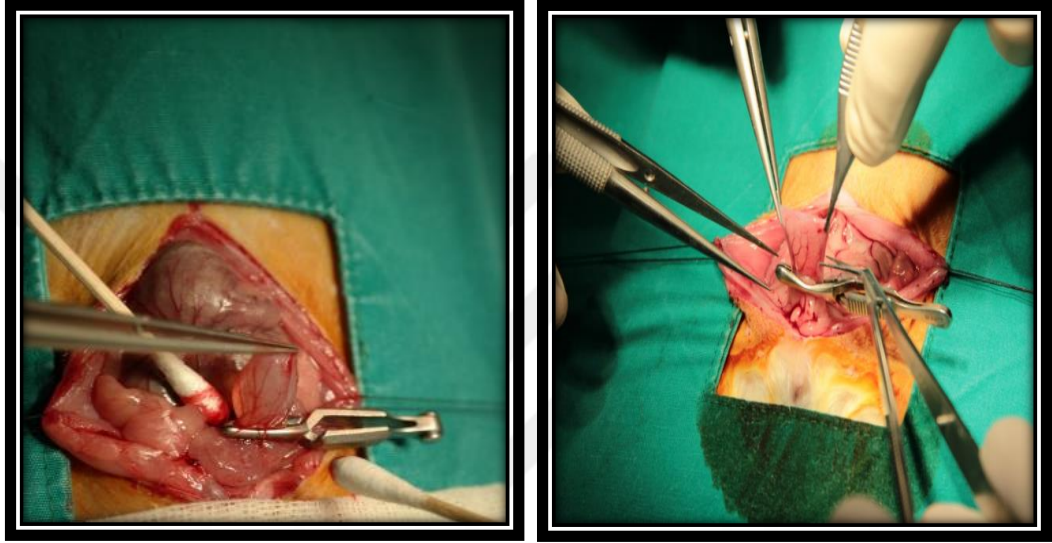
Tüm gruplarda sıçanlara anestezi verilmesini takiben, ksifoidin 1 cm altı ile pubis arasında olacak şekilde orta hat insizyonla cilt-cilt altı ve fasya geçilip laparotomi yapıldı. (Resim 3)



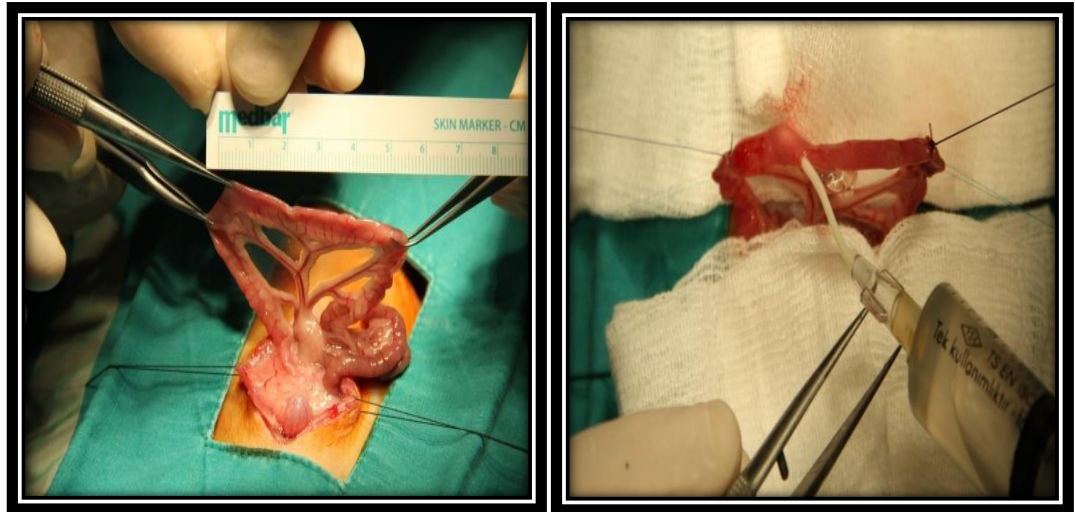
Resim 3: Laparotomi insizyonu

4.4 İleobladder Modeli:

Tüm cerrahi işlemler sırasında 2,5 büyütme cerrahi loop kullanıldı. Mesane, üreter orifislerinin yaklaşık 0,5 cm üzerinden eksize edildi. (Resim 4) Eksize edilen mesane segmenti fizyolojik çalışma için krebs solüsyonuna konuldu. Çekumdan yaklaşık 10 cm proksimaldeki 4 cm'lik ileal segment ileobladder için hazırlandı (Resim 5), mezosu korunarak her iki ucu kesildi, iç kısmı serum fizyolojik ve batikon solüsyonu ile yıkandı. (Resim 6) 3/0 ipek suture ile her iki ucu bağlandı.

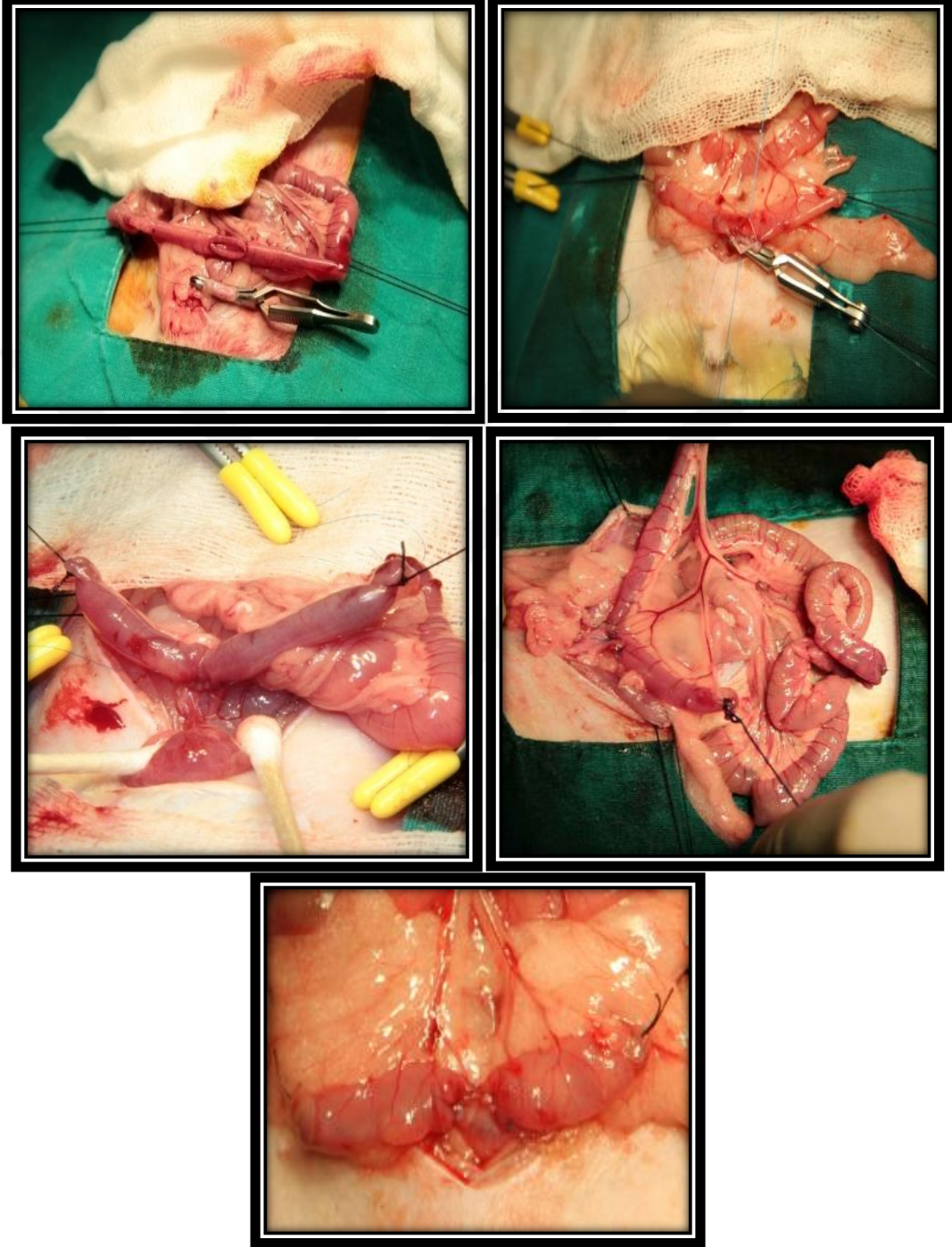


Resim 4: Mesanenin eksizyonu



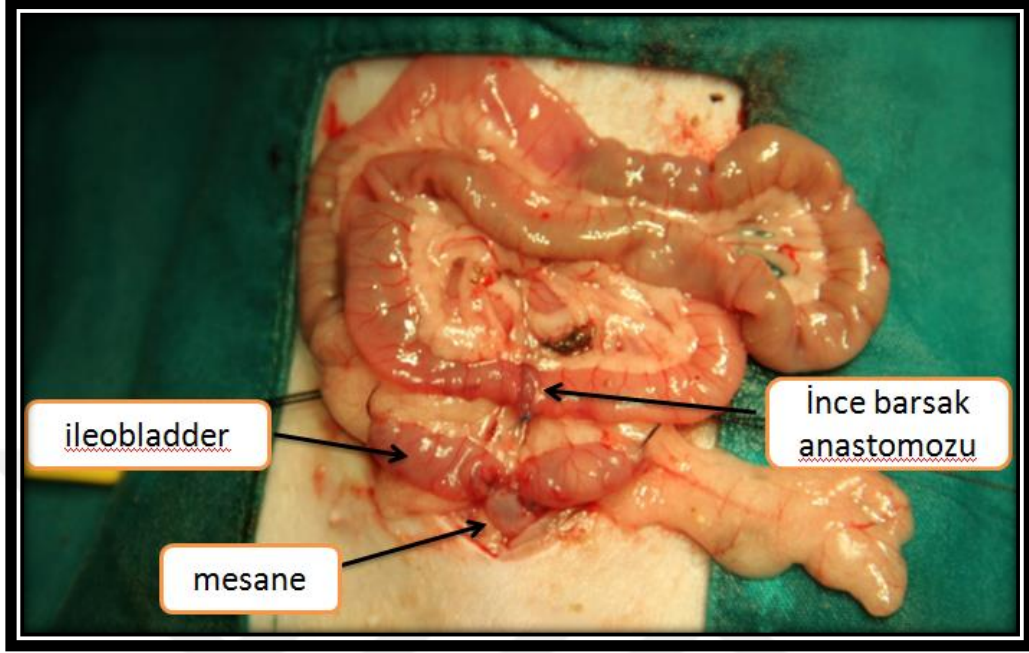
Resim 5-6: İleobladder'ın hazırlanışı

Bağırsak segmenti antimezenterik tarafından 5 mm'lik açıklık sağlanarak (Resim 7) mesaneye 7/0 prolene ile uç-yan devamlı dikişlerle anastomoz edildi. (Resim 8-9-10) Anastomoz genişliği ortalama 0,5 cm'di.



Resim 7-8-9-10: İleobladder anastomozu

İki ucu açıkta olan bağırsak segmentleri 6/0 prolene ile uç-uca devamlı dikişlerle anastomoz edildi, bağırsak mezosu 7/0 prolene ile tek tek dikişlerle onarıldı. (Resim 11)

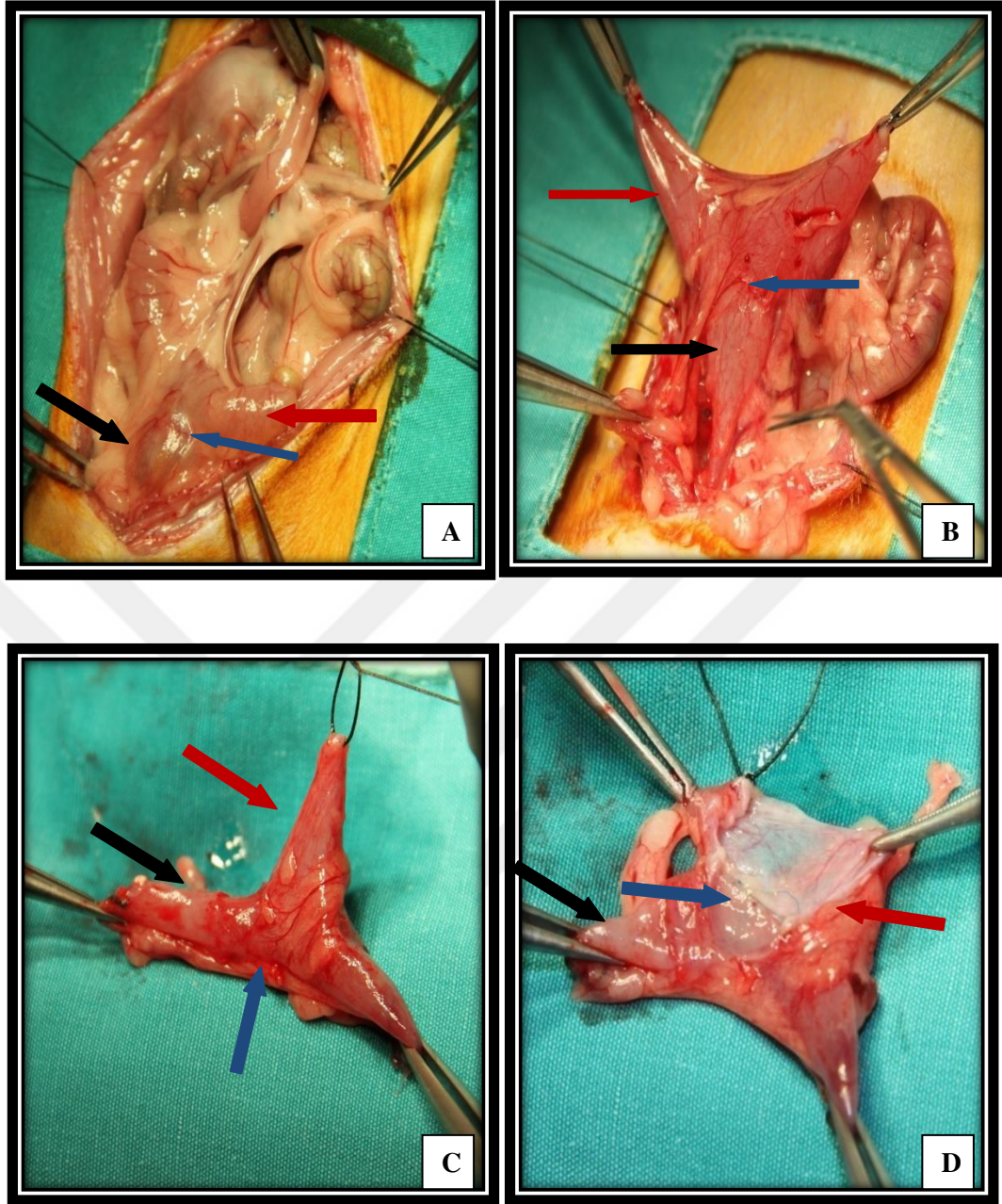


Resim 11: İleobladder, mesane ve ince bağırsak anastomozu

Fasia 3/0 vicryl ile devamlı, cilt 2/0 ipek suture ile devamlı dikişlerle kapatıldı. Ameliyat sonrası 3 günlük dönemde analjezik olarak fentanyl (0.02 mg/kg) günde bir kez, 5 günlük dönemde Baytril® (enrofloxacin) 0.5mg/kg günde bir kez verildi.

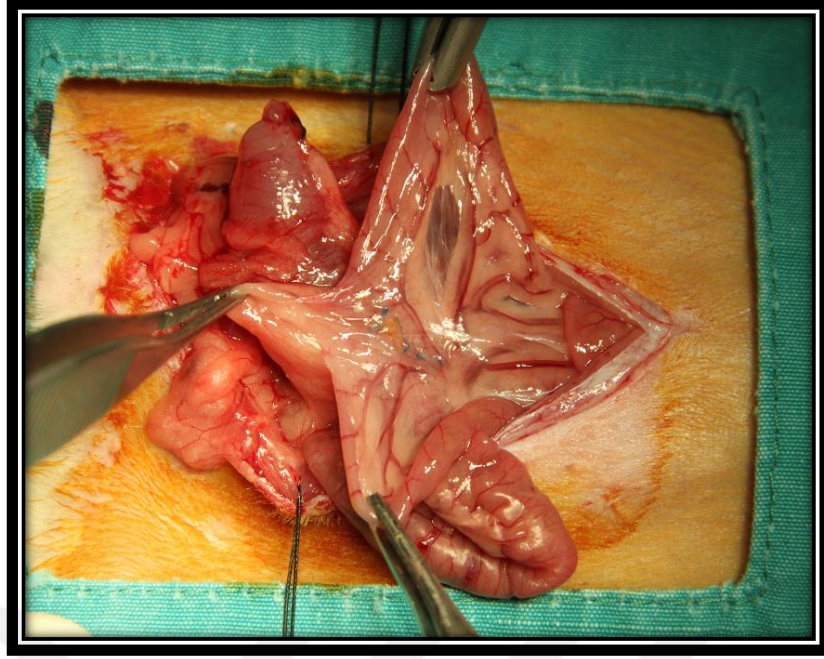
4.5 Klinik izlem ve laparotomi

Ameliyat sonrası dönemde ratların aktivitesi, beslenmesi, idrar ve gaita çıkışları gözlemlendi. 3 aylık çalışma süresince ratların idrar çıkışları makroskopik olarak takip edildi. Ratlara genel anestezi altında yeniden laparotomi yapıldı. Karın içinde minimal yapışıklıklar vardı, keskin ve künt diseksiyonlarla açıldı. İleobladder anastomozu, ince bağırsak anastomozu bulundu, ileobladder tamamen eksize edildi. (Resim 12)



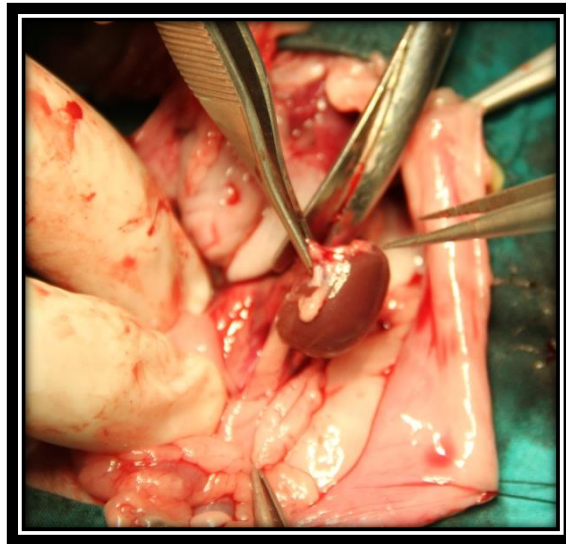
Resim 12: İleobladder anastomozu ve eksize edilmesi (A,B,C,D). Siyah ok: Mesane, Kırmızı ok: İleum, Mavi ok: Anastomoz bölgesi

İnce bağırsak anastomoz bölgesi, her iki böbrek ve yaklaşık 1 cm'lik ince bağırsak segmenti eksize edildi. (Resim 13)



Resim 13: İnce bağırsak anastomozu

İleobladder ortadan ikiye bölünerek patoloji ve farmakoloji bilim dalına, ince bağırsak anastomoz bölgesi ve her iki böbrek patoloji bilim dalına (Resim 14), yaklaşık 1 cm'lik normal ince bağırsak segmenti farmakoloji bilim dalına gönderildi. Biyokimyasal değerlendirme amacıyla 1'er cc intrakardiyak kan alınıp biyokimya bilim dalına gönderildi.



Resim 14: Her iki böbrek çıkarıldı

4.6 Patolojik değerlendirme

Erken ve geç dönem histopatolojik bulguların incelenmesi amacıyla ratlar iki gruba ayrıldı:

Grup A: 1 ay içinde ölenler ve sakrifiye edilenler (n=10)

Grup B: 3 ay içinde ölenler ve sakrifiye edilenler (n=5) olarak ayrıldı.

Her iki deney grubundan alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit (pH=7.35) çözeltisine alınarak tespit edildi, daha sonra doku örnekleri tam kat mukoza ve kas tabakası görülebilecek şekilde kesilerek örneklendi. Alınan örnekler otomatik doku takip cihazında takip edildikten sonra parafin bloklara gömüldü ve mikrotom cihazı ile doku örneğinin uzun eksenine paralel olacak şekilde tüm katları içerecek şekilde, 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen Eozin (HE) histolojik boyası ile boyandı ve ışık mikroskobu ile incelenerek histopatolojik inceleme ve skora yapıldı.

Gruplar arasında ürotelyal metaplazinin varlığı, inflamasyon bulunup bulunmaması, yabancı cisim reaksiyonu varlığı, mukozada ülser varlığı, sağ ve sol böbrek parankimi ve renal pelvisteki inflamasyon oranı değerlendirildi. Ayrıca ileobladder, ince bağırsak ve mesane kas kalınlığı ölçülerek karşılaştırıldı.

4.7 Biyokimyasal değerlendirme

Ratlardan çalışma öncesi ve çalışma bitiminde 1 cc kan alınıp biyokimya laboratuvarında üre ve kreatinin düzeylerine bakıldı.

4.8 Farmakolojik değerlendirme

Farmakolojik olarak grup 1'deki ratlardan erken dönemde anlamlı farmakolojik sonuç elde edilemeyeceği düşünüldüğünden sadece grup 2'deki ratlara farmakolojik çalışma yapıldı.

4.8.1 İzole mesane, ileum ve ileobladder düz kas şeritleri hazırlanması ve izometrik gerim değişim kayıtları:

Sakrifiye edilen ratlardan normal (naif) mesane, normal (naif) ileum ve ileobladder dokuları izole edildi. Dokular taze hazırlanmış Krebs-Henseleit fizyolojik solüsyonu [(mmol): NaCl 118,2; KCl 4,7; MgSO₄ 12; CaCl₂ 2,5; KH₂PO₄ 1,2; NaHCO₃ 25; glucose 11,1] içinde petri tabaklarına alınarak etraf dokulardan temizlendi. Ardından her bir dokudan 2-3 mm x 6-8 mm boyutlarında longitudinal düz kas şeritleri hazırlandı. Hazırlanan düz kas şeritleri dikkatle cam düz kas organ askılarına takıldı ve 10 ml hacmindeki, içinde Krebs-Henseleit solüsyonu bulunan izole organ banyosu düzeneğine yerleştirildi. İzole organ banyoları deneyler boyunca 37°C sabit sıcaklıkta tutuldu, %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımı ile gazlandırıldı. Banyolara yerleştirilen izole düz kas şeritleri 1,5 g'lık dinlenme gerimi altında 60 dakika boyunca dinlendirilerek dengelenmeleri sağlandı. İzometrik gerim değişiklikleri, bir kuvvet-yerdeğiştirme transdüsrı aracılığıyla (BioRad, FTO3, Commat, Türkiye) bilgisayar-aracılı bir fizyolojik veri toplama sistemi (BioRad, MP100, Commat, Türkiye) ile kaydedildi. Düz kas kasılabilirliğinin göstergesi olarak 80 mM potasyum klorüre verilen submaksimal kasılma yanıtları kaydedildi ve diğer farmakolojik ajanların dokularda oluşturduğu kasılma yanıtları bu kasılmaya oranlandı.



Resim 15: İzole organ banyosu sistemi

Aşağıda belirtilen ilaçlar ve konsantrasyonları izole organ banyosunda kullanıldı:

- Karbakol (Sigma, USA): 10⁻⁹-10⁻⁴ M
- İzoproterenol (Sigma, USA): 10⁻⁹-10⁻⁴ M

- Atropin (Sigma, USA): 10^{-8} - 10^{-6} M
- Propranolol (Sigma, USA): 10^{-5} M
- Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) (Sigma, USA): 10^{-3} M
- KCl: 80 mM

İlaçların tamamı distile suda çözünerek hazırlandı. İzole organ banyosunda oluşturulacak son konsantrasyonları sağlamak için mikrolitrelik hacimler ile eklendi.

4.8.2 İzole Organ Banyosu Deneylerinde Protokol:

Protokol 1: Test edilen tüm izole düz kas şeritlerinde muskarinik reseptör agonisti karbakol (10^{-9} - 10^{-4} M) ile oluşan konsantrasyon-kasılma yanıtları saptandı. Karbakol konsantrasyon-kasılma yanıtları muskarinik reseptör antagonisti atropin (10^{-8} , 10^{-7} M) varlığında da incelenerek sıçan izole mesane, ileum ve ileobladder şeritlerindeki muskarinik reseptör işlevselliği araştırıldı. Atropin uygulaması, izole organ banyosuna karbakol eklenmeden önce 30 dakika boyunca atropine inkübasyonu sağlanarak gerçekleştirildi. Her düz kas şeridinde yalnızca bir antagonist konsantrasyonu test edildi.

Protokol 2: Test edilen tüm izole düz kas şeritlerinde, karbakol (10^{-5} M) ön-kasılması uygulandıktan sonra beta adrenerjik reseptör agonisti izoproterenol (10^{-9} - 10^{-4} M) ile konsantrasyona bağımlı izometrik gevşeme yanıtları incelendi. Ardından, non-selektif beta adrenerjik reseptör antagonisti propranolol (10^{-5} M) ile 30 dakika boyunca inkübe edilen dokularda isoproterenol konsantrasyon-gevşeme yanıtları tekrarlandı. Böylece sıçan izole mesane, ileum ve ileobladder şeritlerindeki beta adrenerjik reseptör işlevselliği araştırıldı.

Protokol 3: Test edilen tüm izole düz kas şeritlerinde, EFS ile indüklenen izometrik gerim değişikliği yanıtları, muskarinik reseptör antagonisti atropin (10^{-6} M), beta adrenerjik reseptör antagonisti propranolol (10^{-5} M), ve nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME (10^{-3} M) varlığında ve yokluğunda incelenerek tekrarlandı, izole düz kas şeritlerindeki intramural sinirsel aktivitenin işlevselliği araştırıldı.

4.9 İstatistiksel Analiz

Gruplar arası ürotelyal metaplazi, inflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu, ülser gelişimi ve kas tabakası kalınlığı, üre ve kreatinin değerlerini karşılaştırma ve analiz amacıyla One Way Anova Karşılaştırma Testi ve Chi-square Testi kullanılmıştır.



5 BULGULAR

Deneyin başlamasından bitimine kadar olan 90 günlük süre içinde 1 rat ameliyat günü çoklu organ kanaması nedeniyle öldü. 2 rat 5 gün, 3 rat 7 gün, 3 rat 11 gün sonra öldü ve yapılan otopsilerde intestinal anastomoz kaçağı saptandı. 1 rat 30 gün sonra sakrifiye edildi. 5 rat 3 ayın sonunda planlı olarak sakrifiye edildi. Grup 1: 10 rat ve grup 2: 5 rattan oluşturuldu.

5.1 Biyokimyasal bulgular

GRUP A RAT NO:	Ameliyat öncesi ve sonrası üre (mg/dL)	Ameliyat sonrası (mg/dL)	öncesi ve kreatinin
1	19.7-20.1	0.54 -0.57	
2	23.2-25.7	0.50-0.50	
3	21.6-23.6	0.65-0.59	
4	20.6-22.6	0.46-0.64	
5	18.8-19.4	0.60-0.51	
6	12.1-28.9	0.55-0.64	
7	16.6-21.0	0.52-0.80	
8	22.5-24.3	0.69-0.52	
11	21.1-30.1	0.59-0.43	
12	18.0-25.4	0.54-0.50	
GRUP B RAT NO:			
9	21.1-36.2	0.48-0.62	
10	17.8-28.8	0.49-0.66	
13	17.2-28.4	0.56-0.58	
14	17.5-23.2	0.52-0.55	
15	18.0-30.2	0.49-0.58	

Tablo 2: Ameliyat öncesi ve sonrasında üre ve kreatinin değerleri(mg/dL)

Her iki grupta ameliyat öncesi ve sonrası üre, kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer sonuçlar saptandı ($p>0.01$).

5.2 Patolojik bulgular

GRUP A	<i>Ürotelyal Metaplazi</i>	<i>İnflamasyon</i>	<i>Yabancı cisim reaksiyonu</i>	<i>Ülser</i>	<i>Anastomoz kas kalınlığı (mm)</i>	<i>Normal bağırsak kalınlığı (mm)</i>	<i>Normal mesane kalınlığı (mm)</i>
RAT NO:							
1	Yok	Var	Var	Var	0.40	0.24	1.1
2	Yok	Var	Var	Yok	0.6	0.25	1.2
3	Var	Yok	Yok	Yok	0.64	0.19	1.5
4	Yok	Var	Var	Var	0.38	0.18	1.1
5	Yok	Var	Var	Var	0.51	0.19	1.3
6	Yok	Var	Yok	Yok	0.5	0.21	1.2
7	Yok	Var	Var	Var	0.52	0.24	1.08
8	Yok	Var	Var	Var	0.48	0.22	1.24
11	Yok	Var	Var	Var	0.51	0.21	1.21
12	Yok	Var	Var	Var	0.53	0.24	1.3
GRUP B							
RAT NO:							
9	Var	Yok	Yok	Yok	0,82	0.21	1.12
10	Var	Yok	Yok	Yok	0.62	0.28	0.9
13	Var	Yok	Yok	Yok	0.78	0.25	0.89
14	Var	Yok	Var	Yok	0.8	0.18	0.98
15	Var	Var	Var	Yok	0.73	0.25	1.1

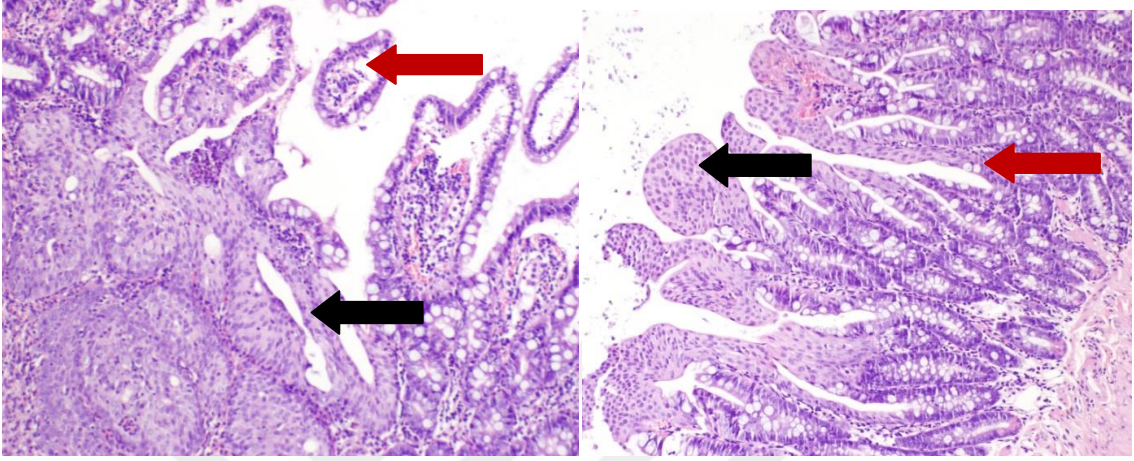
Tablo 3: İleobladderda ürotelyal metaplazi gelişimi, inflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu, ülser gelişimi. Anastomoz, mesane, ileobladder kas kalınlıkları

<u>GRUP A</u>	<i>Sağ böbrekte inflamasyon</i>	<i>Sol böbrekte inflamasyon</i>	<i>Sağ pelviste inflamasyon</i>	<i>Sol pelviste inflamasyon</i>
RAT NO:				
1	Yok	Yok	Yok	Yok
2	Yok	Yok	Yok	Yok
3	Yok	Yok	Yok	Yok
4	Yok	Yok	Yok	Yok
5	Yok	Yok	Yok	Yok
6	Yok	Yok	Yok	Yok
7	Yok	Yok	Yok	Yok
8	Yok	Yok	Yok	Yok
11	Yok	Yok	Yok	Yok
12	Yok	Yok	Yok	Yok
<u>GRUP B</u>				
RAT NO:				
9	Yok	Yok	Yok	Yok
10	Yok	Yok	Yok	Yok
13	Yok	Yok	Yok	Yok
14	Yok	Yok	Yok	Yok
15	Var	Var	Var	Var

Tablo 4: Sağ-sol böbrek ve pelvislerinde inflamasyonun değerlendirilmesi

5.2.1. Ürotelyal metaplazi:

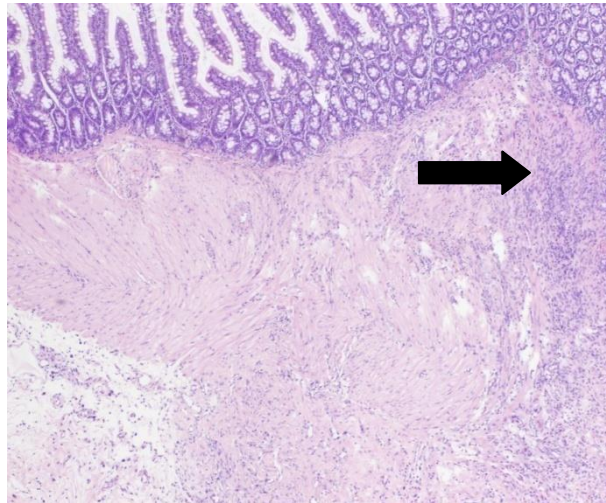
İleobladderda Grup A'da tek ratta ürotelyal metaplazi saptanmış, Grup B'de ise tüm ratlarda ürotelyal metaplazi izlenmiştir ($p<0.01$). İdrarın ince bağırsak epitelini üzerine ürotelyal metaplazi gelişimi açısından anlamlı olarak etkili olduğu görülmüştür.



Resim 16: Grup B'de 14 ve 15 numaralı rat örneklerinde epitelde izlenen ürotelyal metaplazi, kırmızı ok: İnce bağırsak kolumnar epitelini. Siyah ok: Ürotelyal metaplazi alanı (H&Ex200)

5.2.2. İnflamasyon:

İleobladderda inflamasyon Grup A'da 9 ratta saptandı, Grup B'de ise yalnızca birinde görülmüştür, iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p=0.017$).



Resim 17: Grup A'da 5 numaralı rat örneklerinde yaygın inflamatuvar hücreler (H&Ex100)

5.2.3. Yabancı cisim reaksiyonu:

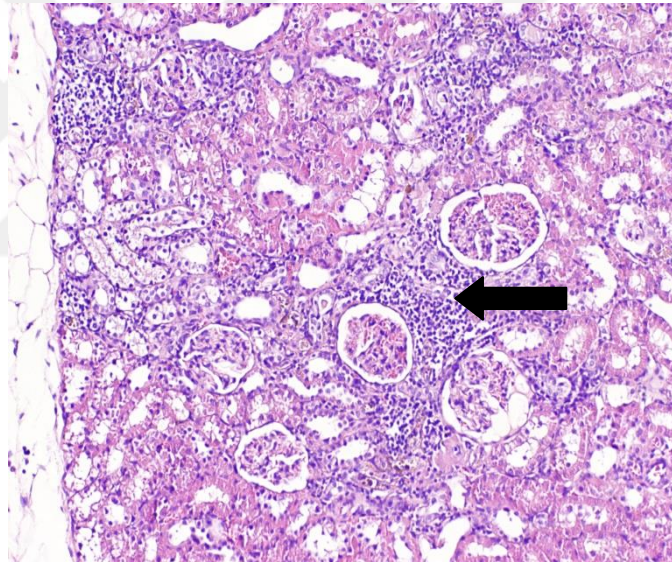
İleobladderda Grup A'da 8 ratta gözlenmiş, Grup B'de ise 2 ratta izlenmiştir, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

5.2.4. Ülser gelişimi:

İleobladderda Grup A'da 7 ratta mukozada ülser gelişimi izlenirken Grup B'de ülser saptanmamıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.019$).

5.2.5. Sağ ve sol böbrek ve renal pelviste inflamasyon:

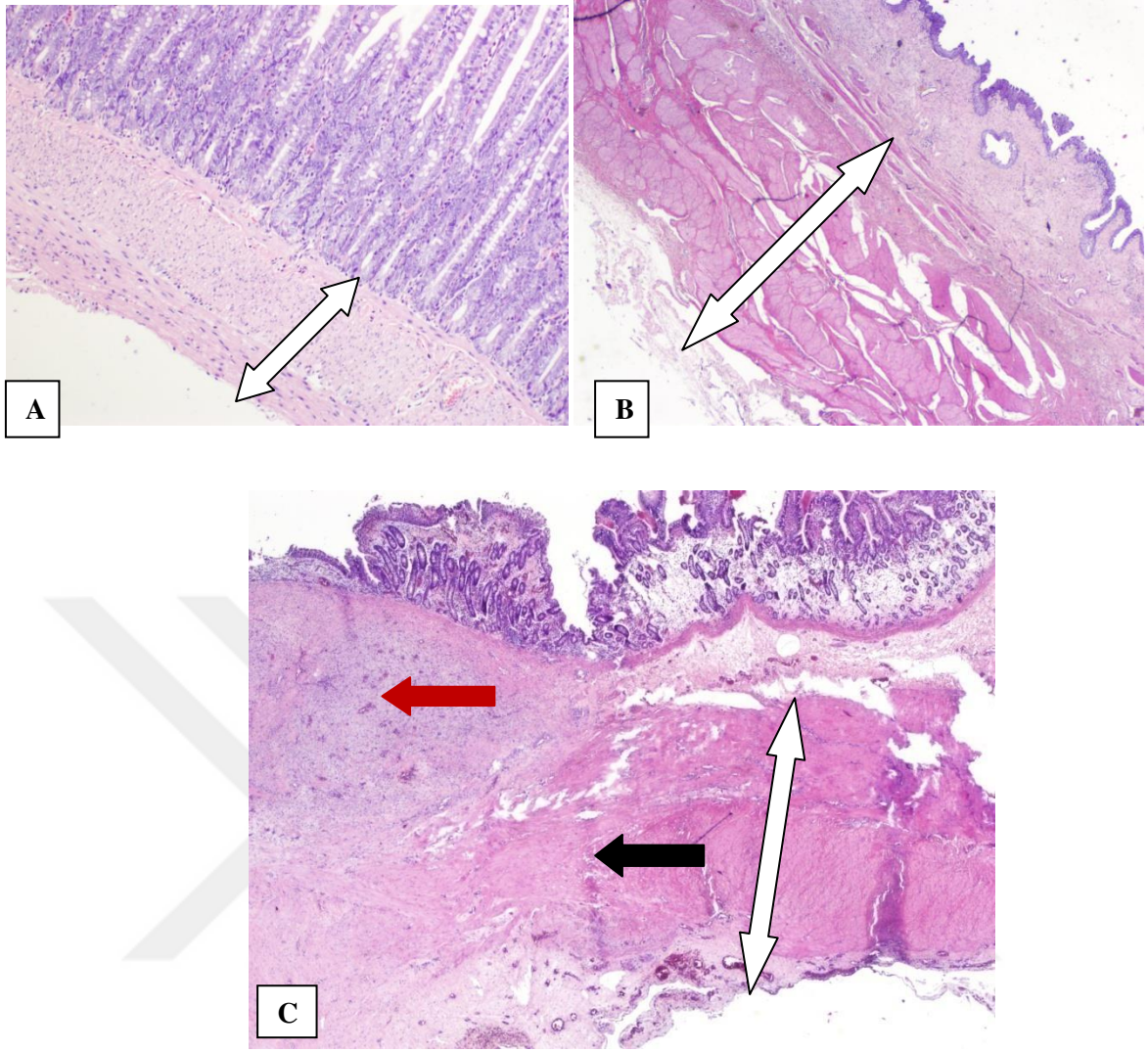
Her iki gruba bakıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Resim 18: Grup B'de 15 numaralı rat örneklerinde ok ile gösterilen renal parankimal inflamatuvar hücreler (H&Ex200)

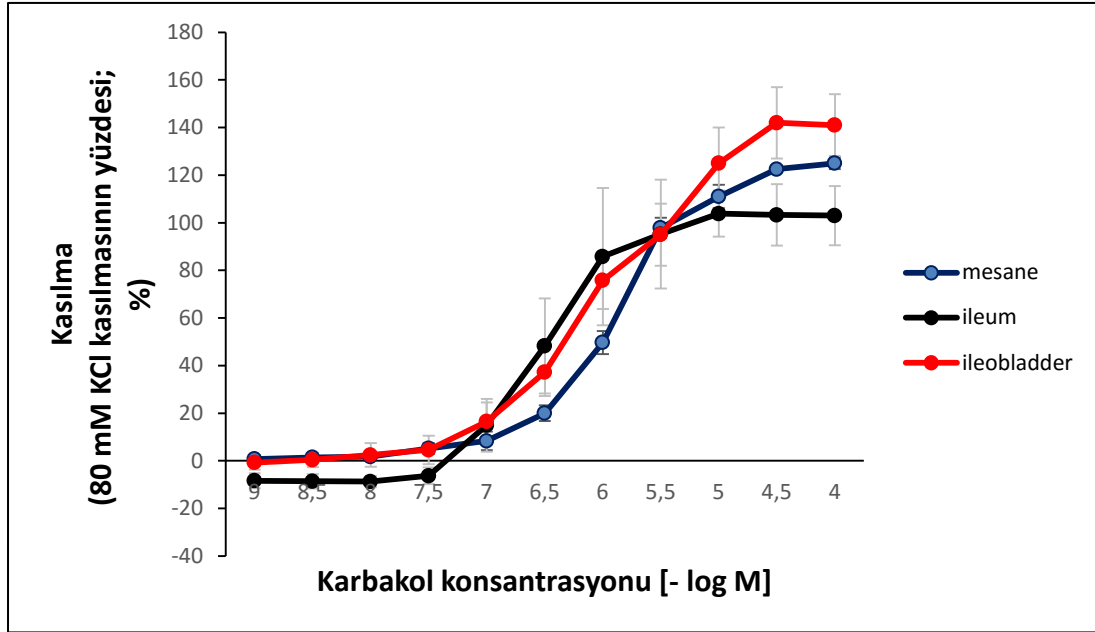
5.2.6. Kas kalınlığı:

İleobladder kas kalınlığı, normal mesane ve normal ince bağırsak kas kalınlığı karşılaştırılmıştır. Grup A'da ileobladder kas kalınlığı $0,5\pm0,78$ mm, Grup B'de ise $0,75\pm0,8$ mm olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasında idrarın ince bağırsak kas tabakası üzerine etkisi anlamlı olarak farklı saptanmıştır ($p<0.001$).

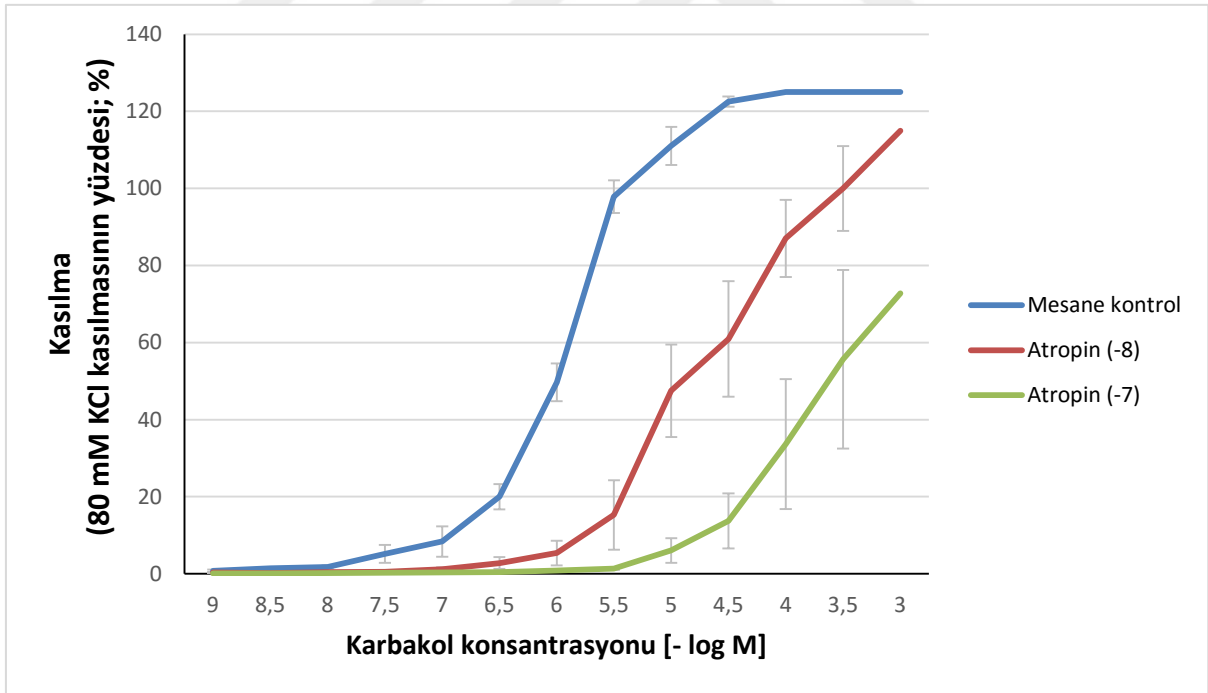


Resim 19: A: Normal ince bağırsakta kas tabakası kalınlığı (H&Ex200) B: Normal mesane kas tabakası kalınlığı (H&Ex100) C: Kırmızı ok: Mesane kas tabakası, Siyah ok: Anastomoz bölgesi, Beyaz ok: İleobladderda kalınlaşmış ince bağırsak kas tabakası (H&Ex100)

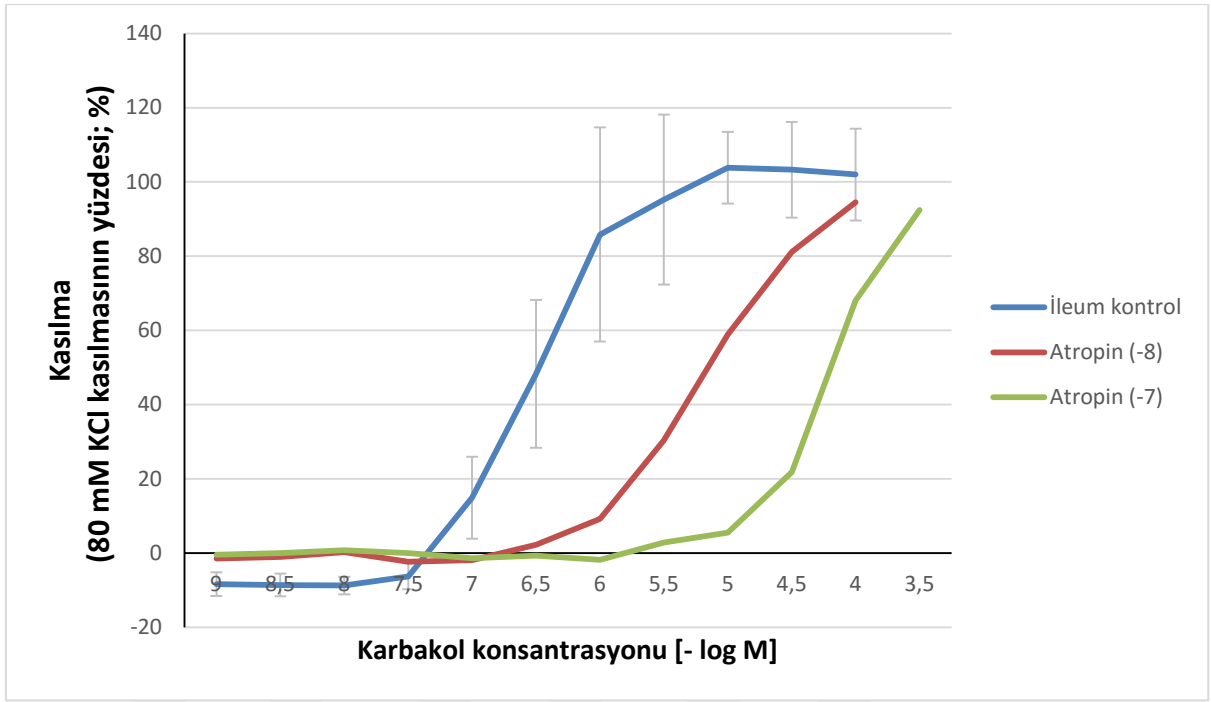
5.3 Fizyolojik çalışma bulguları



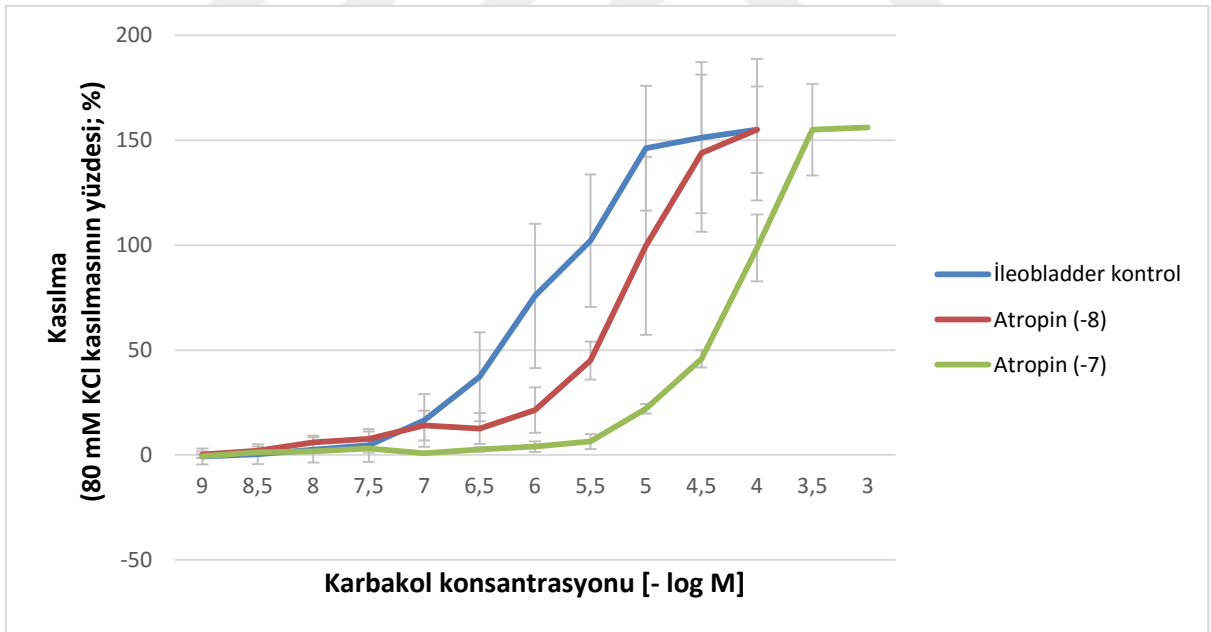
Şekil 11: Sıçan izole düz kas şerit preparatlarında karbakol konsantrasyon-kasılma yanıtları



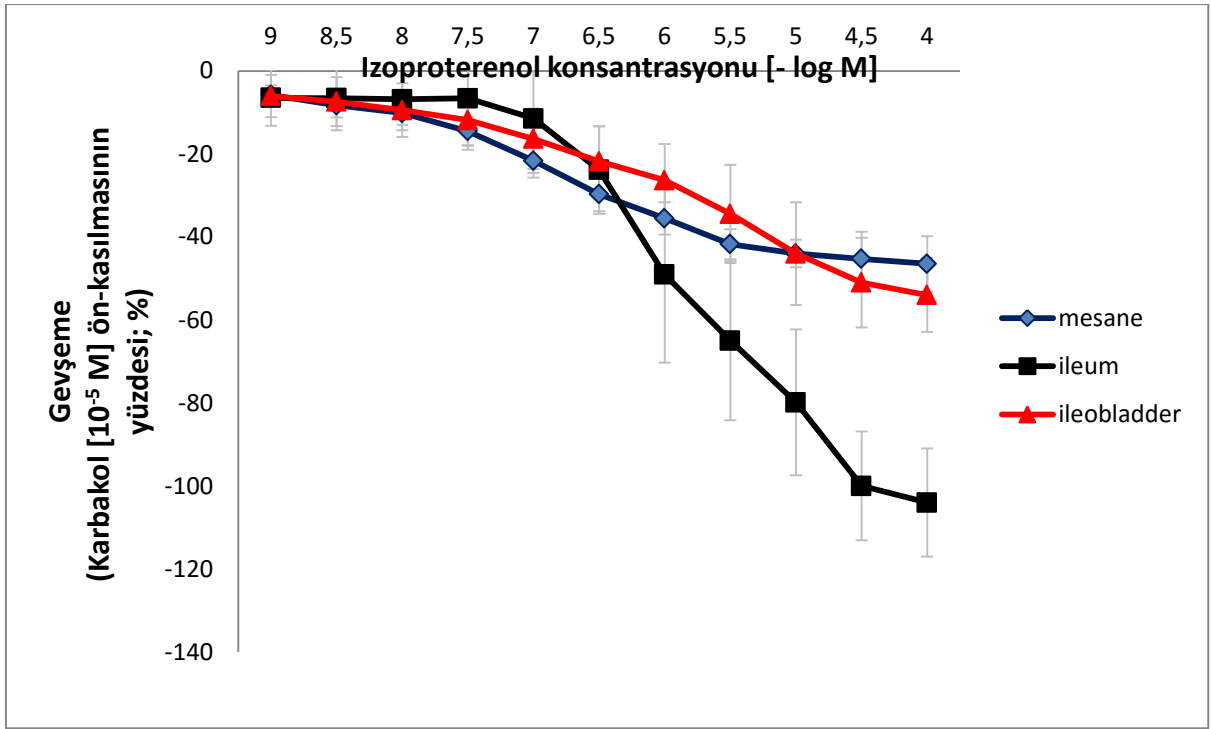
Şekil 12: Sıçan (rat) izole mesane düz kas şerit preparatlarında karbakol konsantrasyon-kasılma yanıtlarının atropin ön-uygulaması ile inhibisyonu



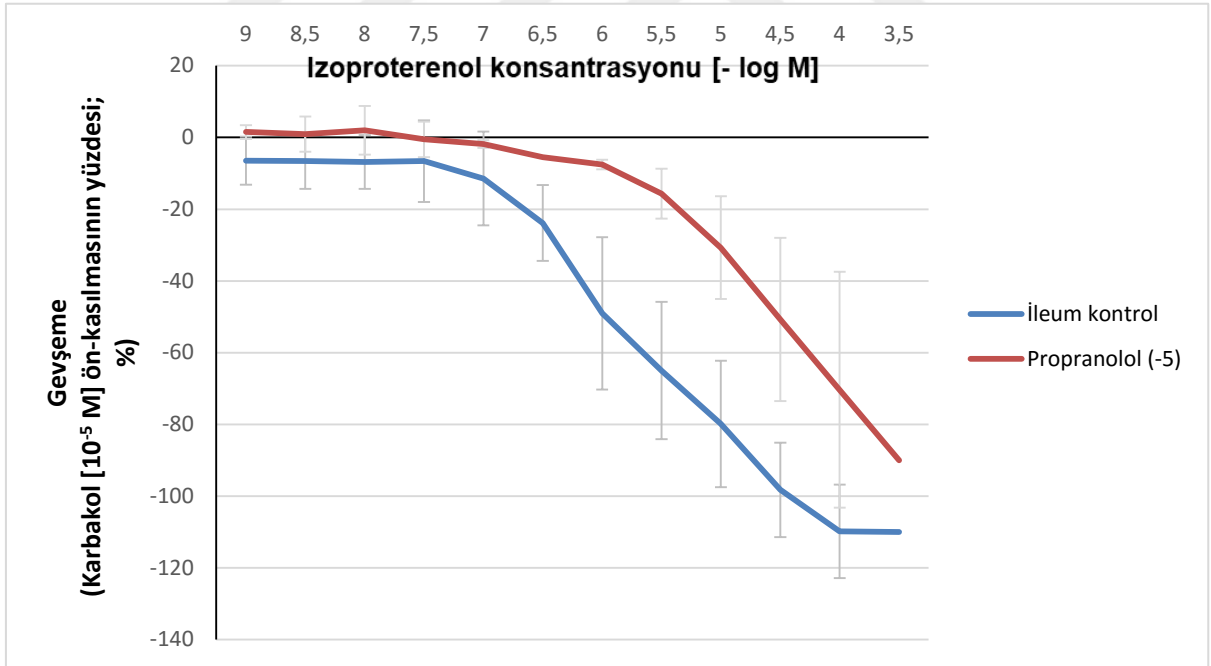
Şekil 13: Sıçan (rat) izole ileum düz kas şerit preparatlarında karbakol konsantrasyon-kasılma yanıtlarının atropin ön-uygulaması ile inhibisyonu



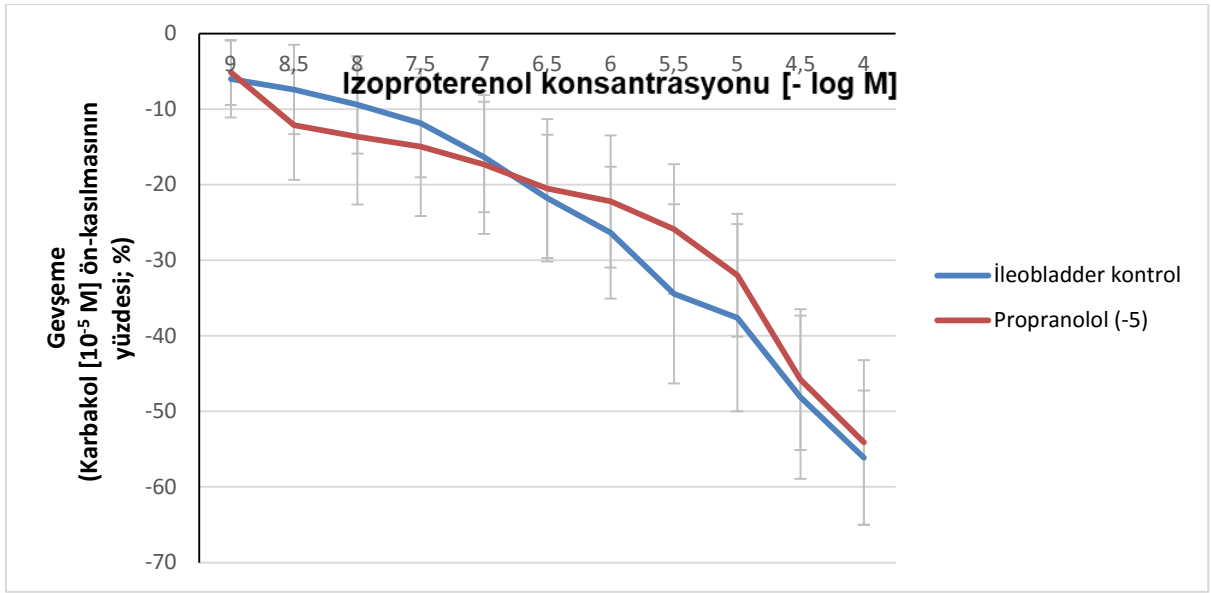
Şekil 14: Sıçan (rat) izole ileobladder düz kas şerit preparatlarında karbakol konsantrasyon-kasılma yanıtlarının atropin ön-uygulaması ile inhibisyonu



Şekil 15: Sıçan izole düz kas şerit preparatlarında izoproterenol konsantrasyon-gevşeme yanıtları



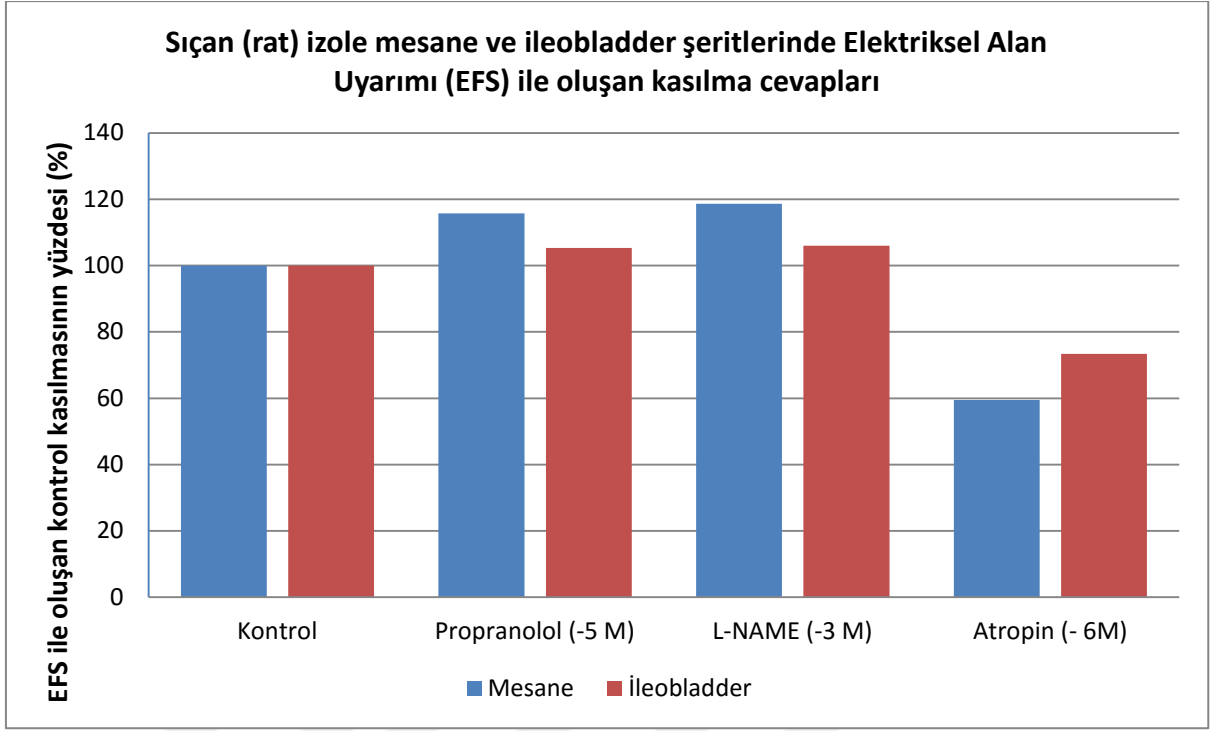
Şekil 16: Sıçan izole ileum düz kas şerit preparatlarında izoproterenol konsantrasyon-gevşeme yanıtlarının propranolol ön-uygulaması ile inhibisyonu



Şekil 17: Sıçan izole ileobladder düz kas şerit preparatlarında izoproterenol konsantrasyon-gevşeme yanıtlarının propranolol ön-uygulaması ile inhibisyonu

5.3.1. Fizyolojik çalışma sonuçları:

- İleobladder dokusunda muskarinik ve beta-adrenerjik reseptör işlevleri korunmaktadır.
- İleobladder dokusu kasılma işlevi bakımından hem naif ileum hem de naif mesane dokusuna benzer özellik göstermektedir.
- İleobladder dokusu gevşeme işlevi bakımından naif ileum dokusundan çok, naif mesane dokusuna yakın özellik göstermektedir.



Şekil 18: Sıçan (rat) izole mesane ve ileobladder şeritlerinde EFS ile oluşan kasılma cevapları

5.3.2. Bu tez çalışmasında uygulanan EFS parametreleri:

- Delay: 1 sec
- Duration: 1msec
- Interval: 20 Hz
- Train:10
- Main interval: 5 sec
- Main interval circle: 5
- Volt: 30 V

İzole düz kas dokusu içinde kalan intramural sinirlerin EFS ile uyarılması, sinirlerde adeta doğal sinirsel depolarizasyonu taklit eden bir durum oluşturur. Böylece,

sinirlerin doğal depolarizasyonuna cevap olarak düz kasta oluşan kasılma-gevşeme cevapları elde edilebilir. Bu tez çalışmasında yukarıda belirtilen parametrelerde uygulanan 5 adet ardışık uyarımın (main interval cycle), her birinin dokularda diken (spike) biçiminde kasılma cevaplarına neden olduğu, bunların arasında en belirgin cevabın 2. uyarım ile elde edildiği saptandı. Bu nedenle, yalnızca 2. dikensi kasılma cevapları incelendi. Bu cevapların, beta adrenerjik reseptör blokörü propranolol (10^{-5} M) ve nitrik oksit sentaz enzim inhibitörü L-NAME (10^{-3} M) ile inkübe edilen izole şeritlerde artış gösterdiği, muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti atropin (10^{-6} M) inkübasyonu uygulanan şeritlerde ise azaldığı saptandı. Dolayısıyla hem izole mesane, hem de izole ileobladder düz kas şeritlerinde kasılmaya aracılık eden asıl nörotransmitterin asetilkolin olduğu, beta adrenerjik reseptörlerin ve nitrik oksidin ise daha çok gevşetici etki yaptığı belirlendi. Bu bulguların hem mesane hem de ileobladder şeritlerinde benzer olduğu görüldü.

6 TARTIŞMA

Mesane hacim ve fonksiyon bozukluğu olan hastalara farmakolojik ve diğer konservatif yöntemlerle cerrahi yöntemler ile tedavi edilmeye çalışılmış. Bu tedavi girişimlerinin amacı mesane kapasitesini arttırmak, basıncı düşürmek, kontinansı sağlamak üriner enfeksiyonların sıklığını azaltmak ve üst üriner sistemi korumaktır. Literatürde bu konuda başta ürologlar olmak üzere deneysel ve klinik olarak pek çok çalışma yapılmıştır. Fakat çoğunlukla tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, hastanın TAK yapma ihtiyacı olması ve metabolik komplikasyonlar nedeniyle genellikle başarısız olmuşlardır. Bizim deneysel hayvan modelimizde trigonu koruyarak ileum segmentini antimezenterik tarafında bağırsağa anastamoz ettiğimiz rat modelinde mesaneye hacim kazandırmanın yanı sıra fonksiyon da kazandırdığımızı düşünüyoruz. 3 aylık takiplerinde bazı ratlarda erken dönemde cerrahi komplikasyonlara bağlı ölümler olsa da uzun dönemde ratlar sağlıklı bir şekilde yaşamlarına devam etmiştir.

Mesane disfonksiyonunun tedavi edilmemesi halinde, greft fonksiyonlarının olumsuz etkilendiğini gösteren birçok veri vardır. Bu hastalarda ilk tanı anından itibaren özel tedavi planları yapılmalıdır. Ancak zamanında ve akılcı bir yaklaşım ile bu hastaların kalan böbrek fonksiyonları korunabilir ve/veya böbrek nakli daha uygun şartlarda uygulanabilir. Mesane hacim sorunu olan hastalar böbrek nakli gerçekleştirilen birçok merkezde gerekli girişimler yapılamadığı için nakil listesine bile alınamamaktadırlar. Mesane büyütme (augmentation) ameliyatları sayesinde günümüzde yüz güldürücü sonuçlar alınsa da böbrek nakli önünde büyük bir sorundur. Bunda gelişen cerrahi teknik ve medikal imkanların artışının payı büyüktür (5). Mesane büyütme ameliyatları ile büyük kapasiteli ve düşük basınçlı bir mesane sağlanmasını takiben, bu sisteme böbrek naklinin uygulanabilmesi sayesinde bu hastalar için çok önemli bir ufuk açılmıştır. Stephenson ve ark.'nın (6) 1984 yılındaki ilk uygulamasının ardından daha geniş hasta serileri günümüze kadar artarak gelmiştir. Fakat ilk uygulamadan sonra geçen yaklaşık 30 sene içinde bu konu ile ilgili bilgi ve deneyim artışı beklenen seviyeye gelememiştir. Bunda, yaygın yerleşik kanı olarak büyütülmüş mesaneye yapılan böbrek naklinin, greft yaşamını kötü yönde etkileyen bir risk olduğu inancı önemli rol oynamaktadır. Buna karşın literatürde birçok seride uygun bir mesane büyütme ameliyatı sonrası yapılan böbrek nakli ile normal mesaneye yapılan böbrek nakline ait greft yaşam süreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (44). Büyütülmüş mesane ile birlikte TAK yapan olgularda artmış bir İYE (idrar yolu enfeksiyonu) riski söz konusu olabilir (45).

Böbrek nakli sonrasında geçirilen İYE'nin normal ürolojik yapıda olan ve olmayan grup açısından graft sağ kalımını etkilemediği gösterilmiş olup, her iki grupta da graft kaybının en sık ve önemli nedeni olarak immün ilişkili akut ve kronik rejeksiyon ataklarının olduğu gösterilmiştir.

Mesane disfonksiyonu depolama ve boşaltım süreçlerindeki sorunlar ilk olarak mesane içi fonksiyonlarda bozulmaya neden olur. Mesane içinde basıncın artması idrar sıklığında artışa, aciliyet hissine (urgency), inkontinansa ve sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına neden olur. Toplayıcı sistemlerde gelişecek yapı ve işlev bozuklukları uzun dönemde böbrek yetmezliğine neden olabilir. Depolama sırasındaki mesane içi basınç artışı kritik noktayı aştığında patolojik hale gelebilir. McGuire ve arkadaşları üst üriner sistem için kritik depolama basıncını 40 cm H₂O olarak saptamıştır (46). Kritik depolama basıncının üzerindeki basınçlar zamanla üreteral drenajın bozulmasına, buna bağlı pyelokaliksiyel değişikliklere, hidroüreteronefroza ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya neden olur. Bizim ileobladder modelimiz ile ratların mesane hacmini arttırmakla kalmayıp depolama süresince mesane içi basıncını düşük tutmayı sağladık.

Böbrek nakli öncesi alt üriner sistemin düzeltilmesi ve andiversiyonu amacıyla yapılan augmentasyon sistoplastisi önemli bir konudur. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek nakli yapılan hastaların yaklaşık %15-20'sinde eşlik eden üriner sistem anomalileri mevcuttur, bu durum çocuk hastalarda daha ön plandadır (10). Bu çocukların %20-30'unda ciddi mesane problemleri vardır (47, 48). Posterior üretral valv, prunebelly sendromu, nöropatik işeme disfonksiyonu, Ochoa ve Hinman sendromu, anorektal malformasyon öyküsü ve persistan kloaka olanlar, mesane disfonksiyonu açısından risk altındadırlar. Son dönem böbrek yetmezliği altta yatan ürolojik anomaliye bağlı olarak gelişmişse nativ böbreklerde hasarlanmaya yol açan mesane, transplant böbreği de olumsuz etkileyebilir. Bu durumu 1988 yılında ilk kez Reinberg ve ark. posterior üretral valvli çocuklarda göstermişlerdir (13).

Bizim mesane hacim yetmezliği yaptığımız deneysel hayvan modelinde, ratlarda ileumu kullanarak ileobladder tekniği ile mesaneye hacim ve fonksiyon kazandırdığımızı düşünüyoruz. Ratların 1 ve 3 aylık takiplerinde sağlık durumlarının ve kreatinin düzeylerinin normal olması bunu desteklemektedir.

İdrar bağırsak segmentine temasta bulunduğu zaman gastrointestinal sistemde birtakım histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler

kullanılan gastrointestinal segmente ve diversiyon sonrası geçen süreye göre değişiklik göstermektedir (40). Bu değişikliklerin derecesi ortamda bakteri, taş, kateter veya feçes varlığına göre de değişmektedir. Kronik olarak idrara maruz kalan intestinal segmentlerde villoz atrofi, kronik mukozal enflamasyon, muskularis mukozada kalınlaşma ve submukozal ödem görülmektedir. İleal augmentasyonda ise en erken cerrahiden 1 hafta sonra başlamak üzere ilerleyici villoz atrofi (49, 50) ve goblet hücre hiperplazisi olmaktadır (42, 43). Bu kronik mukozal enflamatuvar değişiklikler daha çok anastamoz bölgesinde görülmektedir (40). İleal ortotopik mesanede bu değişiklikler insan ve hayvan çalışmalarında çok iyi gösterilmiştir. İleal mesanede 3 aya kadar villoz yapılarda belirgin kısalma ve goblet hücre hiperplazisi görülmektedir. Üç aydan sonra ise mukoza progresif olarak düzleşmekte ve sonra epitel düz ve avilloz olmaktadır (51). Araştırmacılar bu değişiklikleri ortama adaptasyon bulguları olarak yorumlamışlardır. Benzer bir klinik çalışmada mukozal incelme ve villoz atrofi ve sialomusun salgılayan goblet hücre sayısında artış saptanırken displazi ve atrofi görülmemiştir (52).

Hayvan deney çalışmalarında mesane büyütme ameliyatında ileum enterositler üzerindeki mikrovilluslarda azalma olduğu patolojik değerlendirmelerde gösterilmiştir. Bu azalma idrarın intestinal epitelium üzerine direkt toksik ve düşük pH değerinin etkisine dayandırılmıştır. İntestinal mukoza ve müsküler tabakada hipertrofi gözlenmiştir. Bize idrarın uzun süre ileumun müsküler tabakası üzerine etkisi nedeniyle bağırsak kas tabakasında sürekli kontraksiyonlara ve inflamasyona bağlı hipertrofi olduğunu düşündürmektedir.

İntestinal segmentler kullanılarak yapılan üriner sistem rekonstrüksiyonu, idrarın intestinal mukoza ile temas halinde olması nedeniyle metabolik asidoz başta olmak üzere çeşitli metabolik komplikasyonlar doğurmaktadır. Çalışmalar ortaya çıkan asidozun öncelikle amonyum geri emilimine, daha az miktarda ise intestinal mukoza tarafından bikarbonat sekresyonuna bağlı olduğunu göstermiştir. Metabolik asidoz ve diğer komplikasyonlar açısından yakın takip edilmeli, osteomalazi gelişimini önlemek için asidoz, sodyum bikarbonat verilerek düzeltilmelidir. Ayrıca idrarın toksik etkisi nedeniyle kanser açısından yakın takip edilmelidirler.

Yüz elli yılı aşkın bir süredir izole organ banyosu sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem kalp, akciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, mesane gibi organların bozukluklarında tedavilerinin temelini oluşturan reseptörleri ve reseptör sinyal iletimini kullanılmaktadır. Bu tekniğin en önemli avantajı deneysel olarak farmakolojik olarak reseptörler yardımıyla invitro ortamda doku ve organların fonksiyonları (kasılma veya

gevşeme) değerlendirilmektedir. Diğer bir avantajı ise doku veya organ işlevini koruyarak in vitro ortamda ilaçların insan vücudunda nasıl bir etki yaratacağını anlamamızı sağlar (53, 54, 55). Biz deneysel izole organ banyosunda sakrifikasyon sonrası ratlardan aldığımız mesane, anastamoz bölgesi ve ince bağırsak dokusunu karbokol, atropin, izproterenol ve propranolol kullanarak değerlendirdik. Bu üç dokunun kasılma ve gevşeme fonksiyonları in vitro ortamda izole organ banyosunda değerlendirildiğinde ileobladder dokusunda muskarinik ve beta adrenerjik reseptör işlevleri korunduğu görüldü. İleobladder dokusu kasılma işlevi bakımından hem naif ileum hem de naif mesane dokusuna benzer özellik gösterdiği fakat ileobladder dokusunun gevşeme işlevi bakımından naif ileum dokusundan çok, naif mesane dokusuna yakın özellik gösterdiği görüldü. Bu da bağırsak dokusundaki işlevsel olarak mesane dokusuna dönüşme ve ratların istemli işeme fonksiyonunu açıklamaktadır.

İşeme bir dizi fizyolojik olaydan oluşan koordine nöromusküler bir reflekstir. Normal mesane idrarı toplar ve viskoelastik özelliğiyle düşük basınçlı olarak depolar. Yeterli doluluk oluşup işeme hissi oluştuğunda, detrüsör ve üretral sfinkterin çizgili kaslarının birlikte çalışmasıyla istemli işeme meydana gelir. Detrüsör parasempatik ve simpatik sinirlerle innerve edilir. İnternal üretral sfinkter mesane boynu ve üretra arasındadır, düz kaslardan oluşmuş olup otonomik kontrol altındadır. Eksternal üretral sfinkter (EUS) çizgili kaslardan oluşur ve spinal kordun sakral bölümünden gelen somatik sinirlerle innerve edilir. İşeme esnasında EUS çizgili kası gevşer ve üretral basınç düşer, detrüsör basıncı artar, mesane boynu ve üretra açılır ve işeme gerçekleşir. İşeme refleksi normalde istemli olarak kontrol edilir ve pons işeme merkezinden organize edilir, sakral spinal kordun parasempatik ve somatik komponentleriyle ve torakolomber simpatik sinirlerle tamamlanır ve ayarlanır. Düz kas yapısında olan detrusor kası istemli işemeyi sağlar. Nörojenik mesanede uyarı, küçük mesanelerde ise kasılma fonksiyonunu kaybetmiştir. Fakat sıklıkla bu hastalarda dahi mesane trigon bölgesi kasılma ve gevşeme fonksiyonuna sahiptir. Biz, ileobladder ile mesane büyütme yaptığımız ratların anastamoz bölgeleri patolojik olarak değerlendirildiğinde bağırsak düz kas tabakasının giderek mesane detrüsör kasının kalınlığına geldiğini gördük. Daha uzun süren çalışmalarda bu hipertrofinin daha da artacağını düşünmekteyiz.

Mesane büyütme işlemi sonrasında bazı yapısal ve ürolojik komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bunlar İYE ve perforasyonun yanısıra diğer cerrahi sorunlar, taş ve hiperkloremik metabolik asidozdur (43). Yaptığımız deneysel hayvan çalışmasında izlem süresi içinde intestinal perforasyon ve hemorajiye bağlı kayıplara rastlanıldı. Ratlara teknik

anlamda idrar sondası takmak mümkün olmasa da bu anlamda herhangi bir komplikasyon görülmedi. Ratlar 3 aylık takip sürelerinde istemli bir şekilde idrarlarını yaptılar. Takip süresi yeterli olmasa da patlojik ve fizyolojik olarak ileobladderın uzun süreçe mesane detrüör kasına benzer değişikliklerin olduğu ve trigonu koruduğumuz takdirde istemli olarak işeme fonksiyonu kazandırdığını düşünmekteyiz.

Stephenson tarafından ilk augmented mesaneye drene olan renal transplantasyon yapılması sonrasında bu tip hastalarla ilgili birçok sınırlı hasta sayısında transplantasyonlar başarıyla uygulandı (46, 56, 57). Zamanla kazanılan tecrübe ve artan cerrahi teknik ile de greft ve hasta yaşam sürelerinin artmasının gösterilmesi de doğumsal veya kazanılmış alt üriner sistem fonksiyon kayıpları olan ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) sürecindeki hastalarda augmentasyon ve transplantasyon birlikteliğini savunur hale geldi (58). Fakat augmented mesanelerde trnasplantasyonun ne zaman yapılması gerektiği ve ureter anastomozunun nereye yapılması gerektiği tartışmalıdır. Biz ratlardaki deneysel ileobladder modelimizden sonra domuzlarda ileobladder ve renal transplantasyon modelini geliştirdik. Domuzlarda ileobladder ile eş zamanlı böbrek nakli yaptık. Mesane anastomozunu üretere yan yan yapmayı tercih ettik (1-2).

Bütün bu veriler doğrultusunda uygun koşul ve titiz bir takip sonrasında augmented mesaneye iyi drene olabilen bir transplante böbreğin mortalite ve morbiditesinin bu olgulara kazandırdığı hayat kalitesine karşılık kabul edilebilir olduğunu düşünüyoruz.

7 SONUÇLAR

1. Deneysel olarak ratlarda ileum kullanılarak başarılı bir şekilde mesane büyütme ameliyatı yapılabilir.
2. Ratların 3 aylık takip sürelerinde idrar çıkışları ve kreatinin seyirleri normal olarak gözlemlendi.
3. Ratlarda uyguladığımız yeni ileoblader modelimiz fonksiyonel mesane hacmi sağlamada umut vericidir.
4. Ratlarda uyguladığımız yeni ileoblader modelimiz değerlendirildiğinde makroskopik olarak idrarın etkisi ile bağırsak kas tabakasının kalınlaştığı gözlemlendi.
5. İleobladder dokusunda idrarın bağırsak kas tabakası üzerine etkisi ile muskarinik ve beta adrenerjik reseptör işlevleri korunduğu ve gevşeme işlevi bakımından naif ileum dokusundan çok, naif mesane dokusuna yakın özellik gösterdiği görüldü.
6. Patolojik değerlendirmede bağırsak kas tabakasının hipertrofiye olduğu gözlemlendi.
7. Bu deneysel model eş zamanlı böbrek nakli ile birlikte uygulanabilir.

8 KAYNAKLAR

1. Haberal M, Kırnap M, Gökçe ON, et al. The technique of ileobladder and kidney transplant in rats and pigs. 2nd joint Meeting of the Turkish Transplantation Society and the Turkic World Transplantation Society. 1-3 November 2017 Bilkent Hotel&Conference Center /Ankara -Turkey, vol. 15 (suppl. 15): 12-13, 2017
2. Haberal M, Kırnap M, Gökçe ON, Bacanlı D, Ersoy Z, Bayzakov M, Torgay A, Ozdemir H; Preliminary experimental model for ileobladder and renal transplant in rats and pigs (BOS 188),Transplant international congress Barcelona Spain, vol.30 (suppl.2), 221/222, September 2017
3. Davidsson T. Urinary diversion by intestinal segments. Thesis, Lund university, Sweden, 1995.
4. Cher M.L. , Roehrborn C.G.: Incorporation of intestinal segments into the urinary tract. Continent Urinary Diversion. R Hohenfellner R Wammack (eds), Chap.1, 3-47. Churchill Livingstone, London, 1992.
5. Hendren W.H.: Use of bowel in urologic surgery. The Urologic Clinics of North America, Libertino J.A., Smith J.J., Malone M.J. (eds) 24(4): 703-711, W.B. Saunders Compo London, 1997.
6. Von Mikulicz J. Zur operation der angeborenen blaûen-Spalte. Zentralbl Chir; 20: 641-643, 1889.
7. Couvelaire R. La petite vessie des tuberculeux genitourinaires: Essai de classification, places et variantes des cysto-intestinoplasties. J Urol (Paris); 56: 381-434, 1950.
8. Goldwasser B, Webster GD. Augmentation and substitution enterocystoplasty. J Urol; 135: 215-224, 1986.
9. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR: Augmentation cystoplasty. BJU Int. 88: 511-25, 2001.

10. Nahas WC, Lucon M, Mazzucchi E, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Neto ED, Ianhez LE, Arap S; Clinical and urodynamic evaluation after ureterocystoplasty and kidney transplantation. *J Urol*, 171:1428-31, 2004.
11. Burns MW, Watkins SL, Mitchell ME, Tapper D; Treatment of bladder dysfunction in children with end-stage renal disease. *J Pediatr Surg*, 27: 170-4, 1992.
12. Adams J, Mehls O, Wiesel M; Pediatric renal transplantation and the dysfunctional bladder. *Transpl Int*, 17: 596-602, 2004.
13. Reinberg Y, Gonzalez R, Fryd D, Mauer SM, Najarian JS; The outcome of renal transplantation in children with posterior urethral valves. *J Urol*, 140:1491-3, 1998.
14. Gonzalez R, Sidi AA, Zhang G. Urinary undiversion: indications, technique and results in 50 cases. *J Urol*; 136: 13-16, 1986.
15. Fontaine E, Gagnadoux MF, Niaudet P et al. Renal transplantation in children with augmentation cystoplasty: Long-term results. *J Urol*; 159: 2110-2113, 1998.
16. McGuire, Woodside, Borden, Weiss, 1981. Mc Guire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM: Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*, 126:205-209, 1981.
17. Bauer SB: Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract in children, in Campbell MF, Walsh PC: *Campbell's Urology*. Philadelphia, W.B. Saunders
18. Gurung PM, Attar KH, Abdul-Rahman A, Morris T, Hamid R, Shah PJ. Long-term outcomes of augmentation ileocystoplasty in patients with spinal cord injury: A minimum of 10 years of follow-up. *BJU Int*, 109: 1236-42, 2012.
19. Goldmark E, Niver B, Ginsberg DA. Neurogenic bladder: from diagnosis to management. *Curr Urol Rep*, 15: 448, 2014.
20. Kälble T, Hofmann I, Thüroff JW, Stein R, Hautmann R, Riedmiller H, et al. Secondary malignancies in urinary diversions. *Urologe A*, 51: 502-6, 2012.

21. Vajda P, Pinter AB, Harangi F, Farkas A, Vastyan AM, Oberritter Z. Metabolic findings after colocystoplasty in children. *Urology*, 62: 542-6, 2003.
22. Murray K, Nurse DE, Mundy AR. Secreto-motor function of intestinal segments used in lower urinary tract reconstruction. *Br J Urol*; 60: 532-535, 1987.
23. Gold BD, Bhoopalam PS, Reifen RN et al. Gastrointestinal complications of gastrocystoplasty. *Arch Dis Child*; 67: 1272-1276, 1992.
24. Taweel WA, Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *Res Rep Urol*, 7: 85-99, 2015.
25. Klee LW, Hoover DM, Mitchell ME et al. Long-term effects of gastrocystoplasty in rats. *J Urol*; 144: 1283-1287, 1990.
26. Fontaine E, Bendaya S, Desert JF et al. Combined modified rectus fascial sling and augmentation ileocystoplasty for neurogenic incontinence in women. *J Urol*; 157: 109-112, 1997.
27. Lytton B, Green DF: Urodynamic studies in patients undergoing bladder replacement surgery. *J Urol*. 141: 1394-1397, 1989.
28. European Association of Urology Guidelines. Update March 2015.
29. Flood HD, Malhotra SJ, O'Connell HE, Ritchey MJ, Bloom DA, McGuire EJ. Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. *Neurourol Urodyn*; 14: 297-309, 1995.
30. Kelly JD, Kernohan RM, Keane PF. Symptomatic outcome following clam ileocystoplasty. *Eur Urol*; 32: 30-33, 1997.
31. Koch MO, McDougal WS. The pathophysiology of hyperchloraemic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. *Surgery*; 98: 561-570, 1985.

32. Strawbridge LR, Kramer SA, Castillo O et al. Augmentation cystoplasty and the genitourinary sphincter. *J Urol*; 142: 297-301, 1989.
33. Murray K, Nurse DE, Mundy AR: Secreto-motor function of intestinal segments used in lower urinary tract reconstruction. *Br J Urol*. 60: 532-5, 1987.
34. Khoury JM, Timmons SL, Corbel L et al. Complications of enterocystoplasty. *J Urol*; 40: 9-14, 1992.
35. Nasrallah PF, Aliabadi HA: Bladder augmentation in patients with neurogenic bladder and vesicoureteral reflux. *J Urol*. 146: 563-6, 1991.
36. Anderson PA, Rickwood AM. Detrusor hyper-reflexia as a factor in spontaneous perforation of augmentation cystoplasty. *Br J Urol*; 67: 210-212, 1991.
37. Leedham PW, England HR. Adenocarcinoma developing in an ileocystoplasty. *Br J Surg*; 60: 158-160, 1973.
38. Balachandra B, Swanson PE, Upton MP, Yeh MM. Adenocarcinoma arising in a gastrocystoplasty. *J Clin Pathol*; 60: 85-7, 2007.
39. N'Dow J, Leung HY, Marshall C et al. Bowel dysfunction after bladder reconstruction. *J Urol*; 159: 1470-1475, 1998.
40. Deane AM, Woodhouse CRJ, Parkinson MC. Histological changes in ileal conduits. *J Urol*; 132:1108-11, 1984.
41. Davidsson T, Carlén B, Bak-Jensen E, Willén R, Mansson W. Morphologic changes in intestinal mucosa with urinary contact. Effects of urine or disuse? *J Urol*; 156: 226-32, 1996.
42. Hall MC, Koch MO, Halter SA, Dahlstedt SM. Morphologic and functional alterations of intestinal segments following urinary diversion. *J Urol*; 149: 664-6, 1993.

43. Aragona F, DeCaro R, Parenti A, Artibani W, Bassi P, Munari PF, Pagano F. Structural and ultrastructural changes in Îleal neobladder mucosa: a 7-year followup. *Br. J. Urol*; 81: 55–61, 1998.
44. Pagano F., Artibani W., Villi G., Piazza R, Glazel P.G. The vesica ileal Padovana: Continent Urinary Diversion, R Hohenfellner and R. Wammack(eds). Chap.8, 117-125. Churchill Livingstone, London, 1992.
45. Stampfer D.S., McDougal W.S., McGovern F.J.: Metabolic and nutritional complications. *The Urologic Clinics of North America*, Libertino J.A., Smith J.J., Malone M.J (eds), 24(4): 715-722, W.B. Saunders Comp., London, 1997.
46. Burns MW, Watkins SL, Mitchell ME, Tapper D; Treatment of bladder dysfunction in children with end-stage renal disease. *J Pediatr Surg*; 27:170-4, 1992.
47. Koff SA: Estimating bladder capacity in children. *Urology*, 21(3):248, 1983.
48. Adams J, Mehls O, Wiesel M. Pediatric renal transplantation and the dysfunctional bladder. *Transpl Int*; 17: 596-602, 2004.
49. Gamer JW, Goldstein AMB, Cosgrove MD. Histology appearance of the intestinal Urinary conduit. *J Urol.*; 114: 854-7, 1975.
50. Gracey M, Kay R, Bishop RF, et al. Mucosal morphology and bacterial flora of ileal Conduits. *Invest Urol.*; 8: 596-603, 1971.
51. Senkul T, Yildirim S, Iseri C, et al. Histopathologic changes in the mucosa of ileal Orthotopic neobladder: findings in 24 patients followed up for 5 years. *Scand J Urol Nephrol.*; 37: 202-04, 2003.
52. Gatti R, Ferretti S, Bucci G, et al. Histological adaptation of orthotopic ileal neobladder Mucosa: 4-year follow-up of 30 patients. *Eur Urol.*; 36: 588-94, 1999.
53. Kenakin, T. P. The classification of drugs and drug receptors in isolated tissues. *Pharmacol. Rev.*; 36, 165-222, 1984.

54. Scheindlin S. A brief history of modern pharmacology. *Modern Drug Discovery.*; 4, 87-88, 2001.
55. Christopoulos, A., El-Fakahany, E. E. Qualitative and quantitative assessment of relative agonist efficacy. *Biochem. Pharmacol.*; 58, 735-748, 1999.
56. Stephenson TP, Salaman JR, Stone AR et al. Urinarytract reconstruction before renal transplantation. *Transplant Proc*; 16: 1340-1341, 1984.
57. Hatch DA. Koyle MA. Baskin SA. et al. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol*; 165: 2265-2268, 2001.
58. Benfield MR. McDonald R. Sullivan EK et al. The 1997 annual renal transplantation in children report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*; 3(Suppl 1): 27-32, 1999.