

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RAT MODELİNDE İYATROJENİK OLARAK OLUŞTURULAN HİPOSPADİAS
CERRAHİSİNDE DEXPANTHENOL/PRP EMDİRİLMİŞ BİODEGRADABLE
NANOFİBER UYGULAMASININ İYİLEŞMEYE ETKİSİ**

Dr. Harun UÇMAK

UZMANLIK TEZİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

KONYA, 2023

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RAT MODELİNDE İYATROJENİK OLARAK OLUŞTURULAN HİPOSPADİAS
CERRAHİSİNDE DEXPANTHENOL/PRP EMDİRİLMİŞ BİODEGRADABLE
NANOFİBER UYGULAMASININ İYİLEŞMEYE ETKİSİ**

Dr. Harun UÇMAK

UZMANLIK TEZİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

KONYA, 2023

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Arif AYDIN

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca teorik, pratik ve akademik bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sonsuz hoşgörülerini esirgemeyen, hayat tecrübelerinden faydalandığım değerli bölüm hocalarım Sayın Prof. Dr. Giray Karalezli, Sayın Prof. Dr. Selçuk Güven, Sayın Prof. Dr. Mehmet Mesut Pişkin, Sayın Prof. Dr. Mehmet Balasar, Sayın Doç. Dr. Mehmet Giray Sönmez, Sayın Doç. Dr. Arif Aydın, Sayın Doç. Dr. Yunus Emre Göger, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hakan Hakkı Taşkapu'ya

Uzmanlık tezimin hazırlık sürecinde her zaman yanımda olan, bilgi ve deneyimini gece gündüz hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Arif Aydın'a, ayrıca tezime önemli derecede katkıda bulunan fakültemiz Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fahriye Kılınç'a ve üniversitemiz Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Ahmet Avcı'ya ve asistanlarına

Ayrıca asistanlık eğitimimin bir bölümünde tecrübelerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Ahmet Öztürk'e

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Emil Civazada, Uzm. Dr. Mehmet Serkan Özkent, Uzm. Dr. Gökhan Ecer, Uzm. Dr. Ahmet Atıcı, Uzm. Dr. Muzaffer Tansel Kılınç, Dr. Eren Erol, Dr. Nurullah Altınkaya, Dr. Haider Alalam, Dr. İbrahim Göksoy, Dr. Mert Metehan Arslaner, Dr. Veli Memmedov, Dr. Ömer Faruk Çavdar, Dr. Nurmanbet Turaliev, Dr. Abdullah Altunhan, Dr. Furkan Güldibi, Dr. Selim Soytürk, Dr. Arda Anıl Ferizli, Dr. Ömer Faruk İnce, Dr. Rıfat Tekeli, Dr. Ümit Özdemir ve Dr. Mahmut Çalışkan'a

Asistanlığım boyunca serviste, poliklinikte ve ameliyathanede klinikteki yoğun tempoya rağmen özveriyle çalışan güleryüzlü hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize,

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan, her zaman desteklerini hissettiğim sevgili aileme, Sabır ve anlayışıyla, hoşgörüsüyle bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, hayatıma anlam katan değerli eşim Dr. Naciye Yeşilbudak Uçmak'a,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Harun Uçmak

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii-iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v-vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix-x
ÖZET	xi-xii
ABSTRACT.....	xii-xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.	3
2.1 PENİS VE ERKEK ÜRETRA ANATOMİSİ.	3
2.2 HİPOSPADİAS.....	24
2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	24
2.2.2 Etiyoloji.....	25
2.2.3 Hipospadiasta Eşlik Eden Anomaliler	27
2.2.4 Klinik	27
2.2.5 Sınıflandırma.....	28
2.2.6 Tedavi.....	30
2.2.6.1 Hipospadias Cerrahisinde Tarihçe.....	31
2.2.6.2 Hipospadiasta Cerrahi Tedavi Zamanı.	33
2.2.6.3 Cerrahi Tedavi.	34

2.2.6.4 Meatal Advancement And Glanuloplasty (MAGPI) Yöntemi..	37
2.2.6.5 Mathieu (Parameatal Based Flap Repair) Yöntemi.....	38
2.2.6.6 Mathieu and Incision Sutured (MAVIS) Yöntemi.....	38
2.2.6.7 Tubularized Incised Plate Urethroplasty (TIPU) Yöntemi.....	39
2.2.7 Postoperatif Komplikasyonlar	40
2.3 YARA İYİLEŞMESİ.....	43
2.3.1 Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal Ve Sistemik Faktörler.....	44
2.3.2 Hipospadias Ameliyatında Yara Bakımı ve Pansuman	46
2.4 ÜRETRA İYİLEŞMESİNE ETKİLİ AJANLAR.....	46
2.4.1 Dexpanenol ve Üretral Yara İyileşmesi.....	46
2.4.2 PRP(Platelet-Rich-Plasma, Trombosit Zengin Plazma).....	48
2.4.3 Biyodegradasyon ve Sentetik Biyobozunur Maddeler.....	49
2.4.4 Nanoteknoloji.....	50
2.4.4.1 Nanofiber	51
2.4.4.2 Elektro-eğirme Yöntemi ile Nanofiber Üretimi	52
3. MATERYAL – METOD.....	54
3.1 Araştırma Koşulları.....	54
3.2 Araştırma Parametreleri ve Yöntemi	56
3.3 Araştırma Grupları	56
3.4 Histopatolojik değerlendirme	57
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	58
5. BULGULAR	59
6. TARTIŞMA.	67
7. SONUÇ	77
8. KAYNAKÇA	78

SİMGELER ve KISALTMALAR

PRP	Trombositten Zengin Plazma
PLA	Polilaktik Asit
PCL	Polikaprolakton
PLGA	Poli Laktiko-Glikolik Asit
PGA	Poliglikolik asit
PVA	Poli Vinil Alkol
Ark	Arkadaşları
hCG	human chorionic gonadotropin
MGD	Mikst gonadal disgenezi
MAGPI	Meatal advancement and Glanuloplasti Procedure
GAP	Glans Approximation Procedure
TIPU	Tubularized Incised Plate Uretroplasti
HOSE	Hypospadias Objective Scoring Evaluation

PMP	Trombosit-Orta Plazma
PPP	Trombositten Fakir Plazma
F	French
G	Gauge
PDGF	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
TGF-β	Transforming Growth Faktörü
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü

IGF	Insülin Benzeri Büyüme Faktörü
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
POE	Polihidroksiorto Esterleri
SEM	Scanning Electron Microscope
DMF	Di Metil Formamid
DCM	Diklorometan
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
PBS	Fosfat Buffer Solüsyonu
UV	Ultraviyole

TABLÖLAR

Tablo 1. Gröplara ait patolojik parametreler

Tablo 2. Bağımsız T Örneklem Testleri

Tablo 3. Kruskal Wallis Testi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Penis anatomisi

Şekil 2. Penisin Kan Dolaşımı

Şekil 3. Penis İnnervasyonu

Şekil 4. Erkek Üretrası

Şekil 5. İnsan ürogenital embriyolojisi

Şekil 6. Gelişimin 9- 12. haftalarında eksternal genital organlarının şematik görünümü

Şekil 7. Gelişimin 7. haftasında insan embryosunun scan elektron mikrografisi

Şekil 8. Hipospadias Sınıflandırması

Şekil 9. Hipospadias tipleri

Şekil 10. TIPU tekniği

Şekil 11. Hipospadias tedavisinde algoritma

Şekil 12. HOSE Skorlaması

Şekil 13. MAGPI Yöntemi

Şekil 14. Mathieu Yöntemi

Şekil 15. MAVIS Yöntemi

Şekil 16. TIPU Yöntemi

Şekil 17. PRP elde etme aşamaları

Şekil 18. Elektro-eğirme yöntemiyle üretilen nanofiberler ve kullanım alanları

Şekil 19,20 Nanofiberlerin Taramalı Elektron Mikroskobu(SEM) görüntüleri

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Hipospadias, erkek üretra ve fallusunun doğuştan kusuru olup üretral açıklığın ventralde olması ile karakterizedir. Hipospadias cerrahisi sonrası fistül gelişimi cerrahi teknik ve tecrübe kadar doku iyileşmesinin de iyi olmasını gerektirmektedir. Cerrahi sonrası pansuman materyallerinin postoperatif dönemde hastadan çıkarılması esnasında doku travmasına neden olabilmesi nedeniyle biodegradable materyallerin kullanımını gündeme getirmiştir. Dekspantenol, B kompleks vitamini mitotik aktiviteyi artırarak antiinflamatuvar etki gösterir. Trombositten Zengin Plazma (PRP), hemostaz, fibröz bağ dokusu oluşumu ve revaskülarizasyonda rol oynar[1]. Biyodegradable nanopolimer mikroorganizmalar tarafından parçalanabilen nanomateriyaller anlamına gelmektedir.

MATERYAL-METOD: Araştırma prospektif randomize hayvan çalışması olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada deney hayvanı olarak 70 adet yetişkin sağlıklı erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar toplam 7 gruba ayrıldı. Her grup 10 rattan oluşturuldu. 1. ve 7. grup dışında tüm ratlara iyatrojenik hipospadias oluşturuldu. Sham grubundaki 2 rat dışında tüm hayvanlar referanslardaki önerilere göre penektomi sonrası sakrifiye edildi. 1. gruptaki 2 rat aynı zamanda PRP elde edilmesi için intrakardiyak kan alınması sonrasında penektomi yapılarak sakrifiye edildi. Nanofiber üretiminde en uygun olacak polimerin PLA olmasında karar kılındı. PLA polimeri miktarının bir kısmı Dexpanthenol/PRP katılarak çeşitli oranlarda karıştırıldı. Nanofiberler Al folyodan ayrılarak yara üzerine sarıldı. Penektomi sonrası histopatolojik inceleme için tespit sonrası kesitler alındı ve Hematoksilin-Eozin ile Masson Trikrom boyamaları uygulandı. Preperatlarda fibrozis, inflamasyon, hiperemi, ödem, sütur reaksiyonu ve fistül değerlendirilerek skorlama sistemi oluşturularak değerlendirildi. Araştırma sonucunda elde edilen veriler SPSS isimli yazılımla değerlendirildi.

BULGULAR:Tüm gruplar kendi aralarında ikili, üçlü ve toplu olarak incelendi. Sham(Grup 1) ve sadece nanofiber sarılan Grup 7 dışındaki gruplara iyatrojenik hipospadias uygulandıktan sonra; sekonder iyileşmeye bırakılan (Grup 2), sadece nanofiber sarılan (Grup 3), dexpanthenol emdirilmiş nanofiber uygulanan(Grup 4), PRP'li nanofiber uygulanan (Grup 5), dexpanthenol ve PRP'li nanofiber uygulanan (Grup 6) gruplar kıyaslandı. Fibrozis skorlamasında Grup 2-4(sek-dexp), Grup 3-5(nano-prp), Grup 4-5(dexp-prp) ve Grup 5-6(prp- dexp+prp) arasında p değerleri olarak anlamlı derecede fark görüldü. Hiperemi skorlamasında ise Grup 2-4(sek-dexp), Grup 2-5(sek-prp), Grup 2-6(sek-dexp+prp),Grup 3-4(nano-dexp),Grup 3-5(nano-prp),Grup 3-6(nano-dexp+prp) arasında da p değerleri açısından anlamlı farklılık olduğu raporlandı. Güç analizinde etki büyüklüğü; $d = 0.80$, hata oranı % 5 ve güç değeri % 95 olarak tayin edildiğinde her bir grup için asgari sayı 6 olarak hesaplandı.

SONUÇ: Hipospadias cerrahisinde post-operatif komplikasyon oranını azaltmak, üretral iyileşmeye katkıda bulunmak ve psikolojik travmayı azaltmak amacıyla üretilen biodegradable materyaller, ratta başarılı sonuçlar vermiştir. Yara iyileşmesine pozitif etkileri olan dexpanthenol ile kolaylıkla emdirilip skar dokusuna uygulanabilir. PRP'nin ise elde edilme aşamalarının ve uygulanabilirliğinin zorluğu nedeniyle bu yönde daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hypospadias is a congenital malformation of the male urethra and penis, which is characterized by the opening of the urethra being located ventrally. The development of a fistula after hypospadias surgery requires good tissue healing in addition to surgical technique and experience. The use of biodegradable materials has been considered due to the possibility of causing tissue trauma during the removal of postoperative dressing materials. Dexpanthenol, a B-complex vitamin, increases mitotic activity and exhibits anti-inflammatory effects. Platelet-rich plasma (PRP) plays a role in hemostasis, fibrous connective tissue formation, and revascularization[1]. Biodegradable nanopolymer means nanomaterials that can be broken down by microorganisms.

MATERIAL-METHOD: The study was a prospective randomized animal study conducted at the Necmettin Erbakan University KONÜDAM Experimental Medicine Application and Research Center. The study utilized 70 healthy male adult rats as experimental subjects. The subjects were distributed in a total of 7 groups. Each group consisted of 10 rats. Except for the 1st and 7th groups, iatrogenic hypospadias was created in all rats. Except for the 2 rats in the Sham group, all animals were sacrificed after penectomy according to the recommendations in the references. Penectomy was performed on 2 rats in Group 1 after intracardiac blood collection to obtain PRP. It was decided that the most suitable polymer for nanofiber production would be PLA. A portion of the PLA polymer was mixed with Dexpanthenol/PRP in various ratios. The nanofibers were separated from the aluminum foil and wrapped on the wound. After penectomy, sections were taken for histopathological examination, and Hematoxylin-Eosin and Masson Trichrome stains were applied. Fibrosis, inflammation, hyperemia, edema, suture reaction, and fistula were evaluated and scored by creating a scoring system. The data collected in this study were analysed using the SPSS software.

RESULTS: All groups were examined pairwise, three by three, and collectively. After iatrogenic hypospadias was applied to the groups except for the Sham (Group 1) and only nanofiber-wrapped (Group 7) groups, the groups that were left to secondary healing (Group 2), only nanofiber-wrapped (Group 3), dexpanthenol-impregnated nanofiber-applied (Group 4), PRP-containing nanofiber-applied (Group 5), dexpanthenol and PRP-containing nanofiber-applied (Group 6) were compared. In the fibrosis scoring, significant differences were observed between Groups 2-4(sek-dexp), Groups 3-5(nano-prp), Groups 4-5(dexp-prp), and Groups 5-6(prp- dexp+prp) in terms of p-values. In the hyperemia scoring, A significant difference was reported in the p-values between Group 2-4(sek-dexp), Group 2-5(sek-prp), Group 2-6(sek-dexp+prp), Group 3-4(nano-dexp), Group 3-5(nano-prp), and Group 3-6(nano-dexp+prp). When the effect size was determined as $d = 0.80$, the error level as 5%, and the power value as 95%, the minimum number was calculated as 6 for each group in the power analysis.

CONCLUSION: Biodegradable materials produced to reduce the postoperative complication rate in hypospadias surgery, contribute to urethral healing, and reduce psychological trauma have yielded successful results in rats. Dexpanthenol, which has positive effects on wound healing, can be easily impregnated and applied to scar tissue. More research is needed on PRP due to the difficulty in obtaining and applying it.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipospadias, erkek üretra ve penisinin doğuştan gelen bir malformasyonu olup, üretra açıklığının ventralde yer alması ile karakterizedir.

Hipospadiasın tedavisi cerrahidir. Hem komplikasyonların minimale indirgenmesi, hem de en iyi kozmetik sonuca ulaşmak amacıyla bugüne dek tanımlanan cerrahi yöntemler 250'den fazladır. Tüm bu gelişmelere rağmen ameliyat başarısızlığı, fistül ve meatal stenoz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir [2].

Hipospadias cerrahisi sonrası bakım ve pansuman büyük önem arz etmektedir. Hipospadias cerrahisi sonrası fistül gelişimi cerrahi teknik ve tecrübe kadar doku iyileşmesinin de iyi olmasını gerektirmektedir. Cerrahi sonrası insizyon hattına yerleştirilen bactigras gibi pansuman materyallerinin postoperatif dönemde hastadan çıkarılması esnasında doku travmasına neden olabilmesi, çocuklarda psikolojik travma oluşturması nedeniyle çıkarılma ihtiyacı olmayan ve doku iyileşmesini destekleyen biodegradable nanofiberlerin kullanımını gündeme getirmiştir. Üretral remodelling için nedbe dokusu ile bütünleşebilmesi gereken bir materyal kullanılması ihtiyacını doğurmuştur. Ayrıca hipospadiasta hasta grubunun ağırlıklı adolesan yaş veya öncesi olması nedeniyle hasta uyumunun düşüklüğü, yara yerinin hasta tarafından travmatize edilebilmesi, akabinde cerrahi komplikasyon oranının yüksekliği ile seyretmektedir. Bactigras materyalli hastalarda postoperatif materyal çıkarılması esnasında hasta konforu önemli olup, çocuklarda beyaz önlük anksiyetesini artırmaktadır.

Dexpanthenol, B kompleks vitamini olan pantotenik asidin bir türevidir. Mitotik aktiviteyi artırarak antiinflamatuvar etki gösterir. Trombositten Zengin Plazma (PRP), hemostaz, fibröz bağ dokusu oluşumu ve revaskülarizasyonda rol oynar. Doku rejenerasyonunda kan pıhtılaşmasını yükseltmek için kullanılır [3].

Biyodegradasyon, organik maddenin bakteri ve mantar gibi mikroorganizmalar tarafından parçalanmasıdır. Biodegradable nanopolimer, bir organik nanopolimerden meydana getirilmiş mikroorganizmalar tarafından parçalanabilen nanomateryaller anlamına gelmektedir[4].

Biyodegradable nanofiberler, hipospadias cerrahisinde postoperatif komplikasyon oranını azaltmak, üretral iyileşmeye katkıda bulunmak amacıyla doku reaksiyonunun minimal olacağı öngörüsüyle hem kendiliğinden metabolize olan aynı zamanda yara iyileşmesine katkıda bulunacak materyallerle pansuman yapılma ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu sebeple ihtiyacı ortadan kaldırmak amacıyla bu biodegradable materyal üretimi ile bu çalışma planlandı.

Biyodegradable elektrospun nanofiberlerin, hipospadias cerrahisinde postoperatif komplikasyon oranını azaltmak, üretral iyileşmeye katkıda bulunmak ve psikolojik travmayı azaltmak amacıyla hipospadias cerrahisinde kullanımına dair bir çalışma bulunmamaktadır.

Nanofiberlerin in vivo uygulamalarda etkili olabilmesi için mekanik dayanıklılığı, hidrofobik ve hidrofilik olması, hızlı veya yavaş ilaç salınım seviyesi ve vücut sıvısı benzeri ortamında biyobozunurluğunun ölçüsünün bilinmesi gerekmektedir. Bunun için üretilen PLA nanofiberlerin ilaç salınımını, biyobozunurluk seviyesini, mekanik dayanıklılığını ve hidrofobik-hidrofilik özelliklerini belirlemek için in vitro çalışmaları yapıldı.

Çalışmamızda ratlarda iyatrojenik olarak hipospadias meydana getirilerek onarım sonrası skarlı bölgeye dexpanthenol /PRP emdirilmiş biodegradable PCL, PLA, PLGA ve PVA gibi elektrospin nanofiberler uygulanarak üretral iyileşmeye etkisinin araştırılması amaçlandı.

Ayrıca üretilen PLA nanofiberlerin ilaç salınımını, biyobozunurluk seviyesini, mekanik dayanıklılığını ve hidrofobik-hidrofilik özelliklerini belirlemek için in vitro çalışmaları sonrası dokuya en uygun olan biyodegradable materyalin PLA olduğu belirlendi. Bu konuda daha ayrıntılı in vitro incelemelerle çıkan ayrıntılı sonuçlar da makale olarak paylaşılacaktır.

Bu çalışma, bu konuda literatürde ilk çalışma olması ve sonrasında insanlarda kullanımına yönelik olması açısından önem arz etmektedir.

Ayrıca hem ülke ekonomisine katkısı, hem de üniversitemizde nanoteknoloji ile üretilen biodegradable nanofiberlerin ekonomik ve bilimsel etkisinin önemli olduğu düşünülmüştür. Doku reaksiyonunun minimal olacağı ve biyobenzerliğin insanlarla maksimum olacağı öngörüsüyle ratlarda uygulama yapılmıştır.

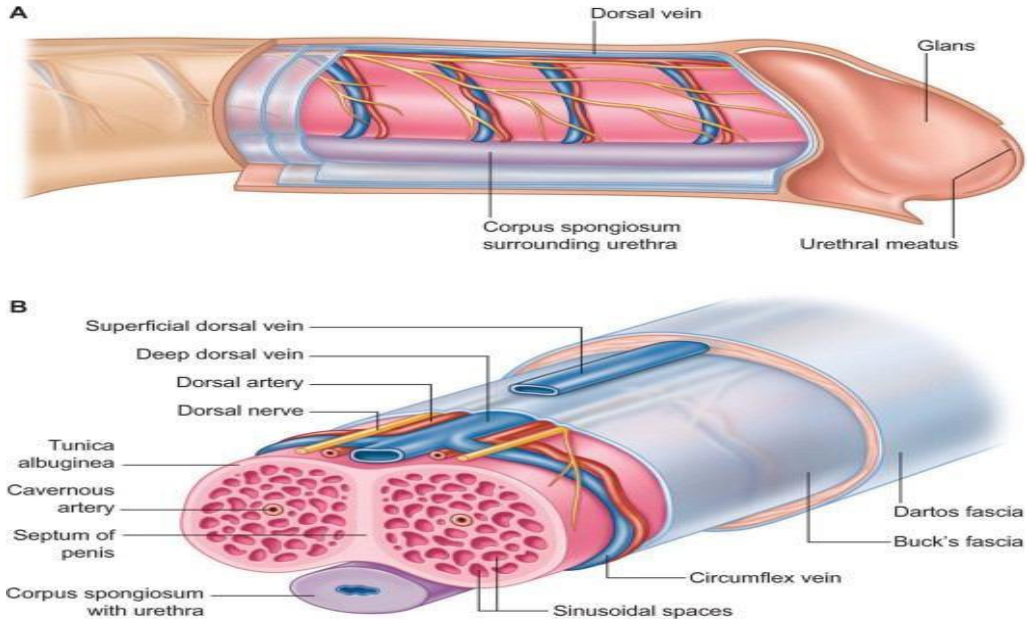
2. GENEL BİLGİLER

Hipospadias, penisin normal gelişimindeki anomali nedeniyle meanın normal olması gereken pozisyonda olmayıp glans altında, penis gövdesi, skrotumda veya perineum üzerinde herhangi bir yerde oluşmasıdır. Endokrinolojik, genetik, maternal ve çevresel faktörler hastalığın görülme sıklığında rol sahibidir. Hipospadias ortalama her 200 – 300 doğumda bir görülmektedir.

Hipospadias için 250'den fazla ameliyat tekniği tanımlanmasına rağmen birçok komplikasyon görülmektedir. Üretradan cilde fistül, meada darlık oluşumu, meada çökme, yaranın açılması, enfeksiyon, üretrada darlık gelişimi, kanama, üretral divertikül ve tübülün kaybı bu komplikasyonlar içerisinde en sık görülenlerdir [2].

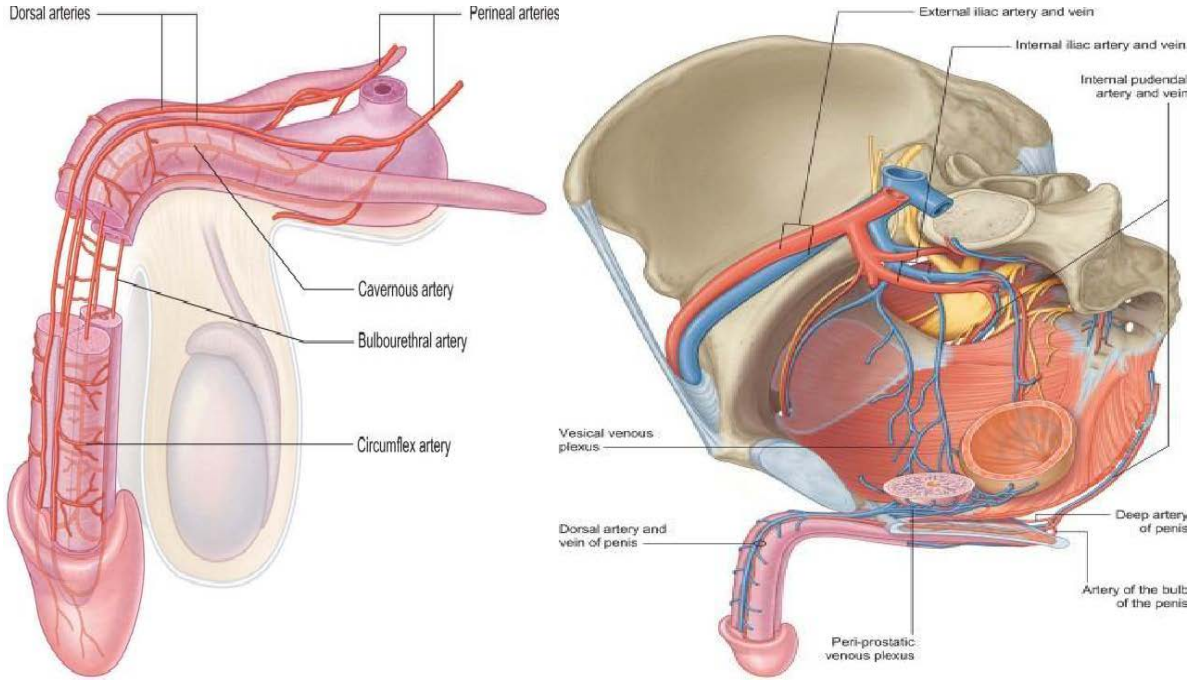
2.1 PENİS VE ERKEK ÜRETRA ANATOMİSİ

Penis bir çift halinde erektil dokuyu oluşturan korpus kavernozum(kavernöz cisim) ile üretranın etrafında bulunan süngerimsi yapıdaki korpus spongiozumdan(spongiöz cisim) oluşur. Kavernöz cisimler ikili vaziyette penisin dorsal kısmını oluşturur. Spongiöz cisimle çevrilmiş durumda olan üretra ise corpus cavernosumların arasında ventral kısımda bulunur. Spongiöz cisim distal tarafta genişler ve glans penisi oluşturur . Bu yapılar birlikte penisi meydana getirirler. Penis,iç tarafta tunica albuginea, dışında Buck's fasiyasıyla çepeçevre sarılmış durumdadır. Buck's fasiyası adı verilen yapının üzerinde de dartos adı verilen bir başka fasiyası yer alır. Bahsedilen fenestralı yapı iç kısmında hem yüzeyel venleri hem de lenfatik yapıları içerisinde barındırır. Dartos isimli fasiyanın üstü cilt ile örtülüdür [5].



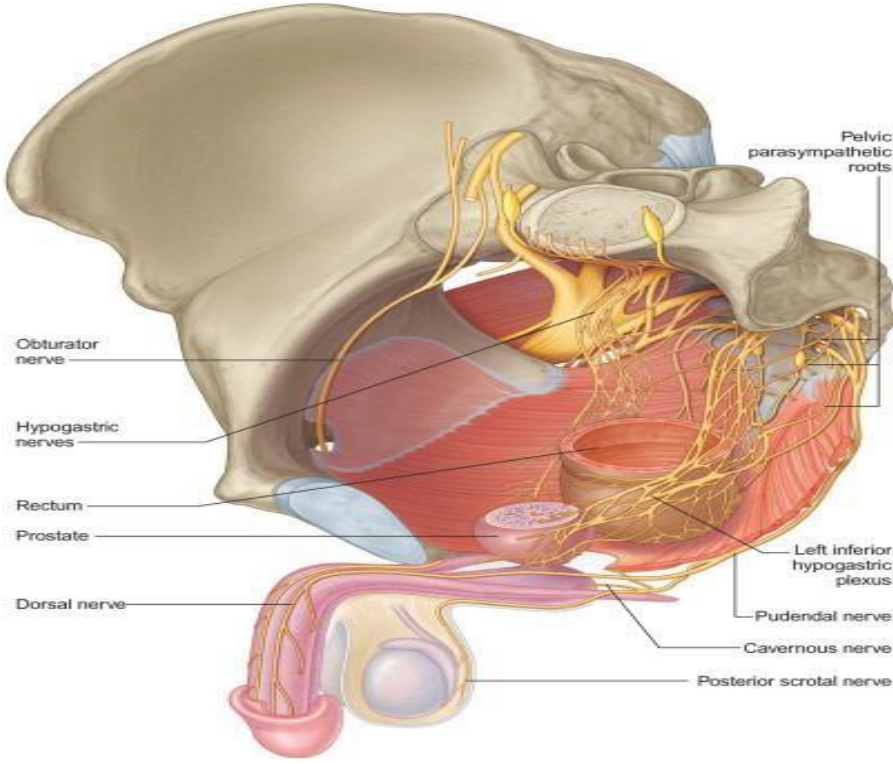
Şekil 1. Penisin anatomik yapısı. [5]

Penisin arteri olan internal pudental arter, internal iliak arterden ayrılan bir dala aittir. Veni ise aynı isimli ven yoluyla internal iliak vene dökülür (Şekil 2). Dorsal tarafta tunika dartosun içerisinde yüzeysel dorsal ven, aynı şekilde dorsumda tunica albuginea ile Buck's fasiyasının arasında her iki tarafta birer dorsal arter, bu bahsi geçen arter yapılarının arasında da derin dorsal ven vardır. Kavernöz cisimler içerisinde tümesans için ihtiyaç duyulan kanın önemli bir bölümünü getiren kavernöz arterler, (Şekil 1) spongiöz cisim içerisinde de üretranın sağ ve solunda bulboüretal arterler bulunmaktadır (Şekil 2) [5].



Şekil 2. Penil Kan Dolaşımı[5]

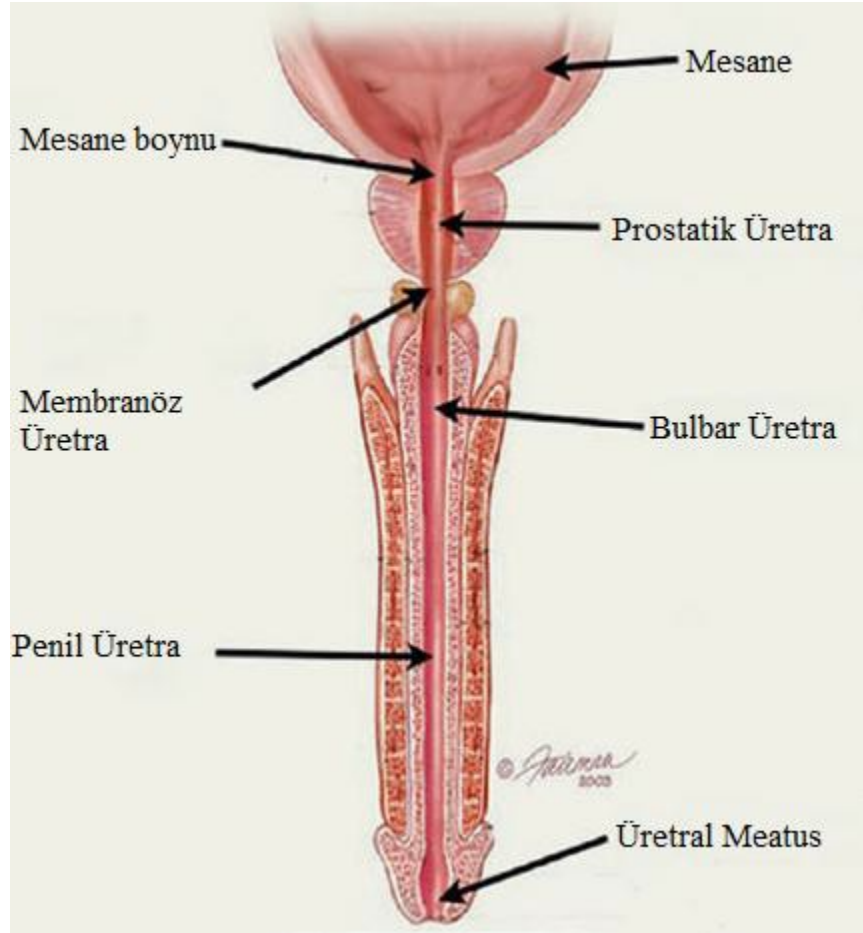
Pudental sinirden çıkan dorsal sinir iki ayrı deste halinde hem üstte hem de lateral taraflarda üretrayı kat ederek son bulur. Perineal ve genital derinin gelen duyu lifleri ve glans penis pudental sinir yoluyla gelirler ve penil sensöriyal liflerini oluşturur (Şekil 3) [5]. 2 adet krusu izleyerek ayrı ayrı ulaşan bu sinir yapıları kavernöz cisim çevresinde üretrayla spongiöz cismin birleştiği yere dek mesafe kat eder. Kavernöz cisimler, sempatik ve parasempatik sinir duyu innervasyonlarını kavernöz sinir üzerinden alırlar. T₁₁₋₁₂'den çıkan sempatik liflerin uyarılmasıyla vazokonstriksiyon, seminal veziküller ve prostatta kontraksiyonla ejakülasyon meydana gelir. S₂₋₄'den çıkan parasempatik sinirler ise pelvik pleksusu takip ederek vazodilatasyon oluşturarak ereksiyon mekanizmasında rol alır [5].



Şekil 3. Penis İnnervasyonu[5]

Erkek Üretral Anatomi

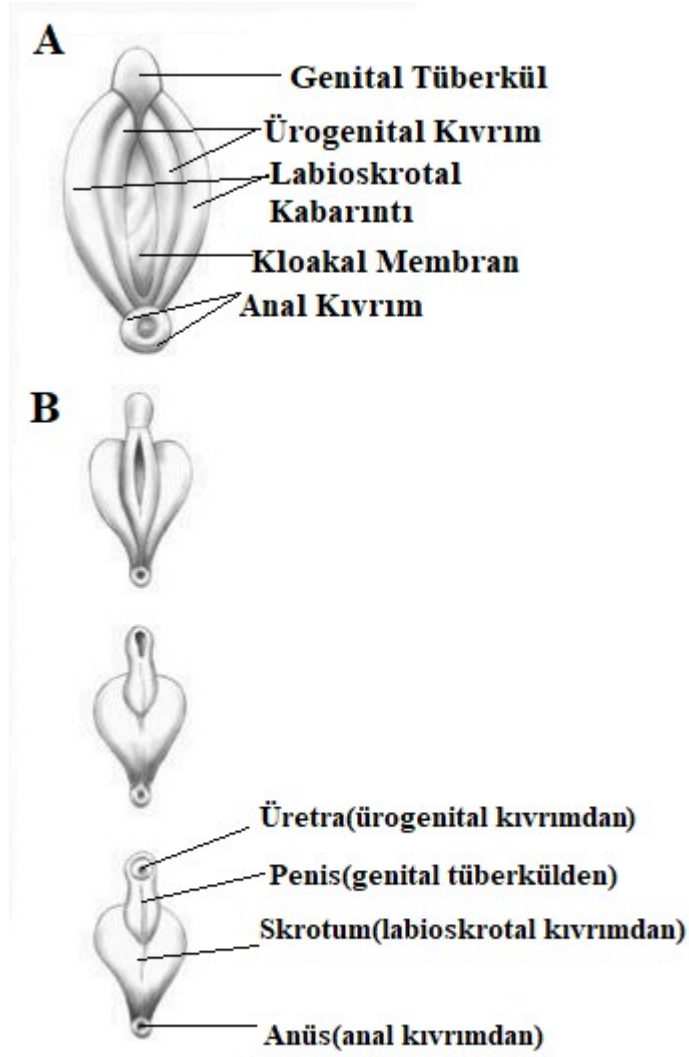
Erkek uretrası mesane boynu, prostatik üretra, eksternal sfinkterle çevrelenmiş membranöz üretra, ischiocavernosus kasının proksimalinde bulböz üretra, ischiocavernosus kasının distalinde penil/pendilöz üretra ve distal glansta fossa navicularis olmak üzere altı bölüme ayrılır. Korpus spongiosum da korpus kavernosumlar gibi erektil dokudur ancak tunica albuginea tabakası daha incedir. Penil ve bulbar üretra korpus spongiosum içerisinde yer alır.



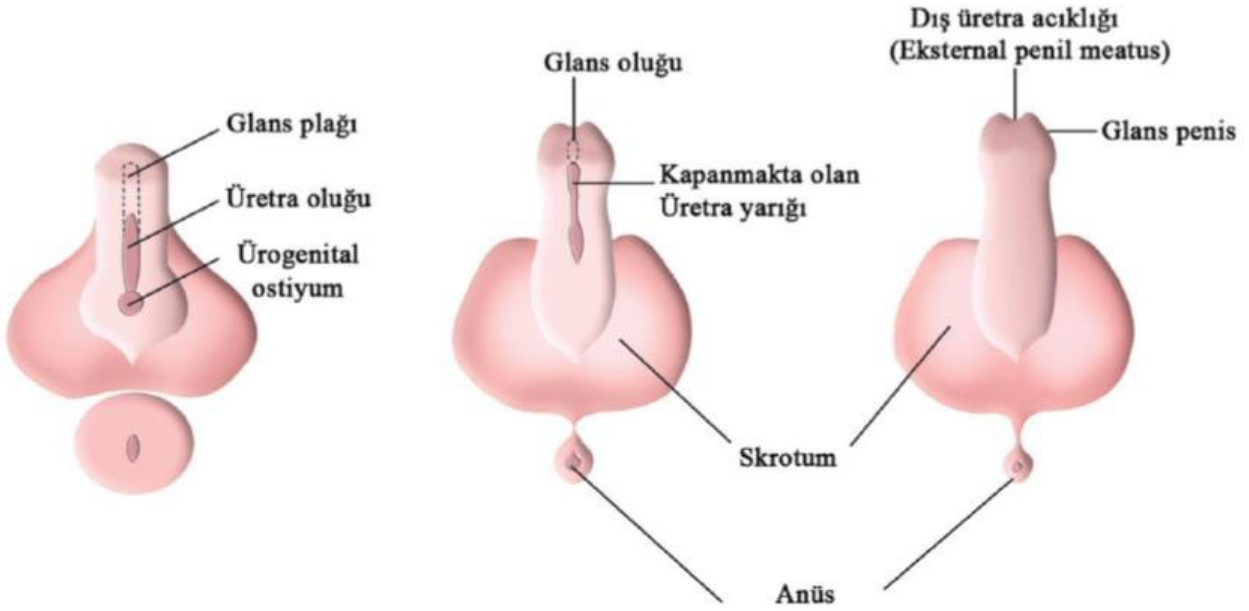
Şekil 4. Erkek Üretrası [6]

Embriyoloji

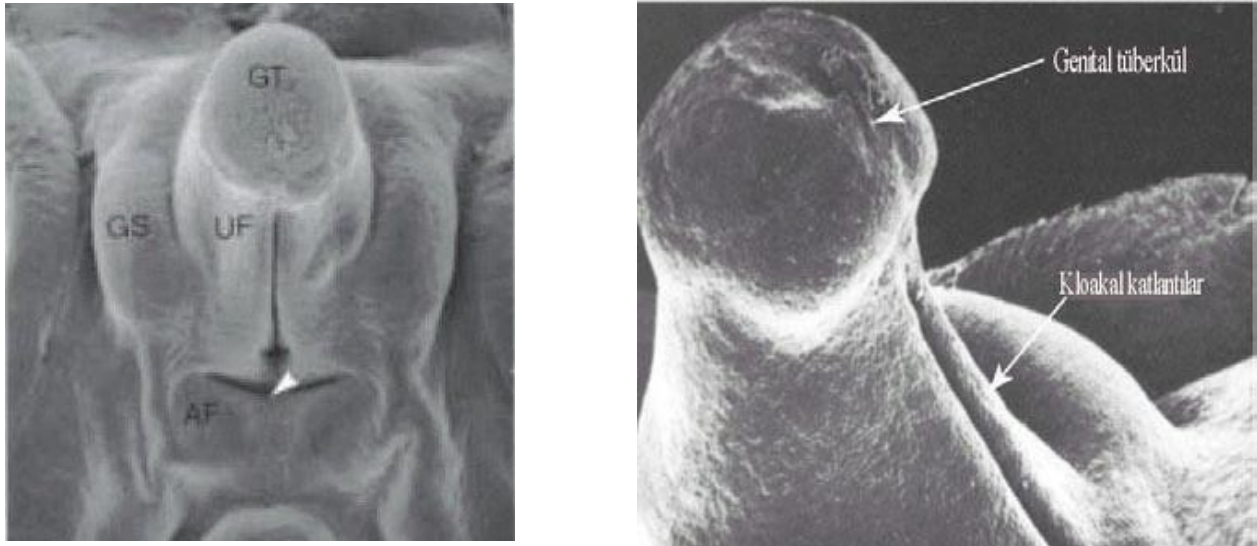
Hem gonadların meydana gelip farklılaşması evresinde hem de dış genitalerin meydana gelişinde ve devamında embriyoda cinsiyet tayininin yapılamadığı, farklılaşmamış dönem adı verilen bir evre görülmektedir. İntra uterin 3. hafta içerisinde primitif çizgiye ait mezenşimal her bir hücre kloakal membranın etrafına migrate olur ve ardından bir çift halinde kıvrım yaparlar ve bu yapı kloakal katlantı olarak isimlendirilir. Daha sonra bu yapılar ventral tarafta füzyona uğrayıp genital tüberkülü meydana getirirler. Kaudalde katlantılar hem üretral hem de anal katlantılar halindedir (Şekil 2.1). Üretral katlantıların da her iki tarafında oluşan genital şişlik adı verilen yapılar ileride erkek cinsiyette skrotal şişlikleri meydana getirirler [7], [8].



Şekil 5. İnsan ürogenital embriyolojisi. (A) 7. gebelik haftasından önce cinsiyet farklılaşmamış öncül (B) Erkek ürogenital sistemi farklılaşması(7-17.haftalar) [9].



Şekil 6. İntrauterin gelişimin 9- 12. haftalarında eksternal genital organlarının şematik görünümü [10]



Şekil 7. İntraüretral yedinci hafta içerisinde tarama elektron mikroskopisi ile insan embriyosunun görünümü. AF: Anal fold (katlanma), GS: Genital şişlik, GT: Genital tüberkül, UF; Üretral fold (katlantı) [11].

Fetal testosteronun etkisi sonucu genital tüberküller uzar ve fallusu meydana getirir. Meydana gelen fallus her iki taraftaki üretral katlantıları perifere doğru ittirerek üretral sulkusun periferal yapılarını oluşturmalarında rol oynar. Sulkus, fallusta kaudal tarafa dek seyrederek, ancak sonlandığı ucu olan glansa kadar gidemez. Bu olukta yer alan endodermal epitel üretral plağın oluşumunu

vaziyette olduğu için kesintilidir. Tam zıttı şekilde prepisyum da ventral tarafta hipoplazik iken dorsal tarafta olması gerektiğinden daha fazla gelişir [2]. Apostia prepisyumun yokluğudur ve nadir görülen bir anomalidir [16] .

Kordi adı verilen penil gelişim bozukluğu(deformite), ventral tarafta mezenkimal kaynaklı dokuların gelişmesinde meydana gelen aksamaya sekonder oluşur. Kordinin dört sebepten oluştuğu ifade edilmektedir.

1-Hipoplazik distal üretral yapının, cilt ve cilt altına yapışık ve ayrıca fibrotik olması,

2-Tunika albugineadan kaynaklanan ve dolaylı olarak kavernöz cisimlerin, penil ventral tarafında farklı hızda büyürken dorsal tarafta farklı süratte büyümesi,

3-Buck's fasyası ve dartos fasyasında meydana gelen fibrozis (bu gerçek kordi olarak adlandırılır),

4-Üretral yapının kısa aynı zamanda fibrotik halde oluşu (hipospadias olmaksızın kordi).

Yukarıda bahsedilen sebeplerden ilk 2 tanesine sekonder meydana gelen kordiler hafifken, son 2 sebepten tezahür eden kordiler daha ağır bir tabloya neden olur. Diğer taraftan kordi oluşumunun penisin embriyolojik sürecinin tabii bir parçası olduğu ve bu gelişimin on altıncı ile yirminci haftalar arasında bütün fetuslarda mevcudiyeti bildirilmiştir [17], [18], [19]. Keza prematür yenidoğanların yüzde dört ile onunda kordi, hipospadias olmaksızın izlenmiştir ve bu hastaların büyük bir çoğunluğunda hayatın ilk birkaç ayı içerisinde spontan düzelmektedir [20], [21]

2.2 HİPOSPADİAS

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Hipospadias, üretral spongiöz yapı ve ventral yüzdeki prepisyal yapının yeteri kadar gelişmemesi sonucu üretral meanın normalde olması beklenen yerden daha proksimalde konumlanmasıyla karakterize konjenital bir anormalliktir [2]. Hipospadias, eski Latince'de "altında" manasındaki hypo ve "yarık-fissür" manasına gelen spadon kelimelerinden oluşmaktadır [22], [10]. Erkek yenidoğanlarda en yaygın karşılaşılan genital malformasyon olmakla birlikte sıklığı 1/250 – 1/300 oranında kabul edilse de da toplumdan topluma, ülkelere ve şehirler ile bölgelere değişiklik göstermektedir [23], [24], [25].

Hipospadias deformitesinde yapısal değişiklikler gözlenir. Hipospadias, farklı oranlarda üretra ve spongiöz cisim yetmezliği neticesinde meydana gelir. Derinin alt tabakası, colles fasiası, buck fasiası, spongiöz cisim veyahut korpus kavernosumdaki yapısal anomalilerden dolayı ve penil dokunun öne doğru eğik halde konumlanmasına sebep olan kordi, vakaların en azından dörtte birinde bulunur. Kordi deformitesinde mevcut olan fibrotik doku derin fasia ile yüzeysel fasyanın yerini alır. Ventral tarafta mevcut olan cilt son derece ince ve hipoplaziktir. Prepisyum ventral yüzde eksiktir ve dorsal tarafta prepisyum glans penis üstünde şapka gibi konumlanmıştır [26].

Hipospadiasın prevalansında bölgeden bölgeye değişiklikler görülmekle birlikte rakamlar en düşük Asya'da (0,6–69/10000), en yüksek ise Kuzey Amerika (34,2/10000) olarak raporlanmıştır. Prevalans, bir çok çalışmada 10.000 doğumda 5 ila 50 arasında bildirilmiştir. Avrupa ülkelerinden ve Kuzey Amerika'dan olağanüstü yüksek yaygınlık oranları bildirilmiştir. Öte yandan Çin, Japonya, Güneydoğu Asya ve Güney Amerika'dan son derece düşük yaygınlık oranları raporlanmıştır[27]. Avrupa'da hipospadias prevalansı yaklaşık 10.000 doğumda 18.6'dır[28].

Öte yandan farklı ülkelerde hipospadias prevalansında artan bir eğilim olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu özellikle 1980'lerde Macaristan ve Birleşik Krallık'ta [29],[30] ve daha sonra Avustralya ve ABD'de [31],[32] ve İskandinav ülkelerinde [33],[34] hipospadiasın görülme sıklığında yıllar içerisinde artış olduğu rapor edilmiştir.

Genel olarak hipospadiasın çok sayıda genetik ve çevresel faktöre tabi olan oldukça heterojen bir durum olduğu kabul edilmektedir. Ebeveyn risk faktörleri, fetal risk faktörleri, etnik köken, coğrafi risk faktörleri ve daha pek neden sayılabilir. Erkek dış genital organlarının gelişimi androjene bağımlıdır. Endojen hormon üretimi ve bu hormonla ilişkili problemlerin veya östrojenik veya anti-androjenik etkili ajanlara maruz kalmanın hipospadias ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür [35]. Deneysel ortamda, eksojen hormonal ajanlar hipospadias oluşturma potansiyeline sahiptir, ancak insan maruziyetinin bu etkiyi gösterecek kadar kuvvetle ilişkili olup olmadığı açık değildir. Diğer çevresel faktörler (kırsal/kentsel yaşam tarzı, maternal ilaçlar, diyet, sigara vb.) da hipospadias ile ilişkilendirilmiştir, ancak çoğu için sonuçlar tutarsızdır. Çok sayıda çalışmaya, bazı tutarlı ilişkiler bildirilmiş olmasına rağmen, nedensel çevresel faktörler için hala net bir kanıt yoktur [36].

2.2.2 Etiyoloji

Hipospadias etiyojisi belirsiz olmakla birlikte, multifaktöriyel sebeplerden kaynaklandığı öne sürülmektedir. Vakalar genellikle sporadiktir [37],[38],[39].

Tüm dünyada hipospadias vakalarının insidanstaki yükselmenin sebebi periferik maruziyettir [40],[41],[42],[43],[44],[45],[46],[47]. Endokrin bozucular(disröptörler), tatlı su kaynaklarına ardından denizler ve okyanuslara ulaşarak besin zinciri vasıtasıyla besin zincirinde en üstte bulunan organizmalarda birikime uğramaktadır. Evvelde, periferik etkenler hipospadias sebepleri arasında değilken günümüzde insanda ortaya konulan periferik kontamine edicilerin yaygınlaşmasına sekonder, bu kontaminan maddelere uğrayan bireyler özellikle incelenme konusu olmuştur[45],[46],[47]. Sentetik kimyasalların üretim ve kullanımının artmasıyla birlikte erkek üreme sistemlerindeki anomalilerin artması da çevresel faktörlerin etiyojide rol oynayabileceği görüşünü artırmaktadır [48],[49].

Poliklorinlenmiş(çoklu klorin halkasına sahip) maddeler mide bağırsak sistemi üzerinden emilime uğrayarak karaciğerde ve lipomatöz dokularda toplanırlar. Bu bileşikler plasentadan da bebeğe geçiş gösterebilir. Birçoğu lipofilik vaziyette olan bu bileşikler insanda lipomatöz dokularda toplanır, anne sütü ile amniyotik sıvılardan tekrar oluşabilirler. Örneğin anti androjenik fitalat isimli madde, testosteron hormonunun oluşumunu düşürerek erkek genital sistem embriyojisinin

oluşumunu etkiler [36]. Tarımsal maddeler, alkilleyici madde olan fenoller, ağır metalik bileşikler, çözünebilen organik bileşikler hipospadias meydana gelmesinde etkilidirler [36, 39, 40]. Bu maddeler ile maruzat sonrasında hipospadias oluşumunun daha sık görülmesi çevresel faktörlerinde hipospadias gelişiminde rol oynadığını, toplumdan topluma, şehirden şehire, eyaletten eyalete ve ülkeden ülkeye değişimini açıklama konusunda fikir verici mahiyettedir. Kıtalararası değişikliklerin görüldüğü oransal farklılıklar farklı yıllardaki çalışmalarda ortaya konulmuştur. Ayrıca bu biriken poliklorinli bileşiklerin vücuttan nasıl uzaklaştırılacağı da ayrı bir araştırma konusu olmalıdır.

Öte yandan, hipospadiasın klinik prezentasyonunun şiddetiyle kaynaklandığı sebebi ortaya çıkarma olasılığı o denli yüksektir [50]. Bununla birlikte Albers ve ark. [50], şiddetli, perineal, skrotal ve penoskrotal hipospadiası mevcut otuz üç vakanın değerlendirmesinde USG, karyotip incelemeleri, endokrin incelemeler, androjen seviyeleri ve 5 α -redüktaz genomunun moleküler düzeyde incelenmesini de içeren bir çok tanı methodları kullanmış, sadece 12 (%36) hastadaki nedeni ortaya çıkarabilmiştir. Boehmer ve ark. [51], şiddetli hipospadias ile gelişigüzel belirlenmiş 63 hastayı incelemiş, 20 (%32) vakada sebebi meydana çıkarabilmişlerdir.

Hipospadiasın meydana gelme etyolojisinden bağımsız olarak androjenler penil dokunun hem büyümesini hem de gelişimini endokrinolojik bir yolak üzerinden sağlamaktadır. Hipospadias vakaları androjenik metabolizma ile ilgili problemler yüzünden tezahür etmektedir. Mevcut durumda iki temel sebep bu duruma sebep olabilir. Birinci sebep penisin meydana gelmesi ve gelişimi için uyarıcı faktörler azdır ya da bu uyarıcı faktörlere yanıt verilememesidir [14]. Keza testosteronun intrasellüler düzeyde etkili metaboliti olan dihidrotestosterona çeviren 5-alfa redüktaz tip 2 yokluğu ve reseptör düzeyinde androjen defektleri hipospadias birlikteliği taşırlar. Hipospaslı olgularla yürütülen araştırmalarda, peniste hücre içi ve nükleer testosteron binding kapasitede azalmasının ortaya konulması önemli düzeyde hipospadik vakalarda bir neden olarak etkili olabileceği ya da karşıt savlar olsa bile hücre içi düzeyinde androjen reseptörlerinde kısmi noksanlık mevcudiyeti bildirilmiştir [14], [52].

Öte yandan hipospadik çocukların bir kısmında hormonal uyarıma verilen endokrinolojik yanıtta bir problem mevcudiyetine yönelik ispatlar da mevcuttur. Hatrı sayılır miktarda araştırma hipospadik vakaların hCG (human chorionic gonadotropin) uyarımına testosteron yanıtında noksanlık olduğu belirtilmiştir. Ek olarak hipospadik bebeklerde bazı anneden kaynaklanan etkenler de gösterilmiştir. Annelerin menarş yaşlarının ileri olması ayrıca ilk seferki doğumları sonucunda erkek oranının daha az olduğu, anne yaşı ile hipospadias riskinin yükseldiği, hem gebelikte ayrıca yardımcı üreme tekniklerinde progesteron etkisiyle hipospadiasın eşlik edebileceği belirtilmiş ve yine tek yumurta erkeklerde 8.5 kat daha yaygın saptanması da plasental hCG üretimine bağlılığı ortaya koymaktadır [14], [53], [52]. Araştırmalarda, hipospadiak vakaların bir kısmında fetal testislerin hCG uyarımı gerçekleştirmediği, bu halin de geç ya da az testosteron üretimine sebebiyet verdiği, bundan dolayı üretranın embriyolojik sürecine olumsuz yansiyabileceği, meydana gelişinin etkilenebileceği anlaşılmıştır. Yetişkinlerde tümesansta penil

uzunluğun, hipospadias vakasının ağırlığı ile ilişkili olduğunun ortaya konmasıyla bu hormonal maruzatın yalnızca üretral oluşuma değil, daha genel kapsamlı oluştuğunu ortaya koymuştur [52].

2.2.3 Hipospadiasta Eşlik Eden Anomaliler

En yaygın beraberlik gösteren anormallik inmemiş testis ve inguinal hernidir [54], [43], [55]. Eksternal meatus ne kadar proksimale yakın ise bahsi geçen anomalilerin görülme sıklığı o oranda artar. Proksimal olgularda inmemiş testis %31,6'ya kadar artarken, kasık fitiği ortaya çıkma oranı %17'ye çıkmaktadır [56]. Ağır tablolardan perineal ve penoskrotal hipospadias vakalarına inmemiş testis mevcudiyetinde bebekte üriner sistem anormallikleri ve interseks anormallikleri de irdelenmelidir. İnterseks anomalileri proksimal vakalara inmemiş testis de eşlik ettiği durumlarda rastlanma sıklığı %25'e çıkmaktadır [57], [58].

Üst üriner sistemin konjenital rahatsızlıkları çok nadir olmakla birlikte en sıklıkla görüleni unilateral böbrek agenezisi ve vezikoüreteral reflü, cross ektopi, atnalı böbrek anomalisi, rotasyon bozuklukları, duplike ureter ve ureteropelvik bileşke darlığı gibi patolojilere yüzde altı ila yirmi dört arasında değişen oranlarda rastlanılmaktadır [59], [60], [61], [62]. Bu ek anomalilerin oranı distal hipospadias olgularında %1,3, proksimal vakalarda %2,2, perineal veya penoskrotal vakalarda ise %5,3'tür. Diğer organ sistemlerine ait anomalilere penoskrotal ve perineal hipospadias eşlik ediyorsa üst toplayıcı sistem bozukluklarına rastlanma sıklığı yarı yarıya yükselmektedir [55].

2.2.4 Klinik

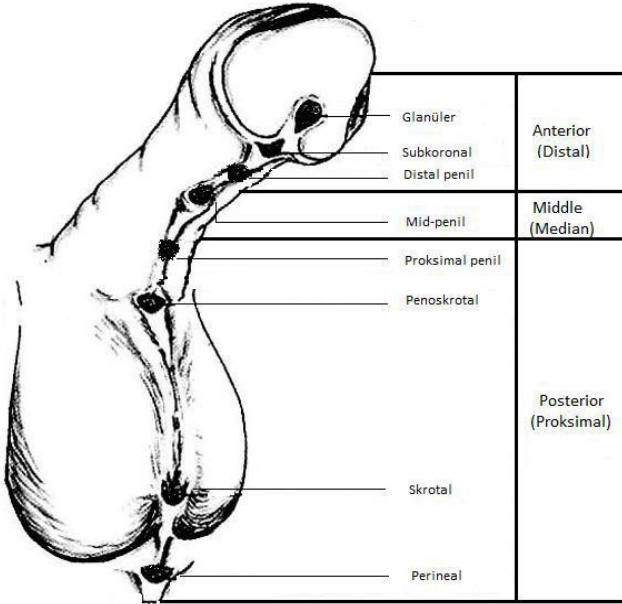
Hipospadiaslı hastada temel problem ayakta idrar yapamama ve idrarı öne doğru yönlendirememektir. Ayrıca üretral meatus dar olabilir. Ek olarak penisin ventral eğriliği (kordi), erişkin dönemde cinsel işlev bozukluklarına ve infertiliteye neden olabilir. Eksternal meatus, penisil ventral tarafta ektopik olmakla beraber olması gereken yerden daha proksimal bölgede konumlanmıştır. Eksternal üretral meatus penil ventral tarafta, defektif halde dorsal yüzünde toplanan prepisyumun yukarı retraksiyonu ile rahatlıkla görülebilir. Tipik halde ventral taraftaki sünnet derisi ya çok yüzeyeldir ya da hiç mevcut değildir. Sünnet derisi üretral doku ile eş vakitte meydana gelir ve embriyolojisi doğal üretra gelişimi ile doğrudan ilişkilidir[63]. Hipospadiasta üretral meatusun konumu proksimale gittikçe tablonun ağırlaştığı benimsenmiştir ve genellikle kordi deformitesi ile seyredir. Daha ileri hastalarda bifid skrotum ve mikropenis ile daha yaygın karşılaşılabilmektedir [64], [65], [66].

Hipospadiaslı çocuklar sünnet derisinin olası rekonstrüktif ameliyatlarda kullanılma ihtimali sebebiyle sünnet edilmemelidir. Bu vakalarda proksimal konumlu vakalar da dahil olmak üzere ek hiç bir araştırmanın (kan tetkiki, karyotip analizi görüntülemeler yada endoskopi) faydası gösterilememiştir. Eşlik eden diğer anomalilerde ileri tetkik önerilmektedir. Fakat bu hastalarda

iki taraflı inmemiş testis ortaya konursa bu vakalarda interseksüalite değerlendirilmeli, karyotip analizi ve periferik kan testleri gerekmektedir. Unilateral ileri derece nonpalpabl inmemiş testis vakalarında da bu değerlendirme geçerlidir. Unilateral normal vakalarda en çok görülen anormallik mikst gonadal disgenezidir (MGD). Hastalarda bu grupta ilerleyen zamanlarda adölesan dönemde belirtilen disgeneziye sekonder ufak beden yapısı gibi belirgin bulgular ortaya çıkacaktır; bu sebeple önceden tanıda karyotip analizi yapıp endokrinoloji uzman fikri alınması doğru bir algoritmadır [67].

2.2.5 Sınıflandırma

Hipospadiasta sınıflandırma üretral meanın yerleşim yerine göre yapılır. Smith, glanstan koronal bölgeye dek olan meatus konumlanmalarında birinci, subkorondan peno-skrotal bölgeye dek mevcut yerdekilere ikinci, peno-skrotal birleşim yerinden daha da yakın konumdakileri de üçüncü grade şeklinde isimlendirmiştir [10],[68]. Schaeffer ile Erbes 1950 yılında meydana getirdikleri sınıflandırmada glanüler (glans ucuyla koronal hatta), penil (koronal hattan penoskrotal bileşkeye) ve perineal (peno-skrotal birleşim noktasının daha yukarısı) olarak isimlendirmiştir [69]. Fakat hipospadiasa eşlik eden kordi anomalisinin varlığı onarımın akabinde meatusun lokalizasyonunun farklılaşması sebebiyle eksternal meatusun yeni yerine göre klasifikasyon oluşturan Barkat sınıflaması daha çok tercih edilmiştir (Şekil 8). 1996 'da Duckett, Barkat klasifikasyonuna yüksek oranda ayniyat gösteren bir sınıflama yapmıştır[70],[59]. Ancak son zamanlarda glanüler (glansla korona bölgesinde), distal (koronayla penil orta bölüm) ve proksimal hipospadias (penil korpusun orta bölümünden daha yakınında) biçimiyle gerçekleştirilen yeni klasifikasyon daha çok kullanılmaya başlanmıştır[71].



Şekil 8. Hipospadias Sınıflandırması

Klasifikasyonda tanımlanması lüzum olanlar [72];

1.Kordinin onarımı öncesi üretral meanın konumu

A. Anterior (Distal); Glandüler, subcoronal, distal penil, intakt prepisium

B. Mid- penil (middle)

C. Posterior (Proksimal); penoskrotal, skrotal, perineal

2.Kordi düzeltildikten sonra üretral meatusun yeri

A. Anterior (Distal); Glanuler, subkoronal, distal penil, intakt prepisyum

B. Mid- penil

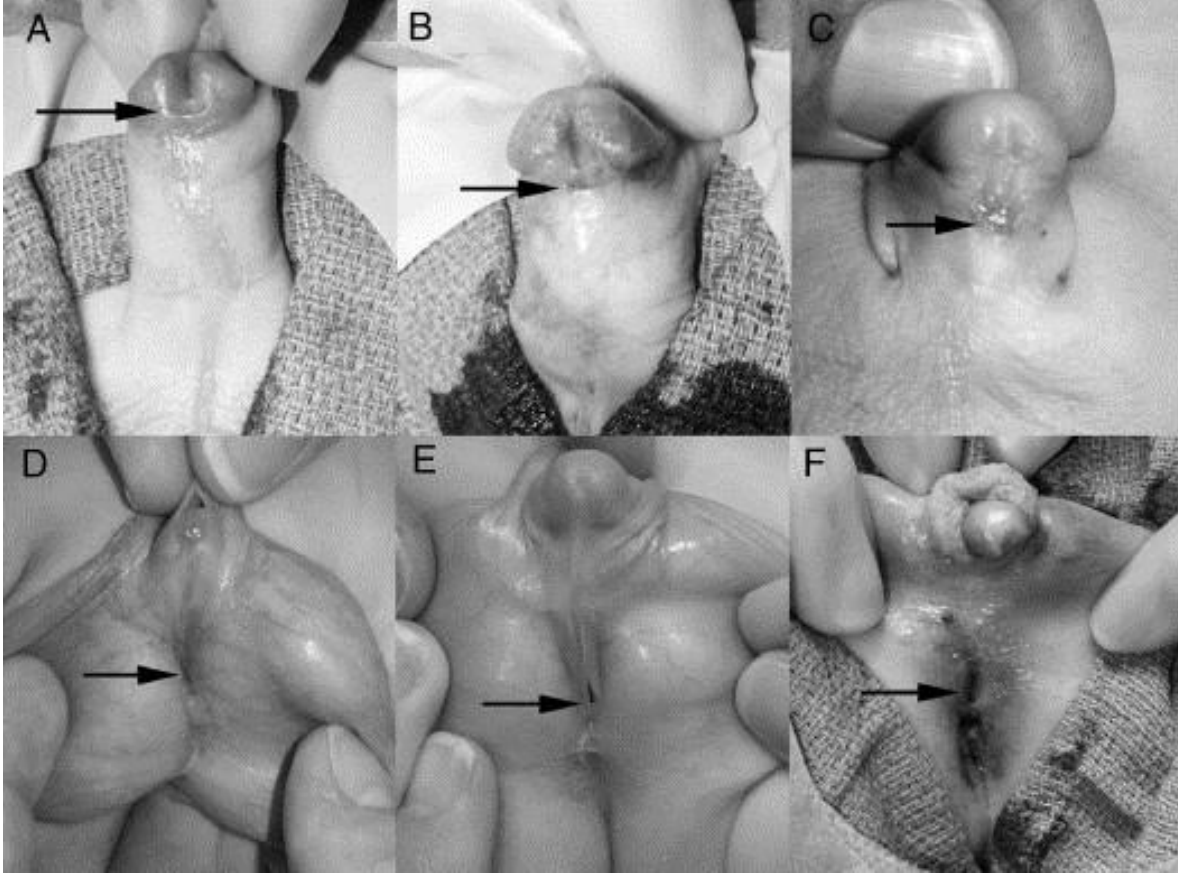
C. Posterior (Proksimal); penoskrotal, skrotal, perineal

3.Prepisyum mevcudiyeti (eksiksiz/noksan)

4.Glanüler oluk mevcudiyeti (deep/flat)Üretral taban genişliği (1santimetre altı,1 santimetre üstü)

5.Kordi (mevcut/değil;mevcutsa ventral /dorsal yeri ve derecesi)ve penil dönüklük (mevcut/değil)

6.Skrotal transpozisyon (var / yok)



Şekil 9. Hipospadias tipleri

A, Glandüler meatus. B, Subkoronal meatus. C, Mid - Şaft hipospadias. D, Penoskrotal hipospadias. E, Skrotal hipospadias. F, Perineal hipospadias. Okla gösterilen bölge, anormal üretral meatusun yerini gösterir. Daha şiddetli hipospadias formların tipik olarak penil kurvatür (D-F) ile ilişkili olduğuna dikkat çekilmektedir [2].

2.2.6 Tedavi

Tamirinde global olarak benimsenen bir adet ameliyat çeşidi mevcut değildir. Operasyonel onarımın bir yaş civarı gerçekleştirilmesi tavsiye edilmektedir. Hipospadik cerrahide temel sonuç düz penil yapı, konik tarzda glanüler doku, anatomik olarak glansın uç kısmında mea ve mukozal boyuna sahip olmaktır.

Hipospadias cerrahisinde temel yaklaşım;

- Ortoplasti
- Meatoplasti ve Glanuloplasti

- Skrotoplasti
- Üretroplasti
- Deri kapatılması

Üretral plate en son yaklaşımların büyük bir kısmında vaskülarize flep ile beraber korunmuş vaziyettedir [8],[73].

Hipospadias cerrahisinde teknikler şu şekilde sıralanabilir:

Distal (Anterior) Hipospadiasta cerrahi teknikler

- ❖ GAP (Glans Approximation Procedure)
- ❖ MAGPI (Meatal advancement and Glanuloplasti Procedure)
- ❖ TIPU (Tubularized Incised Plate Uretroplasti)
- ❖ Mathieu Prosedürü

Proksimal (Posterior) Hipospadiasta cerrahi teknikler

- ❖ Transvers Tubularized Island
- ❖ Onlay Island Flep Onarımı
- ❖ İki seansta onarım
- ❖ Flep Onarımı

2.2.6.1 Hipospadias Cerrahisinde Tarihçe

Geçmişte hipospadiasın cerrahisiyle alakalı ilk belgeler M.S. birinci ve ikinci yüzyıllarda İskenderiye bölgesinden Heliodorus ile Antyllus'a kadar dayanır. Bu iki cerrah hipospadias vakalarını üretral meanın distal kısmında olan penisi amputasyon yaparak tedavi etmişlerdir. 963-1013 seneleri civarında arap asıllı cerrah Cordoba Albucasis yenidoğanda imperfore üretra tedavisinde cerrahi neşteri denemiştir, üretral daralmaya engel olmak için sert kurşun bir çubukla uygulamış ve miksiyon yapılabilmesi için intermittan olarak çıkartmıştır [73], [74].

Osmanlı dönemi cerrahi Sabuncuoğlu onbeşinci yüzyılda meatus stenozunda “mibza” ismini koyduğu uzun ve aynı zamanda keskinlik oranı yüksek olan bıçağı cerrahi işlemde kullanmıştır.

Albucasis'ten değişik kanallı bir çubuk üretraya uygulanmıştır, bu sayede her miksiyonda çubuğun tekrardan dıőarı alınmasına ihtiyaç duyulmamıştır. Sabuncuoęlunun en mühim el yazmalarında meanın konumu ve hipospadiasın detaylı klasifikasyonu tarif edilmiştir [8].

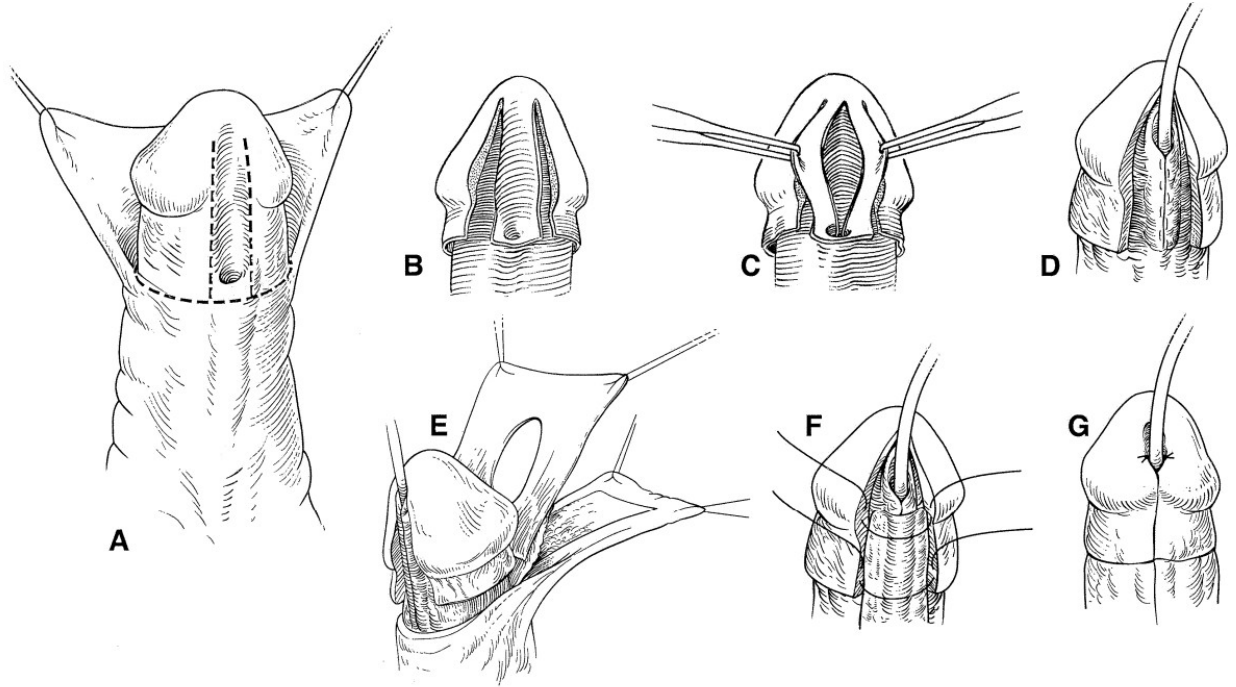
1842 yılında Mettauer isimli cerrah penil kurvatür onarımında çoklu cilt altı insizyonlarla penil serbestlemeyi tavsiye ederken, Bouisson kurvatürün keskinliğinin maksimuma ulaştığı ve açıldığı noktada transvers insizyonu önerenmiştir. Skrotumdaki deriyi üretral flepte kullanan ilk cerrahdır. Thiersch 1869 yılında epispadias onarımında bölgesel cilt flepleri kullanımını anlatmış ve akabinde hipospadias cerrahisinde bu methodu uygulamıştır. İlaveten penisin ventral bölgesini yeniden inşaada prepisyumdan düğme deliği flebi tekniğini anlatmıştır [75].

Duplay 1874'te kordi deformitesi ilaveten mevcut penoskrotal hipospadias olgularında Bouisson'un tarif ettiği yöntemi kullanmıştır. Kordinin ventral taraftan yatay kesi ile serbestleştirilmesi ve üretral plate'in transeksiyonundan meydana gelen in situ penis derisi yöntemiyle iki seanta onarım methodunu bildirmiştir [8]. 1913 yılında Edmunds tarihte ilk defa kordi serbestleştirilmesi esnasında prepisyum derisi transferini yapmış ve bu ventral deri akabinde Duplay üretroplastisinde kullanılmıştır [8], [76].

1923'te Ombredanne isimli cerrah ventral deri flebi yöntemini açıklamış ardından Matheieu tarafından popülerize olan flip-flep yönteminin öncülüdür. Nove-Josserand on dokuz ve yirincinci yüzyıllarda yıllarında greft kullanımında önyak olmuştur [8], [77], [78].

1932'de önceden Ombredanne isimli cerrahın tanımladığı ventral flep tekniğini Mathieu üzerinde bir takım değişiklikler yaparak meatal tabanlı flep yardımıyla distal hipospadias onarımına yönelik tek seanslı yöntemini bildirmiştir [8], [77], [78].

Glanüler ile subcoronal hipospadias hastalarına 1981 yılında Duckett meatustan ilerletme ve glanüloplasti (MAGPI) yöntemini ortaya koymuştur. Bu tanımlanan tek seanslı teknikler ve üretral uzunluğun artırılması tekniği bugün hipospadiasın en ağır olanlarının dahi yüksek başarı oranı ile tedavi edilebilmesine olanak vermiştir. 1994 yılında ise Snodgrass isimli cerrah çok az derecede kordi olması durumunda bile distal tip hipospadias onarımında günümüzde en revaçta tekniklerden bir tanesi olan TIPU yöntemini bildirmiştir [8], [79], [80].



Şekil 10. Distal hipospadias onarımı Snodgrass tarafından tanımlanan için TIPU tekniği. (A) horizontal hat, penisi deglove etmek için yapılacak olan kesiyi ifade eder. Dikey çizgiler, üretral plağın yan kenarları boyunca kesileri gösterir. (B) Glans kenarları mobilizasyonu. (C) Üretral plate'in insizyonlarla genişletilmesi (D) Üretral plate, glansın orta seviyesinden başlayarak iki katmanlı bir subepitelyal emilebilir sütür ile tübularize edilir. (E) Dorsal prepisyum ve penil şafttan elde edilen Dartos pedikül flebi glans başından geçirilir ve tüm neoüretrayı kaplayacak şekilde ventral olarak yer değiştirir. (F) Glanüloplasti, glans yan hatlarının koronaya yaklaşmasıyla başlar. Mukozal yaka da orta hatta subepitelyal şekilde sütürize edilir. (G) Meatus, saat 5 ve 7 pozisyonlarında glansa dikilir. Subepitelyal sütürlarla cilt kapatılması tamamlanır [81].

2.2.6.2 Hipospadiasta Cerrahi Tedavi Zamanı

Hipospadias cerrahisi için zamanlama yapılırken defektin tipi, kordi mevcudiyeti, penil uzunluk, penil dorsum yapısı ayrıca ventralindeki derinin uzunluk miktarı ameliyatın ne zaman yapılması gerektiğinin kararı verilmesinde en mühim faktörlerdendir. Ağır düzeyde kordi bulunması, flep ihtiyacı olan hastalara 12-24. aylar arasında ameliyat yapılmalıdır. Genel anlamıyla bütün hipospadias hastaları 6 - 24 ay arasında opere olmalıdırlar [82],[83]. Eğer fistül oluşursa bu komplikasyonun tamiri ilk operasyondan en erken altı ay geçtikten sonra gerçekleştirilmelidir [56].

Yara yerinin kolaylıkla temizliğinin mümkün olması, operasyon sonrası yara yeri bakımına izin vermesi, anksiyetede azalma, kateterin daha erken alınabilmesi erken cerrahinin avantajlarındandır.

Mikropenis varsa ve cerrahi açıdan yeterli prepusyal doku olmaması durumunda operasyon öncesi dört hafta topikal formda testosteron verilmesi yararlı sağlayabilmektedir[56],[79].

2.2.6.3 Cerrahi Tedavi

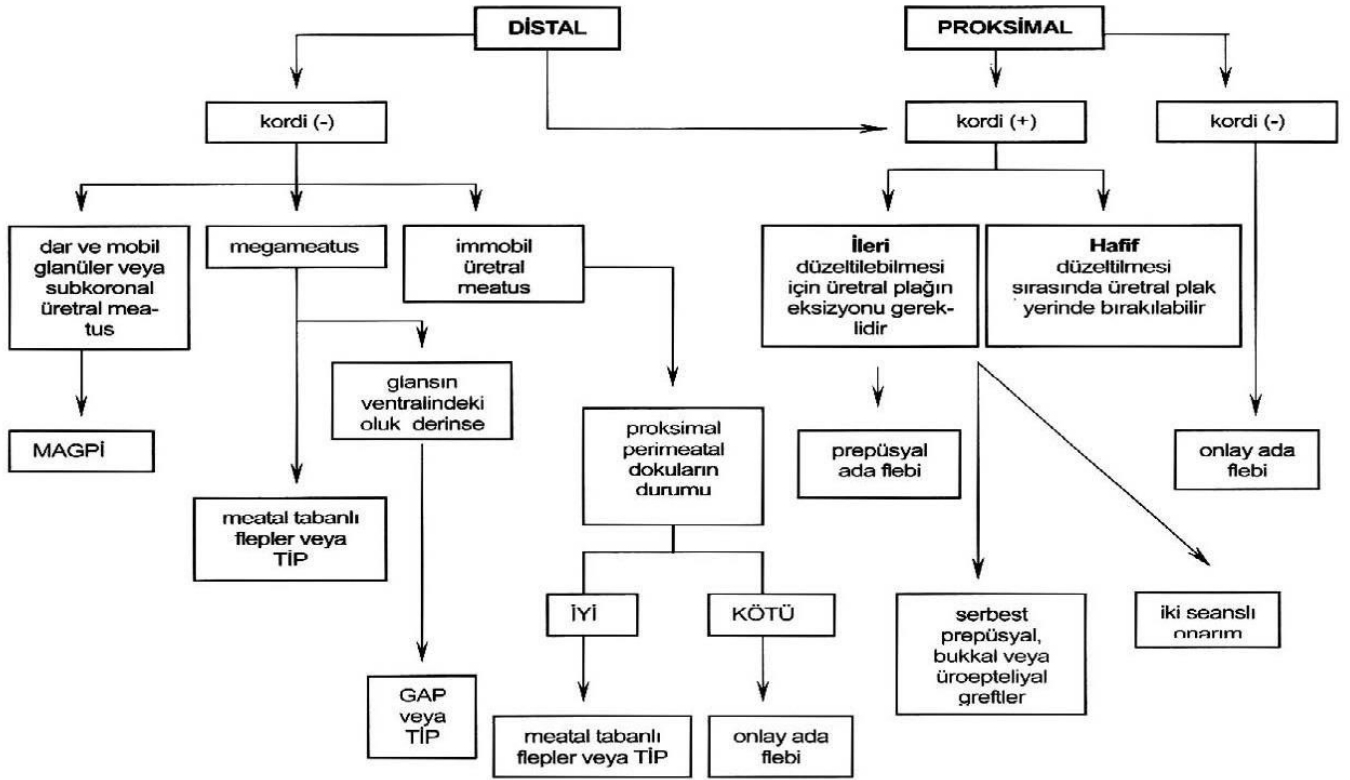
Hipospadiasa yönelik iki yüz elliden fazla teknik bildirilmiştir. Bu durum yüzlerce yöntemle rağmen muazzam ya da standartları olan bir cerrahi yöntemin olmadığını bize ifade etmektedir[10],[84],[85],[86]. Buna rağmen büyük bir hasta popülasyonunda uyumlu ve başarı oranları yüksek ameliyatlara gerçekleştirilebilmektedir. Tüm bunlara rağmen küçük bir grup hastada operasyonlar başarısızlıkla veya yetersiz sonuçlanabilmektedir. Bu vakalar rekürren ameliyatlara sebebiyle yalnız meydana gelen skatelize dokularla değil, işeme problemleri (ayakta işeyememe, dizüri vb.) ile dıştan bakıda kötü kozmetik problemlerle de karşılaşmaktadırlar. Bu vakalar, normal koitus yapamamakta ve normal duygusal ilişkiler sağlayamamaktadırlar [87],[88],[89].

Hipospadiası başarıyla opere etmek için cerrahide beş temel aşama vardır[2]:

1. Ortoplasti (penisin düzgün, dik olması)
2. Meatoplasti ile Glanuloplasti
3. Üretroplastisi
4. Skrotoplastisi
5. Cildin kapatılması

Bu cerrahide amaç, hastanın ayakta miksiyon gerçekleştirebilmesi için meanın düzgün konuma getirilmesi, yeterli genişlikte neoüretre, düzgün duran penis ve minimal komplikasyon ile vakayı tedavi etmektir[83]. Bu cerrahiyle ilgilenen, bu operasyonları yapan cerrah, sadece tek bir tekniğe bağlı kalmamalıdır. Temel taşı olarak kabul edilen belli birtakım tamir tekniklerine hakimiyeti yüksek olması gerekmektedir. Doktor, vakada kordi mevcudiyeti, mea konumu ve genişliği, prepisyumun durumu, ventral deri kalınlık düzeyi ve periüretal spongiöz cisim durumu gibi faktörlerden faydalanarak, ameliyat öncesinde veya ameliyat esnasında nasıl bir yol izleyeceğini belirlemelidir. Hipospadias ameliyatında birçok teknik raporlanmıştır. Tekniklerden tüm vakalara uygun olan biri yoktur. Distal tipte defekti olan hastalarda en yaygın şekilde kullanılmış olan teknikler; MAGPI, Mathieu ve TIPU 'dur (Şekil 11) [90].

İki aşamalı operasyon adı verilen tekniklere perineal ve penoskrotal tipte hipospadias vakalarında ihtiyaç duyulabilmektedir[64]. Öte yandan ağır tipte hipospadias ve kordi durumlarında kordinin bütünüyle çıkarılması önemlidir. Prepusyal dokuya onarımda ve üretroplastisi esnasında ihtiyaç duyulabileceğinden sünnet bu hastalarda kontrendikedir[64].



Şekil 11. Hipospadias tedavisinde algoritma [91].

Holland ve ark. [92], HOSE(hypospadias objective scoring evaluation-hipospadiasta objektif değerlendirme skorlaması) adını verdikleri skorlama sisteminde(Şekil 12), beş temel değişken üzerinde(meal lokalizasyonu, şekli, ereksiyonda penil açılma durumu, fistül durumu) 5'ten 16'ya kadar olan skala geliştirmişlerdir. Skor ne kadar düşük ise potansiyel cerrahi sonuçların o kadar kötü olacağını ön görmüşlerdir. Bu skorlamanın hipospadias cerrahisinin sonuçlarını değerlendirmek için güvenilir ve objektif bir araç olabileceğini, hem kozmetik hem de fonksiyonel sonuçları dikkate alarak kapsamlı bir değerlendirme sağladığını, HOSE skorlamasının cerrahi sonuçların değerlendirilmesinin standardize edilmesine ve klinik karar vermeye yardımcı olabileceğini savunmuşlardır.

HOSE - Hypospadias Objective Scoring Evaluation

Assessor:

Patient:

Date:

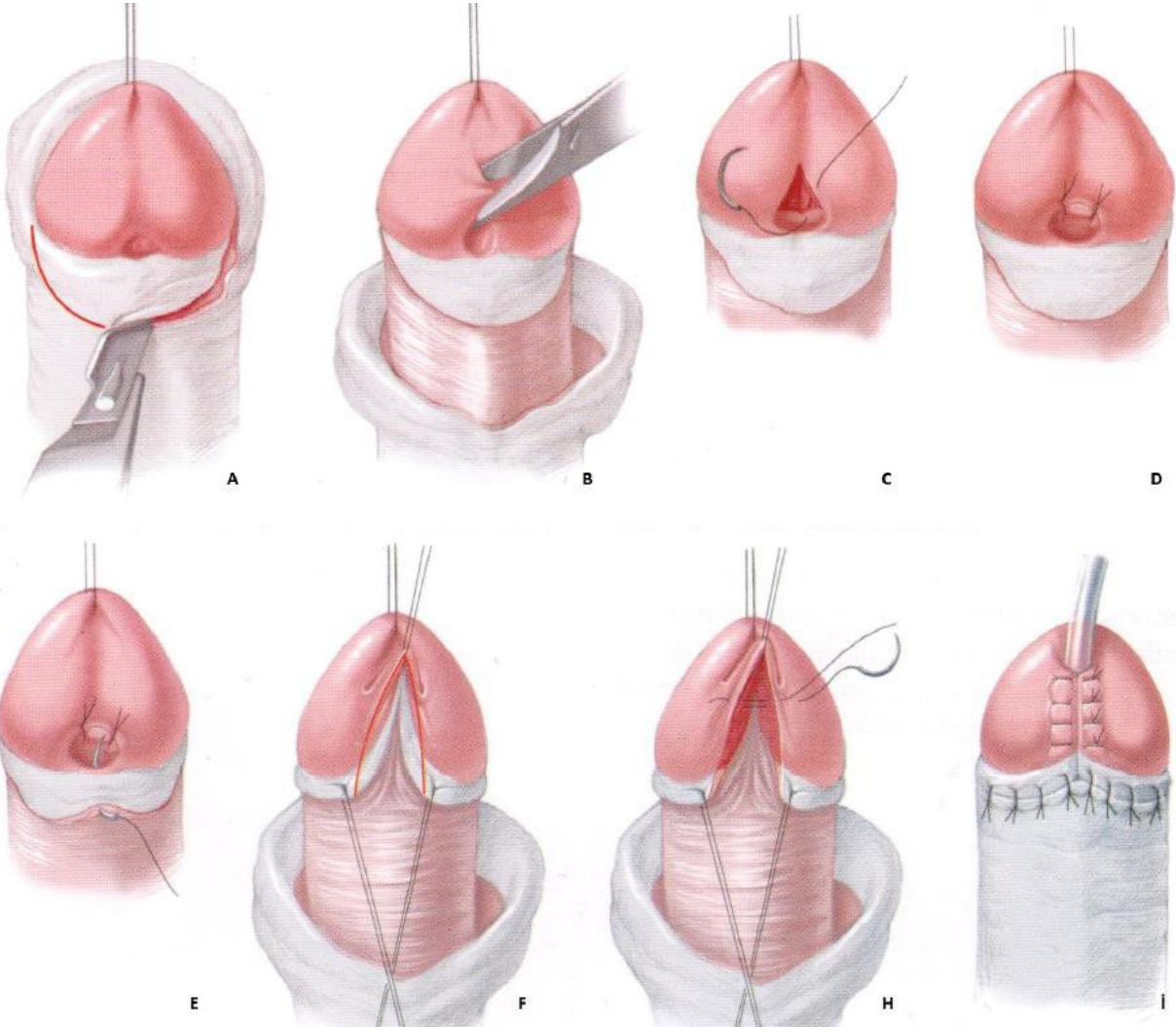
Variable	Score	Diagram
1. Meatal location		
Distal glanular	4	
Proximal glanular	3	
Coronal	2	
Penile shaft	1	
2. Meatal Shape		
Vertical slit	2	
Circular	1	
3. Urinary Stream		
Single stream	2	
Spray	1	
4. Erection		
Straight	4	
Mild angulation (< 10°)	3	
Moderate angulation (> 10° but < 45°)	2	
Severe angulation (> 45°)	1	
5. Fistula		
None	4	
Single - subcoronal or more distal	3	
Single - proximal	2	
Multiple or complex	1	

Total

Şekil 12. HOSE Skoruması[92]

2.2.6.4 Meatal Advancement And Glanuloplasty (MAGPI) Yöntemi

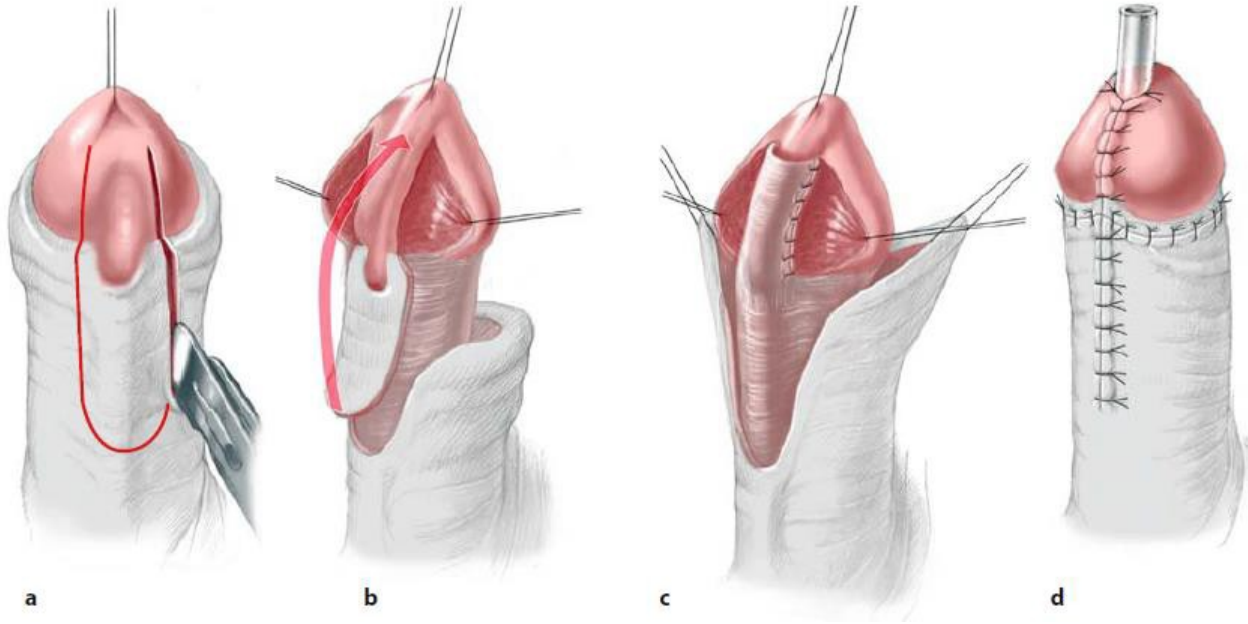
Duckett isimli cerrah bu yöntemi 1981 yılında tanımlamıştır. Bu yöntem glanüler ve subcoronal hipospadias vakalarında kullanılmıştır. Bazı serilerde başarıyla tercih edilmişse de başarıya ulaşmadığını bildiren hatırı sayılır miktarda seriler vardır [93],[94]. Vakaların başarısızlığında yöntemden ziyade hastaların doğru şekilde belirlenmemesinin olduğu ifade edilmiştir. MAGPI yöntemiyle glanüler hipospadias hastalarında yüzgüldürücü neticeler sağlanmıştır.



Şekil 13. MAGPI Yöntemi. A. Sirkumferensiyel subkoronal hat insize edilir. B. Meatusla glanüler oluk arasındaki köprü dikey olarak insize edilerek açılır. C.D. Dikey kesi yatay hatta sütüre edilir (heineke-mikulicz tekniği). E. Prepisyumun subdartosuna ektopik eksternal meadan 5 mm proksimali tarafa sirkumsizyonal insizyon gerçekleştirilir. (F, H) Meanın üst kısmına derin glanüler sulkusa dikey bir insizyon gerçekleştirilir, üretral ventral bölüm askı süturuyla üste asılarak akabinde meydana getirilen vertikal insizyon transvers vaziyette dikilir. Glans kenarları düzeltilerek mid hatta derin dikişlerle süturasyon yapılarak akabinde sünneti yapılır. İ. Glanüloplasti ve prepisyumun düzeltilmesi bitirilerek sonlandırılır [95].

2.2.6.5 Mathieu (Parameatal Based Flap Repair) Yöntemi

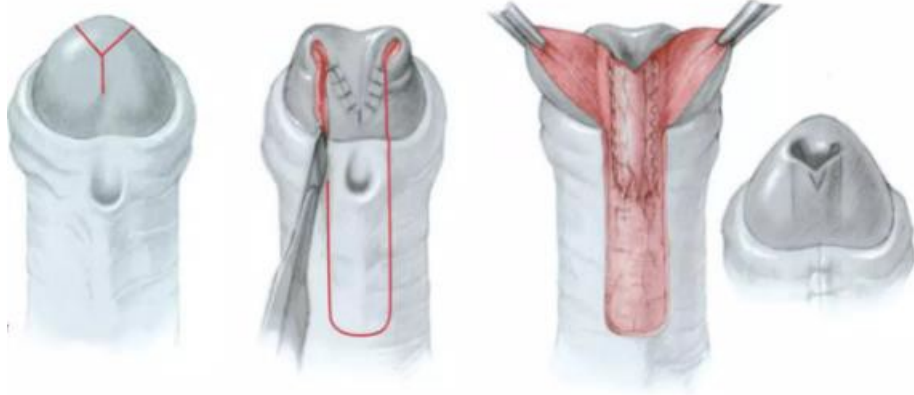
Distal tipte hastalarda tek seanslık tamir için 1932’de Mathieu bu yöntemi bildirmiştir. Perimeatal taban üzerine flebin tercih edildiği bir tekniktir (Şekil 14) [85]. Meanın, penil gövdeden distal 1/3’ünde konumlandığı ayrıca kordi olmayan vakalarında kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte mühim olan bir nokta da mea proksimalinde konumlanan fleb amacıyla kullanılacak derinin sağlıklı olmasıdır.



Şekil 14. Mathieu Yöntemi. A. Mea glansın ucuna olan mesafesi derecesinde proksimal tarafta deri flebi çizilir ve insizyon yapılır. B. Flep havaya kaldırılır. C. Flep her 2 taraftan üretral plağın yanlarına dikilerek üretral tubulus meydana getirilir. D. Glanüloplasti yapılarak penis derisi karşılıklı dikilir [95].

2.2.6.6 Mathieu and Incision Sutured (MAVIS) Yöntemi

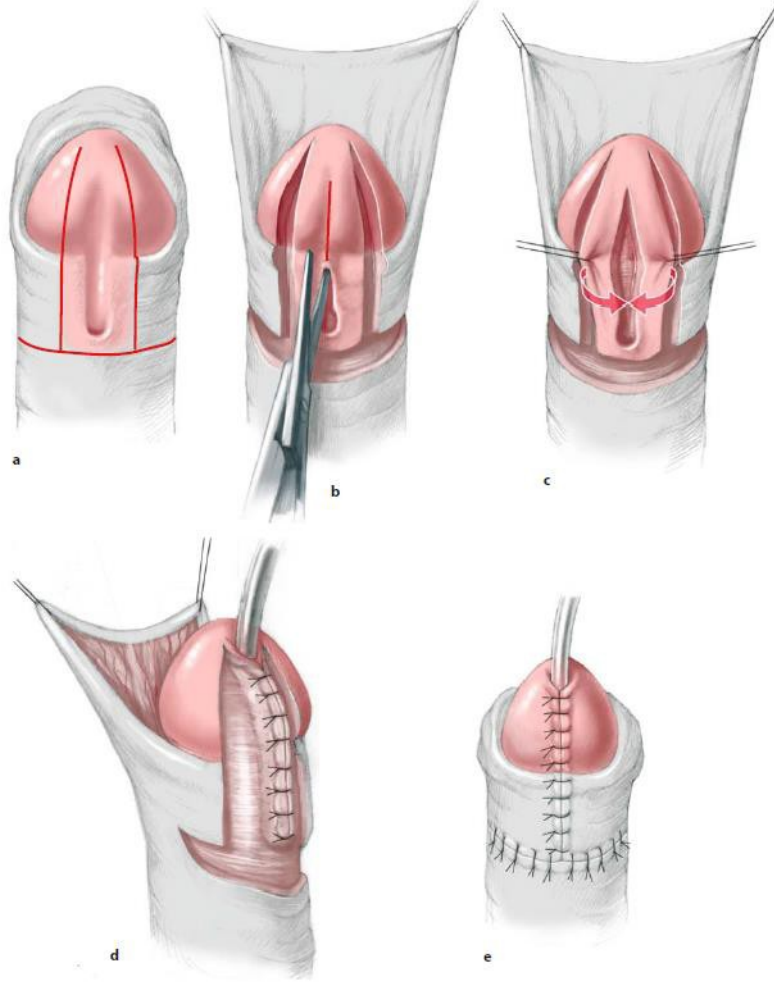
Yukarıda tanımlanan Mathieu tekniğinde meanın yatay ekseninde yuvarlak biçimlenmesi ve amaçlanan kozmetik neticelerin elde edilememesi sebebiyle 2000’de Body ve Samuel tarafından, bu teknik değişime uğratarak parameatal tabanlı flebin ucu ‘V’ biçiminde çıkarılmıştır [96]. Bu durumda daha tabii görünümde mea oluşturulması prensibine dayanır (Şekil 15).



Şekil 15. MAVIS Yöntemi[96]

2.2.6.7 Tubularized Incised Plate Urethroplasty (TIPU) Yöntemi

TIPU, 1994 senesinde Snodgrass isimli cerrah tarafından geliştirilmiş olup bu yöntem esasında Thiersch-Duplay tekniğinin modifiye edilmiş bir versiyonudur[84]. Bu teknikte orta hat insizyonu sayesinde belirli standartlara bağlı kalınma zorunluluğu bulunmamaktadır, bu sayede distal ve proksimal fark etmeksizin vakalarda tercih edilebilmektedir. Üretral plak, ektopik durumdaki meadan glanüler hattın sonuna kadar en orta hattan kesilir ve 8F kateter çevresinde tübularizasyon tamamlanır. Üretral duvarın arka kısmında meydana getirilen bu dokudan yoksun yer ardından üroepitelial doku ile kaplanır [84],[81].



Şekil 16. TIPU Yöntemi. Üretral plak dış meanın proksimal tarafından sonunda glans bitişine dek paralel vaziyette işaretlenip ardından insizyon yapılır(a). Üretral plağa dorsal planda insizyon yapılarak derinleştirilir (b). Üretral plağın yara dudakları serbestleştirilir ve akabinde tübularizasyon yapılır(c, d). Glanüloplasti yapılır, cilt karşılıklı olarak primer suturezasyonla kapatılarak işleme son verilir (e) [95]

2.2.7 Postoperatif Komplikasyonlar

Ameliyatın ardından komplikasyonlara engel olabilmek için cerrahi işlemten evvel vakanın dikkatle değerlendirmeye alınması, hastaya en uyumlu ameliyat yönteminin belirlenmesi, takibinde ve tedavisinde özen ve azami dikkat gerektirir. Ancak bu kadar tekniğe ve dikkate rağmen bir çok

komplikasyon gelişmektedir. Hipospadias cerrahisine sekonder meydana gelen komplikasyonlar erken komplikasyonlar ve geç dönemde karşılaşılan komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır.

Postoperatif ilk yedi ila on günde karşılaşılan komplikasyonlar erken döneme ait (akut) gelişen komplikasyonlardır [97],[98],[99].

Erken komplikasyonlar; Kanama, yara yerinin açılması durumu, cilt enfeksiyonu, cilt nekrozu, flep veya greft nekrozu, ödem ve diğer sorunlar, kateter tıkanıklığı mesane kasılması, penil tümesans meydana gelmesi ve fistüldür.

İlk on günün ardından meydana gelen komplikasyonlar geç dönem komplikasyonlardır. Üretra darlığı, divertikül meydana gelmesi, fistül oluşumu(hem erken hem geç dönemde görülebilen komplikasyondur), mea darlığı, yalancı divertikül oluşumu, psikiyatrik problemler, kozmetik problemlerdir.

Unutulmamalıdır ki fistül oluşumu hem erken hem geç dönemde görülebilen bir komplikasyondur.

Ürokutanöz Fistül Oluşumu

Hipospadias ameliyatlarından sonra en sıklıkla görülen komplikasyondur. Ameliyat başarısı fistülün gelişip gelişmemesiyle ilişkilidir [79]. Tanımlanan yeni teknikler, sütür materyallerindeki ilerlemeler ile biriken tecrübe, bilgilendirme ve beceri sayesinde fistülün bu hastalarda rastlanma oranlarında önceki senelere kıyasla hatırı sayılır miktarda azalma görülmüştür. Özellikle koronal bölgede, değişen boyutlarda bir yahut daha çok miktarda görülebilirler. Üretroplasti uygulanan yerin mesafesi arttıkça fistül görülme ihtimali artar. Bu sebepten proksimal vakalarda fistül meydana gelme olasılığı distale kıyasla yüksektir [100], [101].

Etiyolojisi net bir biçimde aydınlatılamamıştır. Kanlanma bozukluklarının hem flebi hem de grefti etkilemesi, yeni oluşturulan üretranın basıya uğraması, insizyon dikiş hattının ve penis derisi kısmında düzgün kanlanan sağlıklı yapıların bulunmaması, iltihap, operasyon esnasında dokulara gereken dikkatin ve önemin verilmemesi ve hassas davranılmaması etiyojide nedenler arasındadır. Geç meydana gelen fistüllerde distal kısımda bir stenozun bulunması fistül meydana gelmesini elbette destekler. Fistül oluşursa kateter takıp bu defektin kendiliğinden iyileşmesini beklemek anlamsızdır. Erken zamanda ortaya çıkan fistül durumunda ise re-do işlemle fistülün onarımı ilk operasyondan altı-on iki ay sonra gerçekleştirilmelidir. Erkenden gerçekleştirilecek her prosedür, enflamasyonun artışı ile problemi daha da kötü hale getirmesi nedeniyle tavsiye edilmemektedir [102], [103].

Kanama ve Hematom

Kanama genellikle operasyon esnasında glanüler mobilizasyon, deglovasyon, üretral serbestleştirme esnasında rastlanır. Korpus cavernosum ve spongiöz cisim yaralanmaları dışında ciddi kanamalar görülmez. Distal vakalarda ise proksimaldekilere göre az sıklıkla kanamalara rastlanır. Operasyon esnasında bipolar koterle dikkatli ve noktasal hemostaz uygulaması

hemorajiyi minimuma düşürür. Aralıklı ve titiz bir biçimde uygulanan baskılı pansuman da kanamayı durdurmada faydalı bir işlemdir [98], [99], [102].

Kanamaya bağlı flep ile greft vaskülarizasyonunda etkilenme, infeksiyon ve operasyonun başarısız olmasıyla karşılaşılabılır. Önemli safhada olan kanamalar boşaltılmalıdır ancak ufak boyutta kanamalar baskılı pansuman uygulanarak konservatif izlenmelidirler [98], [99], [102].

Ödem

Rastlanma sıklığı distal vakalarda proksimale kıyasla daha seyrek. Özellikle postoperatif iki ila beşinci günler arasında rastlanır. Pansumanın kaldırılmasına istinaden ödem daha da artış gösterir. İlk iki gün istirahat, NSAİ ilaç tedavisi, ihtiyaç dışı müdahalelerden kaçınmak gibi önlemlerle ödem minimize edilebilir. Post operatif tedbirli baskılı pansuman ile bu durumun önüne geçilebilir [98], [99], [102].

Yara Yeri Enfeksiyonu Ve İskemi

İnsizyon bölgesinin iltihabıyla nadiren karşılaşılr. Distal vakalarda proksimale kıyasla seyrek rastlanmaktadır. Cerrahi esnasında asepsi antisepsi kurallarına özen gösterilmesi, dokulara ve özellikle greft ve fleplere nazik muamele edilmesi, preop antibiyoterapi ve ameliyatın ardından antibiyotikli pomadlarla yara bakımı yapılr gaita bulaşının önüne geçmek için ikili ara bez tercih edilmesi iltihap oluşumunu önleyecek mühim tedbirler arasında yer almaktadır [98],[99],[102],[104].

Enfeksiyon ekseriyetle derideki floradan köken alır. Sondalı vakalardaysa genellikle Klebsiella ve E. Coli enfeksiyon etkenidir. Preop antibiyoterapi ve postoperatif yedi gün antibiyoterapi enfeksiyonu hatrı sayılır oranda önler [101],[103],[105].

Enfeksiyon meydana gelirse nekrozlu alanlar debride edilmeli, subkütan biriken varsa boşaltılmalı, antibiyotikli krem ve sıvılarla bölgesel derinin etraflıca bakımı yapılmalıdır.

Cerrahiden sonra %7 sıklıkla nekroz bildirilmiştir. Vaskülarizasyon kısıtlılığı, kanama, kanlanmayı bozacak şekilde sıkılarak yapılmış pansuman nekroza sebebiyet verebilir. Greftler de iyi beslenemezse bu dokular da iskemi ve nekroza gidebilir. Bu durum hem enfeksiyona hem skatrizasyona ve kötü doku iyileşmesiyle fibrosize neden olabilir. Doğru insizyon, iyi yapılacak kanama kontrolü, uygun antibiyoterapi, normal sıklıkta yapılan pansuman iskemiye engel olabilir[101],[103],[105].

Üretral Divertikül

Tıkanıklık kaynaklı distaldeki greftin yatay uzunluğunun fazla ayarlanması üretrada balonlaşma (divertikül) meydana gelmesine neden olabilir. Sıklıkla prepisyumdan ada fleplerinden gerçekleştirilen üretrada olur. Popüler tekniklerin uygulandığı Mathieu veya Snodgrass gibi tekniklerle rastlanma derecesi %1'in altındadır. Tipik olarak postoperatif hasta miksiyon yaparken

penis ventral tarafında bir balonlaşma olur ve miksiyonun ardından penis ventraline bastırmakla meadan idrar damlamayı sürdürür. Bu durum bir süre sonra miksiyonu zorlaştırır. Çözümü distalde dar alan genişletilir ve ihtiyaç halinde üretral fazlalık çıkarılır [79].

Kordi Ve Şekil Bozukluğu, Mesane Spazmı

Kordi, ilk operasyonda onarılmalı, düzeltilmesi önem arz eden bir husustur. Cerrahide kordi çıkarılarak ardından artifisyel tümesans testi sonrası persistan kordi çok seyrek görülür[79]. Rekürren kordi durumu aşırı fibrotik doku ve gelişim bozukluğu kaynaklı olduğu belirtilmektedir [106].

Sonda kaynaklı mesane kasılması ve buna sekonder kateter veya stent etrafından miksiyon bazen mühim problemlere yol açabilir, hatta sonda alındıktan sonra uzun süreler miksiyon problemi olur ve vakada tekrar diversiyon yapılması ihtiyacı meydana gelebilir. Bu sebepleri önlemek için vakaya oksibutinin yahut diazepam başlanmasından fayda görülebilir.

Üretral Striktür (Darlık)

Cerrahide fistülün ardından en yaygın rastlanan komplikasyon uretra darlığı veya meatus stenozudur (%0-31). Üretra darlığı, postoperatif aylar sonra genellikle 12 ay sonrasında ortaya çıkar. Neo üretranın herhangi bir noktasından olabileceği gibi ekseriyetle dış meatal bölge ve proksimal birleşim bölgesinde oluşur. Üretra darlığı gelişimi proksimal olgularda daha yüksek oranda görülmektedir [107]. Proksimal hipospadias cerrahisi üretra stenozlarında, öncelikli çözümü genişletme ve internal üretrotomi tercih edilir. Fakat olguların büyük bir kısmında açık üretroplasti لازم olmaktadır [108]. Açık ameliyat sonrasında bile sekonder stenozlara rastlanabilmektedir [109].

İşeme sırasında zorlanma, miksiyonda kalibrasyon azalması, ağrılı işeme ve rekürren üriner sistem enfeksiyonları darlık bulgularıdır. Retrograd üretrogram, sistoskopi, rezidüel hacim kontrolü ve üroflovetriyle darlıklar detaylı incelenir. Mea darlığı çözümünde önce dilatasyon sonra internal ihtiyaç halinde yapılmalıdır. Proksimal stenozlarda genişletme, darlık segmentinin çıkarılması, yanıtız olgulardaysa reanastomoz tedavi opsiyonlarındandır [10],[82],[108].

2.3 YARA İYİLEŞMESİ

Yara, herhangi bir etkenin fiziksel bir zarar meydana getirmesiyle vücutta normal bütünlüğün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi aşamaları; inflamasyon, proliferasyon, maturasyon olarak 3 temel aşamadan ibarettir. Yara iyileşmesinin ilk safhası inflamasyondur. 7 gün sürer. Bu aşamada kanama kontrolü sağlanır, diğer dokular uzaklaştırılır ve iltihabın önüne geçilir. Sonrasında ilk iki gün içerisinde nötrofilleri takiben 2 ile 4.gün arasında makrofajlar skarda öncül vaziyete gelir. Makrofajların yara üzerinde iken yaradaki gerilme kuvveti minimal seviyededir. Nekrotik yapılar fagositoza uğramaya başlar. Bundan dolayı iyileşmekte olan skarda ilk evrede açılma ve ayrılma görülürken, fistül meydana gelmesi ise en fazla 3-5. günlerde görülür [101],[110]. Proliferasyon aşaması dört ila yirmi birinci günlerde olur. Bu fazda baskın hücresel yapılar fibroblastlardır. Bu

yapılar kollajen sentezini sağlarlar . Dört ve beşinci günlerde yarada meydana gelen gerilme kuvvetini yükseltmeye başlarlar. 3. haftada maksimum düzeye ulaşan durum kollajen üretimidir [110].

Matürasyon fazı, yara iyileşmesinde en uzun süren evredir. 21 gün ila 1 seneye kadar uzayabilir. Kollajen liflerin birbirlerinin içerisine attıkları çağraz lifler artar ve yara sağlam hale gelir. Skarın gerim kuvveti yükselir. Miyofibroblastlar yara kontraksiyonunu gerçekleştirirler[101],[110].

2.3.1 Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal ve Sistemik Faktörler

Lokal Faktörler

- Dokudaki Kan Akımı (Doku Oksijenizasyonu): Yara iyileşmesindeki en mühim faktör doku oksijenizasyonudur. Vaskülarizasyonu iyi olan, oksijenizasyon sorunu bulunmayan yaralarda iyileşme daha hızlı olur. Vaskülarite açısından zayıf olan tendon ile kartilajlarda yara iyileşmesi çok uzun sürer [111].
- Yarada hematom ve seroma gelişimi: Yaranın dudaklarında meydana gelen ayrılmayı artırır, mikroorganizmaların çoğalmasına zemin hazırlar. Bu sebeplerden kaynaklı yaraların iyileşmesini olumsuz etkiler[111].
- Enfeksiyon
- Fazla Sıkı Pansuman Uygulaması: Skar dokusunun vaskülarizasyonunu ve oksijenizasyonunu olumsuz etkileyecek biçimde baskılı pansuman uygulaması yaranın matürasyonunu bozar. [111]
- Cerrahi Yöntem: Aşırı sutureasyon, dikiş atılırken aşırı sıkılması, gereğinden fazla dikiş gerginliği, batın fasya defektlerinin onarımında kollajenaz hareketin yoğunlaştığı bölgelere dikiş atılması durumları bu durumlara dahildir. Bu durum yaraların matürasyonunu geciktirirken ayrıca kötü yara iyileşmesine ve nedbe artışına sebep olacaktır. [112]
- Yabancı Cisimler
- Ölü Dokular
- Bölgesel Steroid Uygulaması
- Cilt Ödemi
- Radyoterapi: Radyoterapi, endotelyumun yaralanması (oblitere tipte endarterite sebep olur), dokuda atrofi gelişimini meydana getirerek, yoğun fibrozise neden olmasının yanında, hücre bölünmesini bozar ve yara iyileşmesini yavaşlatır. Radyoterapiye maruz kalmış bölgelerde yaranın iyileşmesinin eskisi gibi gerçekleşebilmesi için ihtiyaç duyulan gizli periyot altı ay ila 1 senedir[113].

Sistemik Faktörler

- Yaş: Yetmiş yaşının üzerinde olan hastalarda yaranın iyileşmesi giderek bozulur. Sebep olarak non-kollajen hücre dışı matriks proteinlerin yapımının düşmesi ve komorbiditelerin yüksek oranda eşlik etmesidir. Ameliyat sonrası evisserasyon ve insizyonel herniye de yüksek oranda rastlanır[113].
- Anemi
- Nutrisyon durumu: Bilhassa büyük cerrahi enstrümantasyonlarda vücutta yapım artacağından dolayı yaraların sağlıklı bir şekilde düzelmesi hususunda beslenme çok önemlidir. Preoperatif son altı ayda beden ağırlığında yüzde on beş ila yirmi beş azalma doku iyileşmesini önemli derecede olumsuz etkiler. Hipoalbüminemi (Albumin düzeyinin <3gr/dl'nin altında olması) varlığı yarada ayrılma ihtimalini yükseltir. Kollajen sentezinde rolü bilinen askorbik asit yoksunluğu doku iyileşmesini ve yaranın kontrakte olarak sıkışmasını negatif yönde etkiler. Ameliyat sonrası olması gereken düzeyde yara matürasyonu için gereken askorbik asit ihtiyacı günde 1 gramdır. Magnezyum, bakır ve çinko elementlerinin eksikliğinde ise yaranın epitelizasyonu bozulur. Kronik ve iyileşmeyen skarlar meydana gelir [113],[114].
- Steroidler: Ameliyat sonrası steroid alınması yaraların iyileşmesini negatif yönde değiştirir. Sebepleri arasında enflamasyon yanıtı yolağını kötü yönde etkilemeleri, kollajen maddelerin yıkımını artırmaları, enfeksiyona doğal direnci durdurmaları ayrıca epitelizasyon aşamasını duraksatmalarıdır.
- Sitotoksik ilaçlar: Özellikle metotreksat, nitrojen mustard deriveleri, siklofosamid, 5-florourasil, fibroblastların artışı baskırlar, kollajen sentezlenmesini bozarlar ve yaraların olgunlaşmasına negatif yönde etkide bulunurlar [113],[114].
- Sepsis
- Diabetes mellitus(DM): Diyabetik insanlarda yaralar halihazırda kötü biçimde iyileşir. İrregüle diyabet durumunda enflamasyon, yeni damar oluşumu ve kollajenlerin üretimi kötü etkilenir. Diyabetin anjiyopatik ve nöropatik etkileri sebebiyle yaranın vaskülarizasyonunu ve kan dolaşımını bozar [113].
- Üremi: Kollojen sentezini bozar
- Ağrı: Ameliyat sonrası ciddi ağrının mevcudiyeti sistemik adrenalın ile noradrenalin salınımına sebep olur. Bu da vazokonstrüksiyona sebep olur ve skar bölgesinin kanlanmasında negatif etkiye sebep olur [113],[114].
- Konnektif doku yapımı anomalilerine sebep olan sendromlardan; Epidermolizis Bülloza , Marfan Sendromu, Ehler Danlos Sendromu, osteogenezis imperfekta da yara iyileşmesini olumsuz etkiler [113],[114].

2.3.2 Hipospadias Ameliyatında Yara Bakımı ve Pansuman

Olması gereken pansuman materyali hastaya basitçe uygulanmalı aynı zamanda kolaylıkla çıkarılması gerekmektedir. Aynı zamanda glansın vaskülarizasyonunun gözlemlenebildiği, yara iyileşmesine fayda edecek şekilde ancak aynı zamanda hastada huzursuzluğa yol açmayan bir vaziyette ideal şekilde olmalıdır. Araştırmalar ile postoperatif dönemde pansuman safhasında baskılı pansuman uygulamasının vaskülarizasyonda olumsuz etkilenmelere, flepte ve neticede cilt vaskülarizasyonunda azalmaya sekonder doku nekrozuna sebep olabileceği ortaya konmuştur. Aşırı gevşek pansumanın ise ödem, enfeksiyon ve hematoma ile neticelendiği bildirilmiştir [114]. Açık yara kapalıya oranla kurduğundan iltihaplanma ihtimali düşer ve hava sirkülasyonu sayesinde yarada kabuk meydana gelmesi daha tez ve kuvvetli meydana gelir. Temiz yaradan etrafa ekstravaze olan sarımtırak renkte, seröz vasıfta mayi ise lenf dolaşımına aittir. Yaradan uzaklaştırılması ihtiyacı bulunmamaktadır. Pansumanlarda esas hedef, yarada enfeksiyona sebebiyet vermeden iyileşmesini gerçekleştirmektir. Kirli yaralarda bile reenfeksiyona sebep olmamak önceki cümlede belirtildiği kadar ehemmiyetlidir. Yaraların takibinde ölü ve canlı dokuların identifikasyonu öneme haizdir.

Yaranın bakımı yapıldıktan sonra pansuman mutlaka steril malzemeyle yapılmalıdır. Bahsi geçen malzemeler steril gazlı bezdir. Pamuk yapışma riski nedeniyle yalnızca dokuya direkt uygulanmamalıdır. Pansumanda faydalanılan materyalin dokuya yapışma ve enfekte olma özelliği minimal olmalıdır. Malzemelerin emici yapıda olması gerekmektedir. Günümüzde steril örtülerin ve kolay yapışıp çözülebilen tek kullanımlık malzemelerin kullanımı giderek artmaktadır[115].

2.4 ÜRETRA İYİLEŞMESİNE ETKİLİ AJANLAR

2.4.1 Dexpanthenol ve Üretral Yara İyileşmesi

B kompleks vitaminlerinin (B5 vitamini) bir üyesi olan pantotenik asit, 1931'de Roger J. Williams'ın mikrobiyal büyüme faktörleri üzerine yaptığı çalışmalar sırasında keşfedilmiştir [116],[117]. 1934'te pantotenik asidin mayadaki hücre çoğalması üzerinde derin bir uyarıcı etkiye sahip olduğunun gösterilmesi ilk topikal dexpanthenol preparatının geliştirilmesini sağlamıştır[117, 118]. Dexpanthenol, pantotenik asidin alkol formudur ve vücutta pantotenik aside dönüşür. Pantotenik asit koenzim A yapısına katkıda bulunan, granüositlerden miyeloperoksidaz sekresyonunu azaltarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyen, mitotik aktiviteyi arttırarak antiinflamatuvar etki gösteren bir moleküldür [3], [117]. Koenzim A, ciltte bulunan stratum corneum lipid tabakaları için önemli olan yağ asitleri ve sfingolipidlerin sentezini katalize eder [119], [120]. Topikal dexpanthenolün, bariyer iyileştirici özelliklere sahip bir nemlendirici gibi davrandığı gösterilmiştir; ayrıca yara iyileştirici etkiler de gösterir [120], [121]. Bu nedenle kullanımının cilt nemlendiricisi, cilt bariyeri yenileyici olarak ve yara iyileşmesini kolaylaştırıcı olarak iki ana yönü izlenmiştir. Bu molekülün cilt bakımına ve/veya yara iyileşmesine ihtiyaç duyan denekler için ikili bir etki sağladığı sonucuna varılabileceği çalışmalarda belirtilmiştir [121], [122], [123].

Dexpanthenolün topikal olarak uygulandığında cilt hidrasyonunu iyileştirmesinin, dexpanthenolün higroskopik özellikleri ve nemin tutulmasını destekleme kapasitesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [121], [124]. Nemlendirici etkisinin, epidermal bariyeri yeniden oluşturma kapasitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [125]. Eksize edilmiş domuz derisi ile yakın zamanda yapılan bir deneysel çalışma, dexpanthenolün, stratum korneumun çeşitli lipid ve protein segmentlerinin moleküler hareketliliğini arttırdığını ve böylece susuz koşullarda da nemli bir derinin özelliklerini oluşturduğunu göstermiştir. Spesifik olarak dekspantenolün, hücre dışı lamellerin lipid segmentleri ve stratum corneum'daki korneositlerdeki protein kalıntıları ile etkileşime girdiği ve böylece moleküler akışkanlığı korumasının yanında ayrıca azalan hidrasyonu telafi ettiği gösterilmiştir [126].

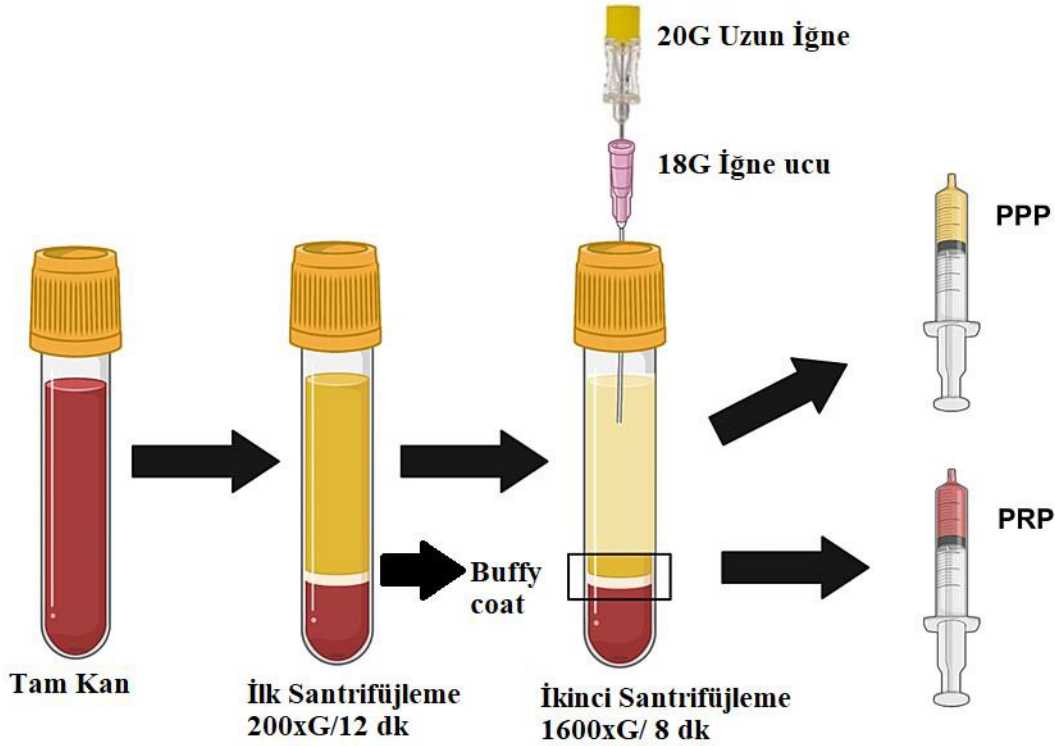
Yara iyileşme süreci genellikle üç aşamaya ayrılır: inflamasyon, hücre proliferasyonu ve matris birikimi. Doku remodellingde yara onarımı için hücrelerin artan döngüsü nedeniyle pantotenik asit ihtiyacı artmış durumdadır [127], [128], [129]. Dexpanthenolün yara iyileşmesi üzerinde bahsedilen bu yararlı etkisinin, artmış fibroblast proliferasyonu ve hızlanmış epitelizasyonun bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür [123]; her iki süreç de hem derin hem de yüzeysel yaraların iyileşmesi için önemlidir [119]. Bu durum, dexpanthenol ile toplanan in vitro bulgularla uyumludur.

Wiederholt ve ark. [130], pantotenik asidin dermal fibroblastların proliferasyonu üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı moleküler mekanizmaları in vitro olarak araştırmışlar ve mikroarray analizinde pantotenik asit tarafından IL-6, IL-8, Id1, HMOX-1, HspB7 ve CYP1B1 ekspresyonunda önemli artışlar saptamışlardır. IL-6 ve IL-8'in yara iyileşmesi sırasında en güçlü şekilde eksprese edilen sitokinler arasında olduğundan [131], IL-6 ve IL-8 ekspresyonunun dermal fibroblastlarda artmasının dexpanthenol içeren topikallerin yara iyileşmesinde önemli katkıda bulunabileceğini göstermişlerdir. Dexpanthenolün doku iyileşmesinde rol alan hücrelerin mRNA seviyelerinde artışa neden olduğu ve yaraların iyileşmesine bu şekilde katkıda bulunduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur[132].

Dexpanthenol'ün bu topikal formlarının hem nemlendirici hem de yara onarımı üzerindeki etkileri, üretrada da deneysel çalışmalarda ortaya konmuştur. Karakan ve ark. [3] 18 sağlıklı tavşan üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, iyatrojenik hipospadias oluşturulan üretralara intraüretal dexpanthenol uygulamışlar, 15 gün sonra alınan penektomi materyallerinde intraüretal dexpanthenol uygulanan grupta inflamasyon ve fibrozisin uygulanmayan gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Yardımcı ve ark. [133], artifisyel üretal travma modeli ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada iyileşme döneminde intraüretal dexpanthenol uygulaması yapılan grupta yapmayan gruba kıyasla inflamasyon ve spongiofibrozis'in seviyesinin anlamlı derecede azaldığını gözlemlemişlerdir.

2.4.2 PRP(Platelet-Rich-Plasma, Trombositten Zengin Plazma)

PRP, santrifüj yöntemiyle elde edilen, bazal seviyelerden daha yüksek trombosit konsantrasyonlarına sahip plazma anlamına gelmektedir. Santrifüj edilme yöntemine ve süresine göre platelet miktarı normal kana göre 3-5 kat daha yüksektir. İlk santrifüjden sonra eritrositler, farklı yoğunluklara ve alt kısımdaki tortuya göre plazmadan ayrılır. Hemen üzerinde, eritrositler ve plazma arasında buffy coat adı verilen tabaka oluşur. Bu işlemden sonra tekrar santrifüjleme işlemine tabi tutulur. Oluşan tüpte en aşağıda eritrositler birikir, buffy coat'tan sonra bunu PRP, trombosit-orta plazma (PMP) ve trombositten fakir plazma (PPP) takip eder[134].



Şekil 17. PRP elde etme aşamaları

PRP, yüksek trombosit konsantrasyonu nedeniyle fizyolojik miktardan daha fazla büyüme faktörü içerir. Bu çok sayıda büyüme faktörü sayesinde, PRP'nin yara iyileşmesini hızlandırdığını ve tip III kollajen sentezini engellediğini bildiren yayımlar mevcuttur [135],[136],[137]. PRP, mezenkimal hücrelerden salınan ve fibrozisi önleyen insülin benzeri büyüme faktörü, platelet derived growth factor (PDGF), vascular endotelial growth factor (VEGF), transforming growth factor (TGF- β) ve fibroblast growth factor(FGF) gibi faktörler yoluyla epitelizasyonu artırır[138].

Lacci ve ark [139], PRP'deki aktive edilmiş trombositlerin, yaralar veya hasarlı dokular içindeki açığa çıkmış endoteliumla temas ettiklerinde (PDGF), (TGF), (VEGF), insülin like growth factor

(IGF) ve epidermal growth factor (EGF) gibi ana yara iyileştirme faktörlerini artırdıklarını öne sürmüşlerdir. Bu etkiler üzerine PRP'nin üretral yara iyileşmesi üzerinde de önemli bir etkiye sahip olabileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Aydın ve ark.[1], yaptıkları çalışmada üretral travma sonrası intraüretral olarak uygulanan PRP'nin fibrozis ve inflamasyonu azalttığını belirtmişlerdir.

2.4.3 Biyodegradasyon ve Sentetik Biyobozunur Maddeler

Biyodegradasyon(biyolojik parçalanma); kompleks bileşiklerin biyolojik faaliyetlerle parçalanması şeklinde tanımlanabilir. Biyodegradable terimi ise bir obje veya maddenin doğada kirlenmeye sebep olmadan bakteri veya diğer organizmalar tarafından ayrıştırılabilmesi anlamına gelmektedir [140]. Polimer ismi ise çoklu üye manasında latince kaynaklı bir sözcüktür. Polimerler, multipl ufak molekülün (monomer) bir araya gelmesiyle meydana gelen büyük moleküller yahut makromoleküller ismini alırlar. Polimerlerin etraflıca değerlendirilebilmesi için değişik biçimlerde kategorize edilmiştir.

Tabiatta yer almalarına göre, doğal ve sentetik polimerler şeklinde klasifiye edilmiştir. Doğal polimerler doğadaki canlı yaratıkların içerisinde bulunanlardır. Örnek verilecek olursa, nişasta,selülöz,kitin benzeri polisakkarit grupları, proteinler, RNA, DNA doğal polimerlerdendir. Sentetik polimerler bir takım polimerizasyon aşamalarından geçerek laboratuvar koşullarında üretilirler. PLGA PCL, PGA, PVA ve PLA bu örneklerden yalnızca birkaçı olup geniş bir yelpazede ürünler mevcuttur [141].

Biyolojik methodlarla üretilen maddelerle mukayese edildiğinde, sentetik polimerlerin birtakım avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Hayvansal kaynaklardan türetilmedikleri için daha düşük oranda enfektif ve daha az immünolojiktirler. Sentetik maddeler çoğunlukla birtakım sellüler reseptörleri aktif etmediklerinden izole şekilde sellüler yanıtları tezahür etmez. Ayrıca, bu malzemelerin çözünme süratleri ve fiziksel yapıları kontrollerle değiştirilebildiğinden farklı dokudaki davranışları farklılık göstermektedir. Ek olarak, biyodegradable sentetik maddelerin fizyokimyasal ve biyolojik yapıları, çeşitli ihtiyaçlara sekonder ayarlanabildiği için gerçekleştirilecek bir takım kimyasal düzenlemeler, yara iyileşmesi ve üretra bütünlüğü sağlanması esnasında kontrollü bir biçimde aktarım gerçekleştirme amacıyla bu maddelerin destek hücrelerini yahut biyoaktif molekülleri etkili biçimde saptamasına yarar[141].

Polihidroksiorto Esterleri (POE): Polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) ve PLGA, doku mühendisliğinde özellikle kırıkta, kemik, bağ ve deri dokuları için kullanılan hidrojeller olan POE'nin alt gruplarıdır [142], [143]. Biyolojik olarak parçalanabilirler ancak normal epidermise göre daha düşük sertlikleri nedeniyle epidermis gibi doğal değildirler ve mikroçevrelerindeki düşük pH'ın bir sonucu olarak protein hasarına neden olan asidik bileşenler üretebilirler [144]. POE, sulu ortama maruz kaldığında, hızlı dejenerasyon ve çevreleyen ortam üzerinde olumsuz etki gösterir. Bu sakıncaları en aza indirmek için PLA ve PGA'nın ayrı ayrı değil, kopolimer adı verilen kombinatoryal yapılarda kullanılması önerilmektedir [145]. Bu 3D polimerler, kollajen gibi doğal

polimerlerle kombinasyon halinde, deri iyileşmesinde doku mühendisliğinde en yaygın kullanılan stratejilerden biridir.

Poli(laktik asit) (PLA): Şeker pancarı, patates ve mısır gibi bitkisel kaynaklı ve yenilenebilir kaynaklardan meydana getirilen, biyodegradable bir alifatik polyesterdir. Geleneksel petrol kökenli polimerlere alternatif olarak kullanılmaktadır. PLA'nın birçok mühendislik polimeri gibi şeffaflık, yüksek dayanım ve yüksek modül gibi üstünlükleri mevcuttur [146].

Poliglikolik asit (PGA): Son derece iyi bozunum karakteri nedeniyle tıp alanında yaygın olarak kullanılan bir materyaldir. Ancak PGA polimerlerinin biyomedikal uygulamaları alanında sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. PGA birçok çözücü içerisinde çözünmemekte ve hızlı bir şekilde bozunmaya uğramaktadır [146].

Poli Laktiko-Glikolik Asit (PLGA): PLGA, laktik ve glikolik asitten yapılmış, biyolojik olarak parçalanabilen amorf bir polyesterdir. PLGA'nın degradasyonu, ester zincirlerinin hidrolizi nedeniyle laktik asit ve glikolik asittir [147]. Her ne kadar PLA'ya benzerliğinden dolayı proinflatuar olabilir de, bu polyesterlerin vücutta minimal bir inflamatuar yanıtı sahip olduğu gösterildiğinden cilt rejenerasyonu için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır[147].

Polikaprolakton (PCL): FDA onay almış bu polimer ve elverişli fiziksel ve kimyasal karakteri ve görece yavaş bozunuma uğrama sürati sebebiyle ilaç distrübisyonu, cerrahi dikiş materyalleri ve doku mühendisliğinin temelleri vb. bir çok biyodegradable maddelerin kullanımında rol oynarlar [148]. PCL, in-vivo şekilde hidroliz meydana getirir. Bu şekilde degradasyonla bileşenlerine ayrışır [149]. Degradasyon zamanı, PCL'nin bileşimine ve molekül ağırlığıyla ilişkilidir. Fiziksel kuvvet ile ağırlık kaybını ihtiva eder[150]. PCL'nin degradasyon hızı PLA ve PGA'ya kıyasla daha yavaştır. Degradasyon zamanı iki-üç sene aralığında değişir [151]. Vücutta, PCL degradasyon ürünleri böbrek yoluyla itraht edilir.

2.4.4 Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, oldukça küçük yapılarla ilgilenen bilim dalıdır. "Nano" kelimesi "cüce" manasındaki latince bir sözcüktür. Nanoteknoloji, nano boyutlarda işlenen ve reelde uygulamaları mevcut bir teknoloji anlamındadır. Maddenin atomik ve moleküler boyutlarda yaklaşık 1 ila 100 nanometre ebatında kontrolünün sağlanması ya da tekrar düzenlenmesi şeklinde tarif edilir.

Nanoteknoloji sözcüğünü ilk kez Tokyo Bilim Üniversitesi'nden Norio Taniguchi tanımlamıştır. 1974 senesinde basılan bir yazısında Taniguchi nanoteknolojiyi şu biçimde ifade etmiştir: "Nanoteknoloji genel anlamda malzemelerin atom ya da moleküler olarak işlenmesi, ayrılması, birleştirilmesi ve bozulmasıdır"[152].

Nanoteknolojinin çalışma alanı, 0.1 ile 100 nanometre ebatındaki malzemelerdir. Bu sebepten dolayı çok farklı uygulamalar ve çeşitli nano malzemeler ile nano cihazların meydana getirilmesinde faydalanılabilir.

Nano boyutundaki materyallerin karakteristikleri daha büyük boyutta olan maddelerden oldukça değişiklik gösterir. Bir maddenin ebatları büyük ebattan ufak hale getirildiğinde karakteristiği ilk etapta değişmez. Ancak ardından farklılıklar oluşmaktadır. Nihayetinde boyutları 100 nanometrenin altına indiği zaman özelliklerinde oldukça etkileyici farklılıklar olmaktadır. Misal olarak bulk gümüş toksik değildir. Ama gümüş nanoparçacıklar toksiktir. Temas ettikleri yerlerde viral yapıları öldürürler. Nanomateryallerin eşsiz fiziki ve kimyasal özellikleri ticari işlemlerde ve topluma yararı dokunacak yenilikçi teknolojiler için kullanılabilir[153].

Nanobiyoteknoloji; malzeme bilimi, nanoteknoloji ve biyoteknolojinin bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkan son derece disiplinler arası bir bilim dalıdır. Dahil olduğu bilim dalları ortaya tam anlamıyla konulamaz çünkü kapsamı çok geniştir. Nanobiyoteknoloji; hem organik yapıdaki hem de inorganik nanoparçacıkların fiziki ve kimyasal karakteristikleriyle moleküler kopyalama, değişik biyolojik cinslerden elde edilmiş DNA moleküllerinin çeşitli yöntemlerle bir araya getirilmesi, immünoloji uygulamaları benzeri araştırma alanlarını inceler [154].

Nanobiyoteknolojinin günümüzde meydana gelen bir başka ilgi alanının temel noktasıysa malzeme bilimi ve biyoteknolojinin füzyonuyla ortaya çıkan yeni smart maddeleri ve fizikokimyasal teknikleri biyolojik sorunları çözmek amacıyla uygulamaktır. Bu araştırmalar doku mühendisliği, malzeme bilimi, moleküler biyoloji, biyoorganik kimya ve mikro sistem teknolojisi bilim dallarının uygulamalarından yararlanır [154].

2.4.4.1 Nanofiber

Çapı 100 nm ve daha ufak olan iplikçi yapılara nanofiber adı verilir. Nanofiber ile elyaf nanofiberin öteki adlarıdır. “Nano” sözcüğü oldukça ufak yahut minyatür ebat manasındayken “Fiber” sözcüğü yunanca "fibra" ‘dan gelmiş ince, uzatılmış, iplikçi yapı manasında kullanılmaktadır[155].

Nanofiberler oldukça ufak yapıları nedeniyle muazzam fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptirler. Ayrıca çok küçük ve dar bölgelerde nanofiberlerden yararlanılabilir [155].

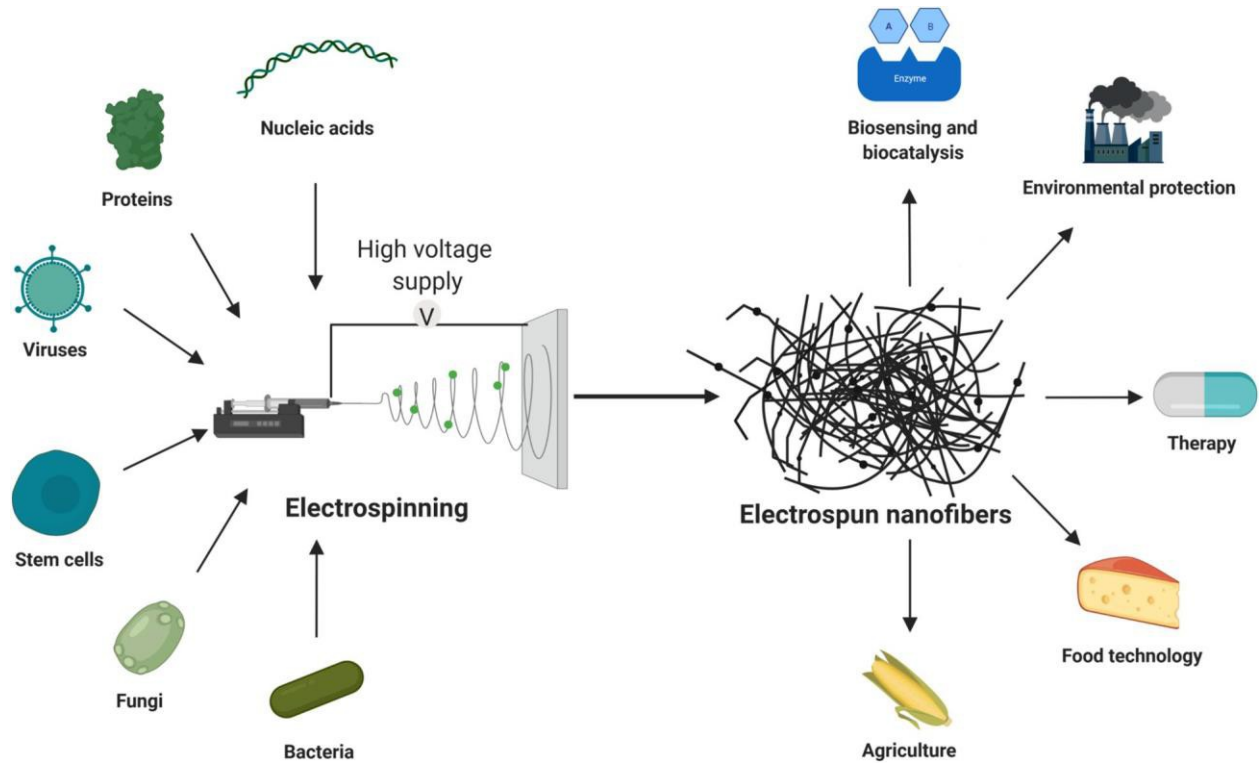
Nanofiberlerin yüzey alanı - hacim oranı incelendiğinde çok geniş hususi yüzey alanı mevcuttur. Bu etraflıca yüzeyleri kimyasal etkileşimler oluşturabildiğinden çok küçük yüzey alanı ihtiyacı olacak yeni teknolojilerde faydalıdır. Bahsedilen materyallerin gösterdiği yeni karakteristik özellikler, sıradışı fiziki, biyolojik, optik, termal, elektriksel ve manyetik özelliklere dönüşen nano ebatları sayesinde. Bu konuda yüksek yüzey alanı/hacim, çok fenestralı olma özelliği ve değişik yapısal karakterleriyle nanofiberler materyallerin performansını hedeflenen fiziksel, elektriksel vb. açıdan artırmak amacıyla faydalanılır [156].

Nanofiber malzemeler, oldukça farklı yapay veya natür polimerlerden, seramiklerden, karbon ve kompozitlerden, metallere elde edilebilir [157]. Nanofiberlerin imal edilmesi esnasında birtakım

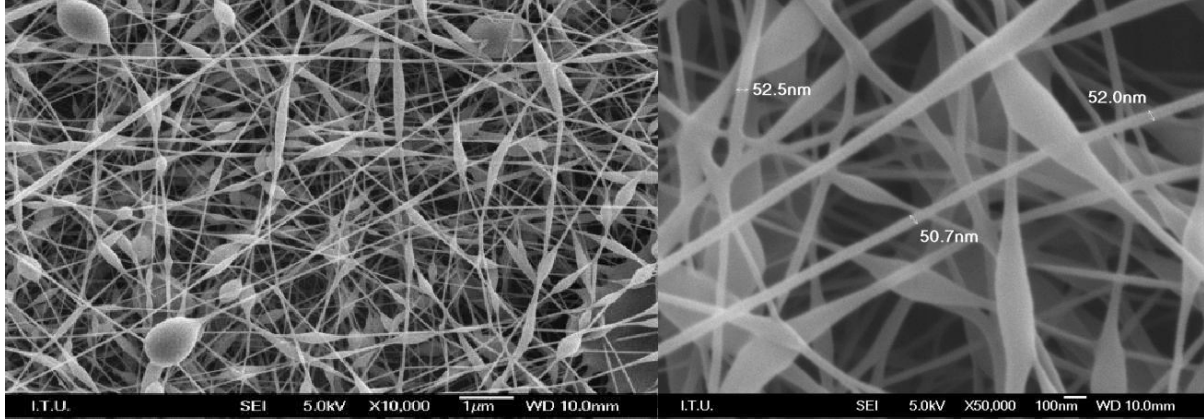
yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bunlar faz ayrımı işlemi, eriyik üfleme, şablon sentez, kendiliğinden tutunma, çekme ve son teknoloji ürünü elektro-eğirme yöntemidir. Bunların arasından elektro-eğirme(spinning) adı verilen method kullanım alanlarının çok geniş bir yelpazeye yayılması ve imalin bir aşamalı, çabuk ve ucuz olmasından dolayı en çok tercih edilen methoddur.

2.4.4.2 Elektro-eğirme Yöntemi ile Nanofiber Üretimi

"Elektro-eğirme (electrospinning)" sözcüğü esasen, "elektrostatik eğirme (electrostatic spinning)" konseptinden çeşitlendirilmiştir [158]. Bu method; seramik, metal, polimer ve kompozit gibi birtakım gereçlerden devamlılığı mevcut ultra ince bir lif meydana getirmek hedefiyle yararlanılan uygulanması basit, çabuk ve etraflı bir tekniktir [159]. Bahsi geçen yöntemle mikrometre ebatında çapa sahip polimer elyaf imal gücüne sahip eriyik eğirme, kuru eğirme, ıslak eğirme, jel eğirme vb. eski nanofiber imal methodlarının zıttı bir biçimde nanometre boyutlu çap aralığında polimer elyaf imali sağlanabilmesine olanak tanınır [159]. Karakteristik bir biçimde elektro-spinning tekniği ile imal edilen nanofiber matrisler % 90'dan yüksek oranlarda gözenekliliği mevcuttur ve çapları 200 nm ila 5 µm arasında değişmektedir [160].



Şekil 18. Elektro-eğirme yöntemiyle üretilen nanofiberler ve kullanım alanları [161]



Şekil 19,20 Nanofiberlerin Taramalı Elektron Mikroskobu(SEM) görüntüleri (SEM; Scanning Electron Microscope) [162]

Elektro-spinning methodu, yüksek gerilimli bir elektriksel alan yardımıyla elektrostatik güçlerin etkisiyle elyafların eğrilmesi mantığına dayanır. Elektro-eğirme methodunun ana mantığı, elektriksel alan tesiriyle nanofiberlerin meydana gelmesidir. Bu yöntem kabaca Şekil 18'de ifade edildiği şekliyle bir şırınga pompasının yardımıyla, metal materyalden bir iğneye iştirakli bir cam yahut plastik şırınga, yüksek voltajlı bir güç kaynağı ve iletken toplayıcıdan meydana gelen kolayca bir oluşuma ihtiyaç duyar. Şırınga pompası, şırıngada bulunan erimiş vaziyetteki sıvıyı sabit besleme kuvvetiyle sıkıştırır. İğnenin uç kısmında asılı vaziyette damlacık meydana getirme amacıyla faydalanılır. Gücün merkezinden sıklıkla 5-30 kV verilen yüksek volt düzeyleri, metalik needle uçtan kat eden polimer çözeltiye zerk edilir ve bu şekilde polimer eriyik elektrik yükleriyle yüklenmiş hale gelmektedir [163]. Elektriksel güçler, polimerik eriyik maddeyi iğnenin uç kısmında sabitleyen eriyik yüzey gerilim gücünden daha yüksek hale ulaştığında, iğnenin uç tarafından polimer yapıda bir jet saçılır ve toplayıcıya yönelir. Eriyik jeti bu kırpma kararsızlığından kurtulmak amacıyla uyumlu viskoelastisite şartını yerine getirmelidir. Eriyik, polimerik jetten süratle tebahhur olunca kütlenin iletimi hasıl olur ve neticede bu malzeme nanofiber vaziyette kolektör üstünde sarmaller halinde birikmeye başlar [164]. Jet sahnında aynı işarete sahip elektriksel yüklerin itilmesi eğrime uğramış jetin gerimine sebep olur, bundan dolayı ebatları nanometreden mikrometreye dek değişen boyutlarda elyaf imali mümkün olur.

3. MATERYAL - METOD

3.1 Araştırma Koşulları

Araştırma prospektif randomize hayvan çalışması olarak yapıldı. Deneysel müdahale, deneysel çalışma protokolü Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü tarafından etik ve bilimsel yönden onaylandıktan sonra National Institute of Health 'Guide for the care and Use of Laboratory Animals' kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi(Karar Sayısı 2022 – 025). Projedeki deney hayvanları Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Deney Hayvanlarının beslenme ve bakımları aynı merkezde gerçekleştirildi. Çalışmada deney hayvanı olarak 200 – 230 g vücut ağırlıklı, 4 - 5 aylık, 70 tane erişkin erkek wistar albino rat kullanıldı. Ratlar 12 / 12 saat aydınlık - karanlık siklusun gerçekleştirildiği, saat başı 15 kez havalandırılan, yaklaşık %50±3 nisbi nemli, ortalama 22±1 °C sıcaklığı sağlanan odalarda her bir kafes içerisinde dört sıçan yerleşecek şekilde beslendi.

Çalışma öncesinde tüm sıçanlar bir veteriner tarafından muayene edilip sağlıklı olduğu kararı ile çalışmaya dahil edildi.

Grup Tanımlamaları

Grup 1(sham): Kontrol Grubu

Grup 2(sek): İyatrojenik hipospadias yapılan, sekonder iyileşmeye bırakılıp üretraya herhangi bir materyal sarılmayanlar

Grup 3(nano): İyatrojenik hipospadias yapıp sadece boş nanofiber sarılanlar

Grup 4(dexp): İyatrojenik hipospadias yapıp dexphantenol emdirilmiş nanofiber sarılanlar

Grup 5(prp): İyatrojenik hipospadias yapıp PRP uygulanmış nanofiber sarılanlar

Grup 6(dexp+nano): İyatrojenik hipospadias yapıp dexphantenol ve PRP uygulanmış nanofiber sarılanlar

Grup 7(sham+nano): Hipospadias modeli oluşturulmadan, sadece boş nanofiber sarılanlar

şeklinde oluşturuldu.

Ratlarda epidermis, dermis ve çizgili kasın iyileşmesinin farklılıkları deneysel bir kaç rat çalışmasında gösterilmiş olup insanlarda benzer ve farklı olduğu noktalar mevcuttur. Vidinský ve ark. [165], rat cildinde yara iyileşme sürecinde histomorfolojik ve kronik değişikliklerin ilk 7 günde olduğunu savunmuştur. İyileşmenin ilk üç gününde akut inflamatuvar faz insanlara göre daha hızlı ilerlemiştir. Proliferatif fazın ise beş ve altıncı gün arası olduğunu bildirmişlerdir. İnsanlarda 7. günden itibaren başlayan matürasyonun ise ratlarda altıncı günde başladığını raporlamışlardır. Yara iyileşme sürecine etki eden faktörlere göre değişmek üzere, Menetrey ve ark. [166], Rasik ve ark. [167] ve Whelan ve ark. [168] tarafından 5 ila 14. güne kadar değişebileceğini göstermişlerdir. İnsan cildi ile kıyaslandığında daha hızlı olmasına rağmen dış etkenlere göre değişiklik gösterebileceğini bildirmişlerdir. [165]

Hayvanlar toplam 7 gruba ayrıldı. Gruplar 1,2,3,4,5,6,7 olarak isimlendirildi. Rat deneylerinde anlamlı sonuç olması için her grupta en az 7 hayvan olması gerektiğinden; cerrahi prosedürde rat kayıpları da göz önüne alınarak her grup 10 rattan oluşturuldu. Gruptaki hayvanlar randomize olarak seçildi. 1. gruptaki hayvanlar tek seansta yapılan penektomi sonrası, 2-7 numaralı gruptaki hayvanlar referanslardaki önerilere göre [165],[166],[167],[168], ilk işlemde 2 hafta sonraki penektomi sonrası sakrifiye edildi. 1. gruptaki 2 rat aynı zamanda PRP elde edilmesi için intrakardiyak kan alınması sonrasında penektomi yapılarak sakrifiye edildi.

Nanofiber üretiminde en uygun olacak polimerin PLA olması görüşü yüksek dayanım gücü, çözünümünün uzun zaman almaması gibi faktörler ışığında karar kılındı. Kullanılacak PLA polimer/ çözücü rasyosunun belirlenmesi amacıyla başta değişik kıvamlarında PLA çözeltileri oluşturulup elektro-spinning işlemi sonucu nanofiber meydana getirebilecek çözelti rasyoları tespit edildi.

PLA polimeri (%10 w/v), DCM ve DMF çözücülerini (4:1, v/v) içinde oda sıcaklığında 2 saat süreyle, manyetik karıştırıcıda homojen kıvama gelinceye kadar karıştırıldı. Hazırlanan solüsyonun içerisine PLA polimerin miktarının % 25 kadarı Dexpanthenol/PRP ilaçlar solüsyona katılarak tekrar karıştırıldı. Karıştırma sonucunda hazırlanan solüsyonun nanofiber spinlenecek kıvamda olduğu teyit edildi. Daha sonra hazırlanan bu solüsyon şırıngalara alınarak elektro-eğirme cihazına bağlanarak nanofiber üretimine geçildi. Nanofiber üretimi için gerekli olan iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe, elektrik potansiyel miktarı, polimer pompalama hızı gibi parametreler ayarlanarak nanofiber üretimine geçildi. Üretilen nanofiberlerin morfolojisinin belirlenmesi için taramalı elektron mikroskopundan (SEM) görüntüler alındı. İçerisinde ilaç bulunan PLA nanofiberlerin molekül yapısını ve iyon bağlarının belirlenmesi için infrared spektroskopisinden FTIR pikleri alındı. Mekanik dayanımı için çekme testi, biyobozunurluk ve ilaç salınımı için fosfat buffer solüsyonu (PBS) uygulaması yapılarak analiz edildi. Hidrofilik seviyesi için su temas açısı testleri uygulandı.

İçerisine Dexpanthenol ve PRP emdirilmiş PLA nanofiberler membran formunda alüminyum folyo üzerine elektro-eğirme yöntemiyle üretildikten sonra UV ışık altında dezenfekte edildi. Kullanım sırasında istenilen genişlikte makasla şeritler halinde kesildi. Nanofiberler Al folyodan ayrılarak yara üzerine sarıldı.

Aneztezi

Bütün hayvanların anestezi 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 7 mg/kg xylazine hidroklorit'in aseptik şartlarda intraperitoneal yolla sağlandı.

3.2 Araştırma Parametreleri ve Yöntemi

Anestezi uygulanıp stabilizasyon sağlandıktan sonra alt abdominal bölge ve penis çevresi traş edilip %10 povidon iyot solüsyonu ile antisepsi sağlandı. Karakan ve ark. [3] yaptığına benzer şekilde steril koşullar altında intraüretal 24G sarı intraket yerleştirilip ve glanstan penisin orta hattına kadar orta hatta 5 mm uzunluğunda ventral kesi yapılarak iyatrojenik hipospadias oluşturuldu. Ayrıca ventral kısım kateter üzerinden eksize edildi ve üretal plak spongiöz cisim ile beraber kesildi. Daha sonra Vicryl (7/0) ile tek kat suture edilerek neoüretro oluşturuldu. Üretoplasti sonrası kateter çıkarıldı. Operasyon sırasında daha iyi görüş sağlamak için optik (10 x) büyüteç kullanıldı.

3.3 Araştırma Grupları

On dört gün boyunca grup 1'e hiçbir işlem yapılmadı(Sham grup). Grup 2(sek)'ye iyatrojenik hipospadias uygulandı ve üretro sekonder iyileşmeye bırakıldı. Grup 3(nano)'e iyatrojenik hipospadias yapıldı ve sadece boş biodegradable nanofiber uygulandı. Grup 4(dexp)'e iyatrojenik hipospadias yapıldı ve bu gruba pomad formda dexphantenol emdirilmiş biodegradable nanofiber uygulandı. Grup 5(prp)'e iyatrojenik hipospadias yapıldı ve bu gruba PRP emdirilmiş biodegradable nanofiber uygulandı. Grup 6(dexp+prp) 'ya iyatrojenik hipospadias yapıldı ve pomad formda dexphantenol + PRP emdirilmiş biodegradable nanofiber uygulandı. Grup 7(sham+nano)'de iyatrojenik hipospadias oluşturulmadan sadece boş nanofiber materyal uygulandı.

Nanofiber materyallerin tüm iyatrojenik hipospadias yapıлып tedavi verilen gruplarda emilmesine izin verildi. On beşinci günde, ratların penisi deglove edilip penektomi yapıldı. On beş gün beklenme süresi, doku tamir mekanizmasının Balu ve ark. [169], yaptığı çalışmada yaralanmaya erken yanıt, enflamasyon, reepitelizasyon, matriks depolanması ve kontraksiyon aşamalarının tamamlandığı bildirildiği için referans alındı. Aynı zamanda hipospadias cerrahi sonrası en sık

fistül gelişimi genellikle üretral kateterin çekildiği ilk on gün içinde olduğu için 15 gün beklendi. Ayrıca Karakan ve ark. [3], yaptıkları çalışmadaki penektomi süresine uygun olarak 15 günlük süre belirlendi.

İşlem sonrasında tüm hayvanlar su ve yiyeceğe erişimde özgür bırakıldı, standart laboratuvar şartlarında barındırıldı ve diğer hayvanlardan ve olası kirleticilerden izole edildi. İşlem sonrası tüm hayvanlara Enrofloksasin 5mg/kg/gün dozunda sublibitum içme suyuna karıştırılarak p.o. uygulandı.

3.4 Histopatolojik değerlendirme

Histopatolojik inceleme için örnekler %10'luk neutral buffered formalin solüsyonu ile tespit edildikten sonra ototeknikonla rutin doku takip işlemlerinden geçirildi ve parafin bloklara gömüldü. Mikrotomla ortalama 4 mikron ebatta kesitler elde edildi ve Hematoksilen-Eozin ve Masson Trikrom boyamaları uygulandı.

Penektomi materyallerinde ışık mikroskopik inceleme ile her bir örnek spongiyofibrozis, inflamatuvar reaksiyon, hiperemi, ödem, yabancı cisim reaksiyonu ve fistül değerlendirildi. Spongiyofibrozis ve inflamatuvar reaksiyon açısından değerlendirildi ve skorlama yapıldı. Durum için de ödem ve fistül hariç 0'dan 3'a kadar ölçeklendirme kullanıldı, buna göre; spongiyofibrozis için skor 0: olmaması, skor 1: dokunun \leq %10'unda, skor 2: dokunun %10-49'unda, skor 3: dokunun \geq %50'sinde spongiyofibrozis olması; inflamasyon için 20x büyütme alanında lenfosit olmaması skor 0, 5-10 lenfosit olması skor 1, 11-50 lenfosit olması skor 2, >50 lenfosit olması skor 3 olarak derecelendirildi. Hiperemi için skor 0 dokunun \leq %10'uda, skor 2: dokunun %10-49'unda, skor 3: dokunun \geq %50'sinde hiperemi kanama alanlarının olması olarak değerlendirildi. Sütür reaksiyonu skorlaması için öncelikle sütürün olduğu bölge bulundu ve bölgede 20x büyütme alanında lenfosit olmaması skor 0, 5-10 lenfosit olması skor 1, 11-50 lenfosit olması skor 2, >50 lenfosit olması skor 3 olarak derecelendirildi. Ödem skorlamasında 20x büyütme alanında ödemli hücrelerin olup olmamasına göre olmaması skor 0 olması skor 1 şeklinde tanımlandı. Fistül olup olmaması üretral ve spongiöz dokunun devamlılığının olup olmamasıyla skorlandı. Masson Trikrom boyamada fibrozis açısından değerlendirme yapıldı.

Örneklerin hepsi deneyimli bir patolog tarafından NEÜ Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji laboratuvarında incelendi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada ulaşılan verilerin istatistiksel değerlendirmeleri, SPSS 25.0 (Statistical Package For Social Sciences, Chicago, IL, USA) yazılımı ile gerçekleştirildi. Veri setinin normal dağılıma sahip olup olmadığı One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Sürekli değişkenler ortalama olarak gösterildi. Kategorik değişkenler için Chi Square analizi, sürekli değişkenler için 2 grubun mukayesesinde Bağımsız T testi ve Mann Whitney U testi, ikiden den fazla grubun mukayesesinde Kruskal Wallis'ten faydalanıldı. Tüm incelemelerde $p < 0,05$ istatistiki manada anlamlı olacak şekilde kabul edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca elde edilen tanımlayıcı ölçümlerle güç analizi yapılarak araştırmanın ideal örneklem büyüklüğü belirlendi. Fibrozis ve hiperemi değerlerine göre gerçekleştirilen güç analizinde etki büyüklüğü; $d = 0.80$, hata düzeyi % 5 ve güç değeri % 95 olarak belirlendiğinde her grup için minimum sayı 6 olarak hesaplandı. Araştırmada popülasyon sayısı her alt grup için minimum 8'e, maksimum 10'a ulaştı. (Grup 1: 10, grup2:10, grup3: 10, grup 4: 8, grup 5: 9, grup 6: 9, grup 7: 10) Toplam 66 rat 'a ulaşan çalışma bu örnekleme ile tamamlandı.

5. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 70 rat dahil edildi. Grup 4'te 2 ve 3 numaralı ratlar cerrahi işlemden 1 gün sonra, Grup 5'te 1 numaralı rat preoperatif anestezi işlemi sırasında eksitus olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Nanofiber, dexpantenol veya PRP uygulamaları esnasında hiçbir ratta yan etki görülmedi. Grup 6'da 2 numaralı ratta, cerrahiden sonraki 15. günündeki değerlendirme sonucunda abse geliştiği görüldüğü için penektomi materyali değerlendirmeye alınmadı. Diğer ratlarda çalışma tamamlanabildi.

Ratların penektomi materyallerinde Grup 1(sham) ve Grup 7(sham+nano)'ye cerrahi işlem uygulanmadığından bu iki grupta fibrozis, inflamasyon, hiperemi, ödem, sütür reaksiyonu ve fistül açısından skorlamaya dahil edilecek anlamlı bir özellik saptanmadı. Fibrozis skorları (SD: \pm standard sapma) Grup 2(sek) $2,2 \pm 0,78$, Grup 3(nano) $1,8 \pm 0,42$, Grup 4(dexp) $1,5 \pm 0,53$, Grup 5(prp) $2,5 \pm 0,52$, Grup 6(dexp+prp)'da ise $1,5 \pm 0,52$ olarak raporlandı. İnflamasyon skorları Grup 2(sek) $1,6 \pm 0,69$, Grup 3(nano) $1,7 \pm 0,82$, Grup 4(dexp) $1,6 \pm 0,51$, Grup 5(prp) $2,1 \pm 0,78$, Grup 6(dexp+prp)'da ise $1,4 \pm 0,52$ idi. Hiperemi skorları Grup 2(sek) $2,1 \pm 0,87$, Grup 3(nano) $1,7 \pm 0,67$, Grup 4(dexp) $0,6 \pm 0,74$, Grup 5(prp) $0,5 \pm 0,72$, Grup 6(dexp+prp)'da ise $1 \pm 0,70$ idi. Ödem skorları Grup 2(sek) $0,2 \pm 0,42$, Grup 3(nano) $0,6 \pm 0,51$, Grup 4(dexp) $0,2 \pm 0,46$, Grup 5(prp) $0,4 \pm 0,52$, Grup 6(dexp+prp)'da ise $0,3 \pm 0,5$ şeklindeydi. Sütür Reaksiyonu skorları Grup 2(sek) $1,9 \pm 0,56$, Grup 3(nano) $2 \pm 0,66$, Grup 4(dexp) $1,5 \pm 0,53$, Grup 5(prp) $1,8 \pm 0,33$, Grup 6(dexp+prp)'da ise $1,4 \pm 0,52$ olarak raporlandı. Hiç bir grupta fistül görülmedi.

Tüm gruplarda ortalama fibrozis skoru incelendiğinde $1,34 \pm 1,05$, inflamasyon skoru ortalama $1,18 \pm 0,97$, hiperemi skoru $0,86 \pm 0,97$, ödem skoru $0,25 \pm 0,44$, sütür reaksiyonu $1,22 \pm 0,94$ olmakla beraber Grup 1 ve Grup 7'e cerrahi işlem uygulanmadığı için dokuda değişikliklere neden olmadığından değerlendirmeye birlikte alınmaları anlamlı sayılmamıştır.

Tanımlanan gruplara ait patolojik parametreler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplara ait patolojik parametreler

	Say 1	Fibrozis (ort±SD)	İnflamasyon (ort±SD)	Hiperemi (ort±SD)	Ödem (ort±SD)	Sütür Reaksiyonu (ort±SD)	Fistül (ort±SD)
Grup 1(sham)	10	0	0	0	0	0	0
Grup 2(sek)	10	2,2±0,78	1,6±0,69	2,1±0,87	0,2±0,42	1,9±0,56	0
Grup 3(nano)	10	1,8±0,42	1,7±0,82	1,7±0,67	0,6±0,51	2±0,66	0
Grup 4(dexp)	8	1,5±0,53	1,6±0,51	0,6±0,74	0,2±0,46	1,5±0,53	0
Grup 5(prp)	9	2,5±0,52	2,1±0,78	0,5±0,72	0,4±0,52	1,8±0,33	0
Grup 6(dexp+prp)	9	1,5±0,52	1,4±0,52	1±0,70	0,3±0,5	1,4±0,52	0
Grup 7(sham+nano)	10	0	0	0	0	0	0
Toplam	66	1,34±1,05	1,18±0,97	0,86±0,97	0,25±0,44	1,22±0,94	0

İyatrojenik hipospadias uygulanan tüm gruplar kendi aralarında ikili olarak incelendiğinde iyatrojenik hipospadias uygulandıktan sonra; sekonder iyileşmeye bırakılan (Grup 2), boş nanofiber sarılan (Grup 3), dexpanthenol emdirilmiş nanofiber uygulanan (Grup 4), PRP emdirilmiş nanofiber uygulanan (Grup 5), dexpanthenol ve PRP emdirilmiş nanofiber uygulanan (Grup 6) öncelikle ikili olarak birbirleriyle kıyaslandı. Bağımsız grupların birbiri aralarında olan ikili değerlendirmelerinde, fibrozis skorlamasında Grup 2-4(sek-dexp)(p=0.04), Grup 2-6(sek – [dexp+prp])(P=0.04), Grup 3-5(nano-prp)(p=0.003), Grup 4-5(dexp-prp)(p=0.001) ve Grup 5-6(prp-[dexp+prp])(p=0.001) arasında anlamlı derecede fark görüldü (Tablo 2.). Hiperemi skorlamasında ise Grup 2-4(sek-dexp) (p=0.002), Grup 2-5(sek-prp)(p=0.001), Grup 2-6(sek – [dexp+prp])(p=0.008), Grup 3-4(nano-dexp)(p=0.005),Grup 3-5(nano-prp) (p=0.002), Grup 3-6(nano-[dexp+prp])(p=0.04) arasında anlamlı farklılık olduğu raporlandı. Grupların ikili olarak birbirleriyle kıyaslanması Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Bağımsız T Örneklem Testleri

	p2-3 (sek- nano)	p2-4 (sek- dexp)	p2-5 (sek- prp)	p2-6 (sek- [dexp +prp])	p3-4 (nano- dexp)	p3-5 (nano- prp)	p3-6 (nano- [dexp+ prp])	p4-5 (dexp- prp)	p4-6 (dexp- [dexp +prp])	p5-6 (prp- [dexp +prp])
Fibrozis	0,18	0,04*	0,26	0,04*	0,2	0,003*	0,27	0,001*	0,83	0,001*
İnflamasyon	0,77	0,93	0,15	0,59	0,82	0,28	0,43	0,15	0,48	0,5
Hiperemi	0,26	0,002*	0,001*	0,008*	0,005*	0,002*	0,04*	0,84	0,3	0,2
Ödem	0,07	0,81	0,27	0,53	0,15	0,52	0,27	0,43	0,72	0,65
Sütür Reaksiyonu	0,72	0,14	0,95	0,08	0,1	0,65	0,06	0,08	0,83	0,48

*Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı

Gruplararası bağımsız test olan Kruskal – Wallis testi uygulanarak çoklu gruplar değerlendirildi. Bu sonuçlara göre fibrozis skoru grup 2-4-5-6 arasında p=0.005 değeri ile, grup 2-3-4-5-6 arasında p=0.004 ile, grup 3-4-5-6’da ise p=0.002 ile, grup 4-5-6 arasında ise p=0.003 ile anlamlı bulundu. Ayrıca hiperemi skorları da Grup 2-4-5-6 arasında p=0.003 değeri ile, grup 2-3-4-5-6 arasında p=0.001 ile, grup 3-4-5-6’da ise p=0.01 ile anlamlı olarak raporlandı. Diğer parametreler değerlendirildiğinde çoklu grupların sonuçlarında anlamlı fark bulunmadı. Kruskal-Wallis testi Tablo 3’te aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 3. Kruskal Wallis Testi

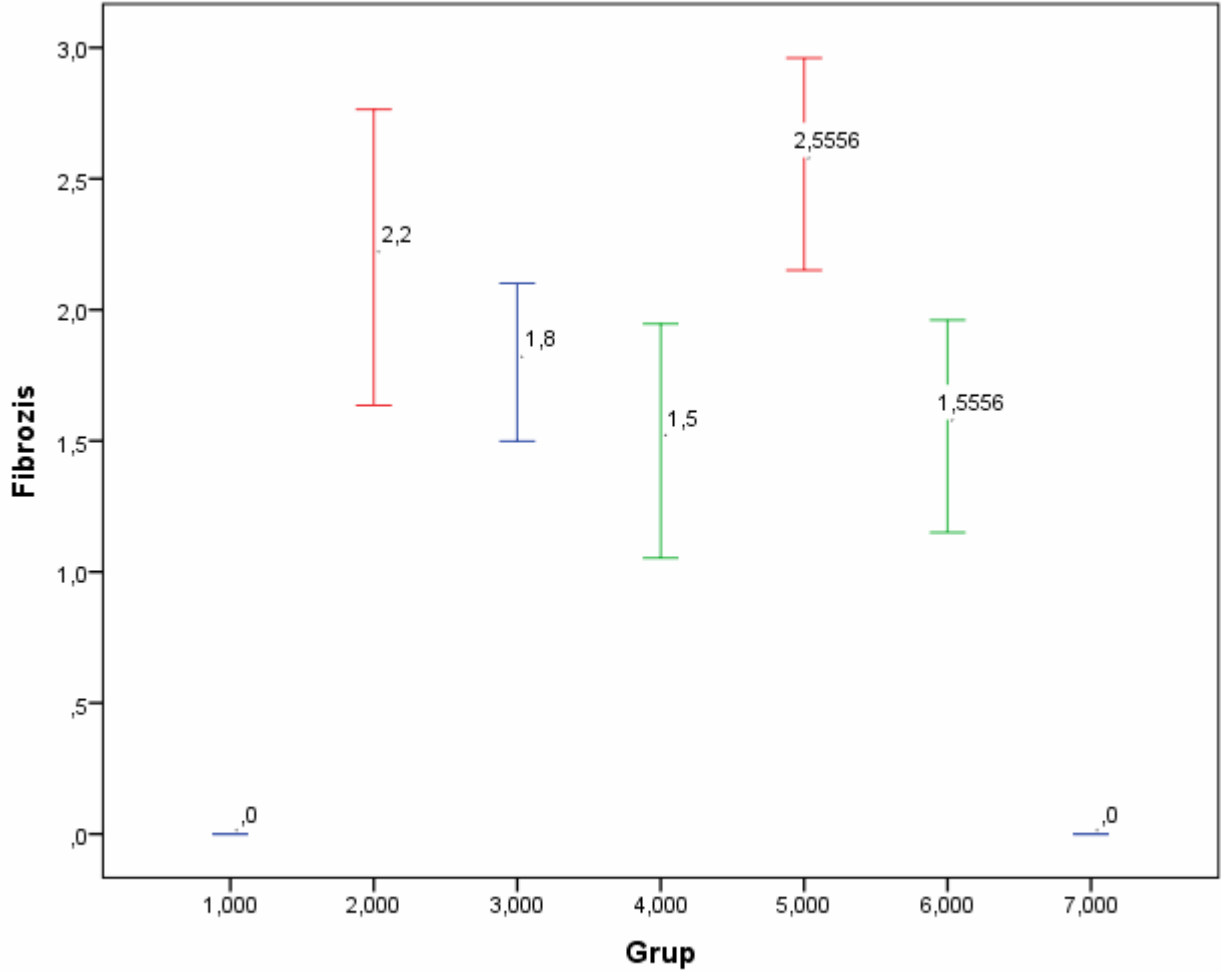
	p(2-4-5-6)	p(2-3-4-5-6)	p(3-4-5-6)	p(4-5-6)
Fibrozis	0,005*	0,004*	0,002*	0,003*
İnflamasyon	0,23	0,39	0,28	0,127
Hiperemi	0,003*	0,001*	0,01*	0,349
Ödem	0,694	0,38	0,47	0,708
Sütür Reaksiyonu	0,116	0,11	0,93	0,12

*Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı

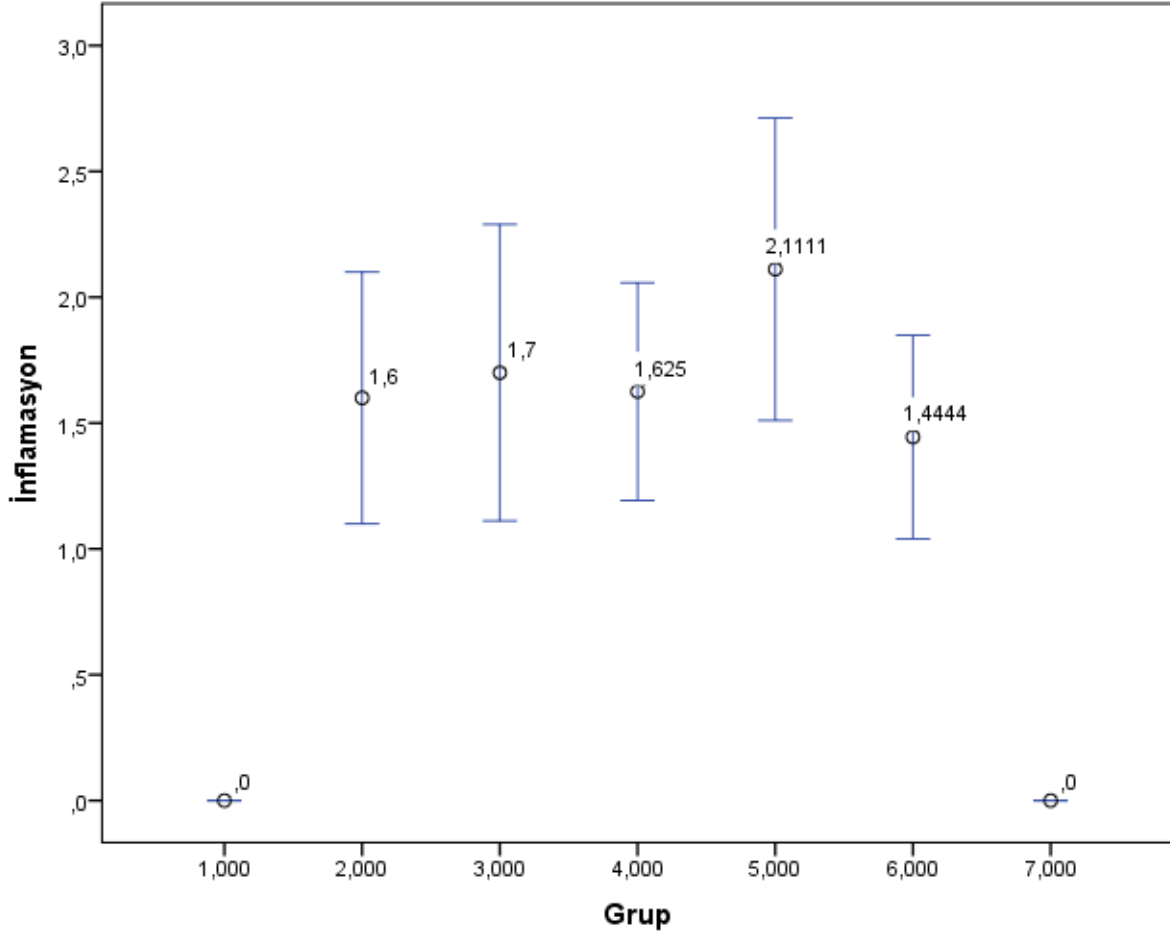
Güç Analizi

Öncelikle elde edilen deskriptif ölçümler ile güç analizi yapılarak çalışma için ideal örneklem büyüklüğü belirlendi. Fibrozis ve hiperemi değerlerine göre yapılan güç analizinde etki büyüklüğü; $d = 0.80$, hata düzeyi% 5 ve güç değeri % 95 olarak belirlendiğinde her grup için minimum sayı 6 olarak hesaplandı. Çalışmada popülasyon sayısı her alt grup için minimum 8'e, maksimum 10'a ulaştı. (Grup 1: 10, grup2:10, grup3: 10, grup 4: 8, grup 5: 9, grup 6: 9, grup 7: 10) Toplam 66 rat 'a ulaşan çalışma bu örnekleme ile tamamlandı.

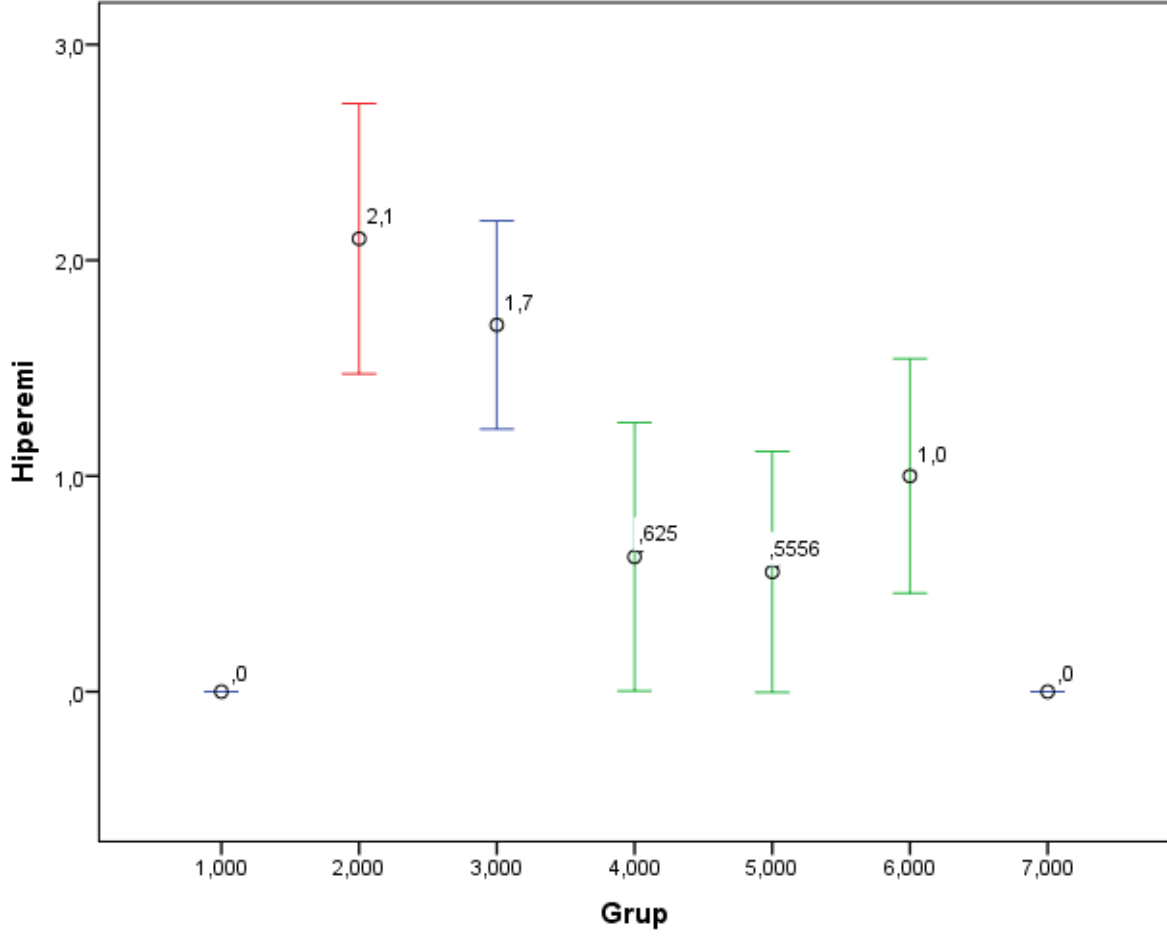
Tüm gruplar arası değerlendirmelerin fibrozis ve hiperemi açısından skorlarının karşılaştırılması aşağıda grafiklerde gösterilmiştir.



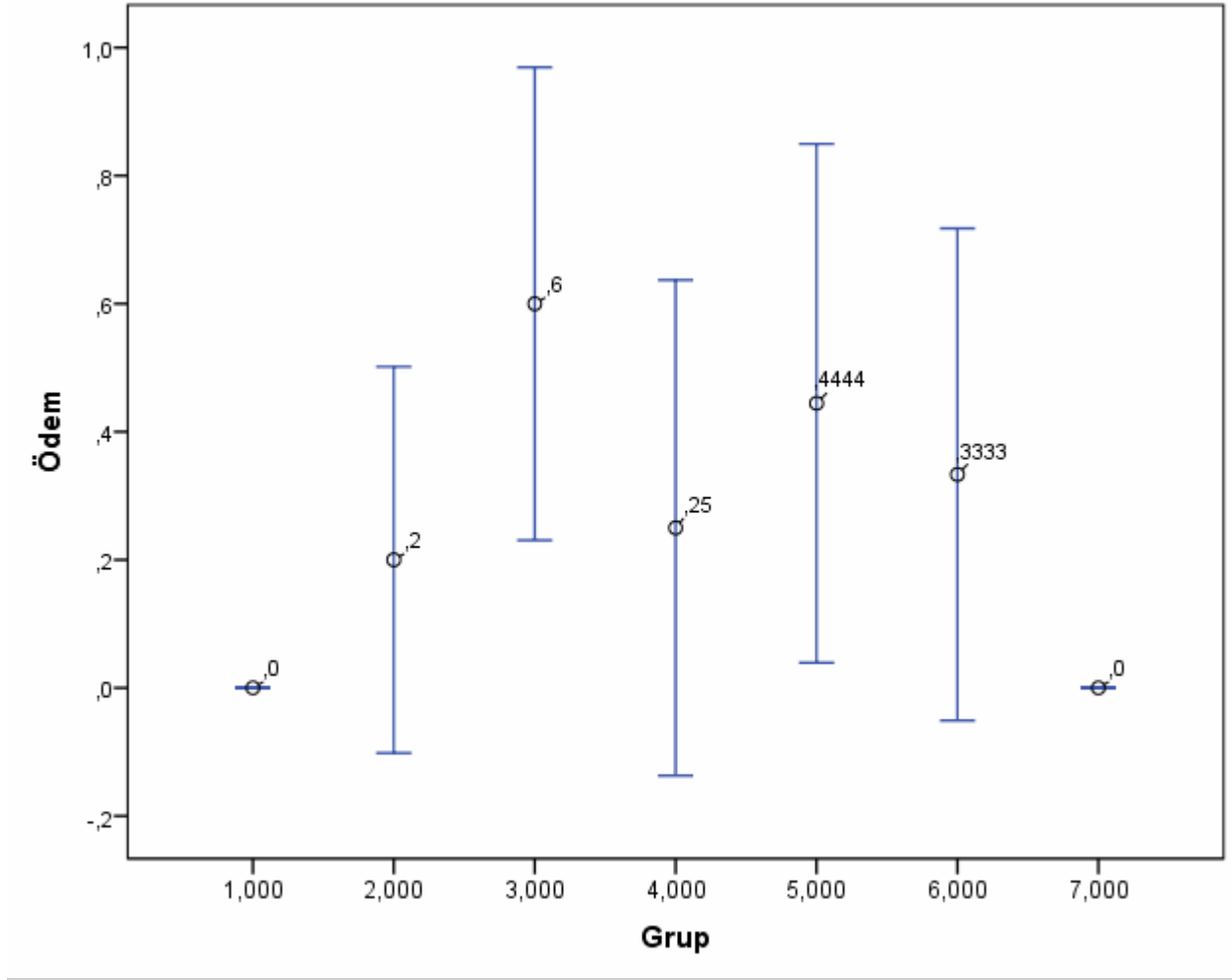
Grafik 1. Tüm grupların fibrozis skorlarına göre grafiği



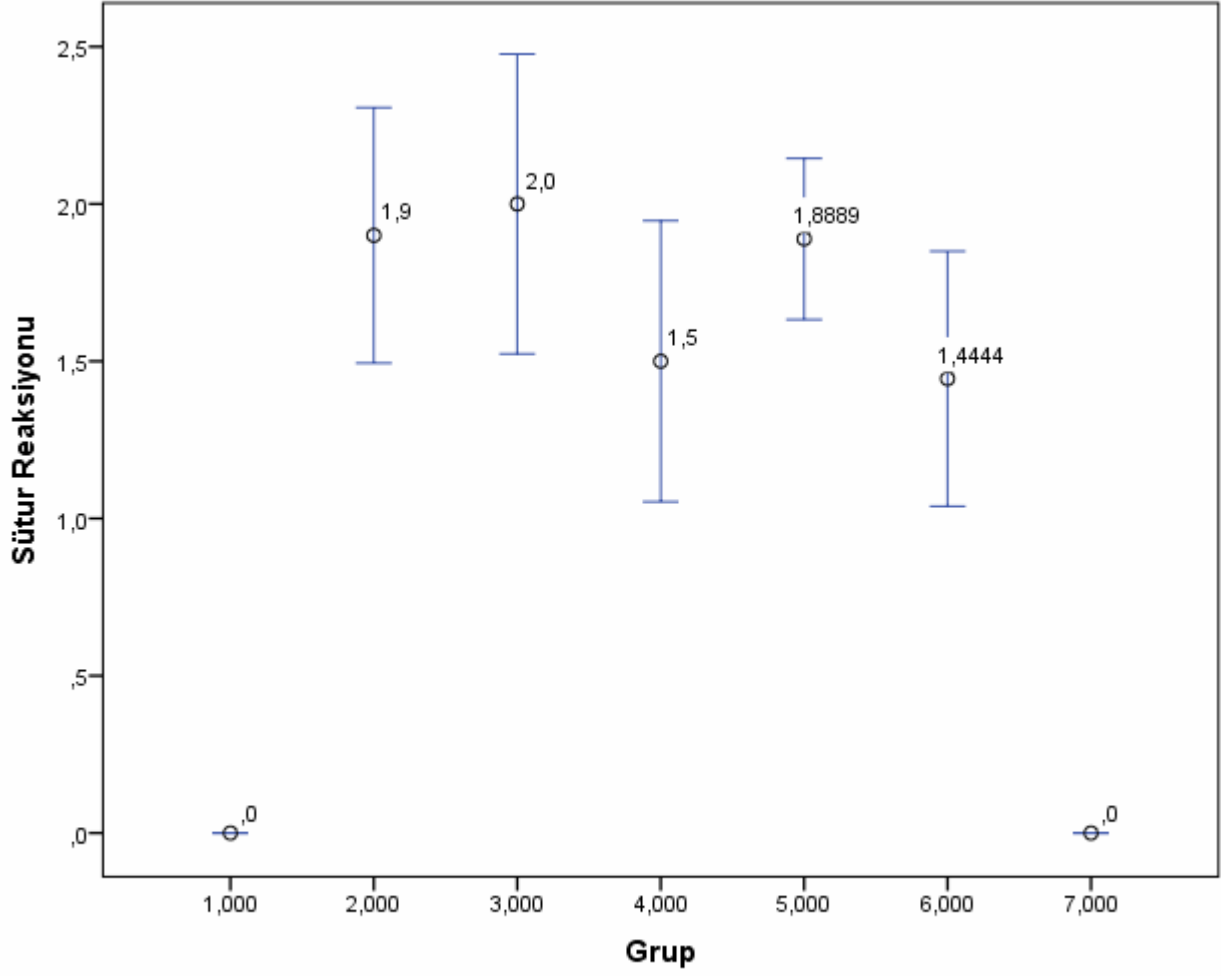
Grafik 2. Tüm grupların inflamasyon skorlarına göre grafiği



Grafik 3. Tüm grupların hiperemi skorlarına göre grafiği



Grafik 4. Tüm grupların ödem skorlarına göre grafiği



Grafik 5. Tüm grupların sütür reaksiyonu skorlarına göre grafiği

6. TARTIŞMA

Hipospadias erkeklerde en sık görülen genital malformasyondur ve ortalama 250-300 doğumda bir görülmesiyle oldukça yaygın bir anomalidir[23], [24], [25]. Hipospadias cerrahisi sonrası bakım ve pansuman cerrahi sonrası komplikasyon gelişme ihtimalinden dolayı azami öneme sahiptir. Bir çok tekniğin olmasına rağmen komplikasyon oranlarının da yüksek olması nedeniyle hem hasta açısından hem de cerrah açısından zor bir süreç olduğu aşikardır. Cerrahi teknik ve tecrübe kadar hastanın doku iyileşmesinin de iyi olmasını gerektirmektedir. Cerrahi sonrası fistül gelişimi başta olmak üzere komplikasyon görülen operasyonlarda yeniden gerçekleştirilen cerrahi işlemlerde başarı şansı giderek düşmektedir [103]. Cerrahi sonrası insizyon hattına yerleştirilen bactigras gibi pansuman materyallerinin postoperatif dönemde hastadan çıkarılması esnasında doku travmasına ve akabinde fistüle neden olabilmesi, çocuklarda psikolojik travma oluşturması nedeniyle yara iyileşme süreci sonrasında dokudan çıkarılma ihtiyacı olmayan ve aynı zamanda doku iyileşmesini destekleyen biodegradable nanofiberlerin kullanımının faydalı olabileceği hipotezinden hareketle remodelling aşamasında nedbe dokusu ile bütünleşebilecek bir material üretimi gerçekleştirildi.

Hipospadiasta hasta grubunun ağırlıklı adolesan yaş veya öncesi olması nedeniyle hasta uyumunun düşüklüğü, yara yerinin hasta tarafından travmatize edilebilmesi, akabinde cerrahi komplikasyonlar ile seyredebilmektedir.

Yara iyileşmesinde inflamasyon ve fibrozis rolü yadsınamaz aşamalardandır. Ancak aşırı fibrozis yarada skatris oluşumuna, aşırı inflamasyon da doku destrüksiyonuna sebep olacağından iki faktör de optimum düzeyde olmalıdır. Yara bölgesine ilk iki gün içerisinde nötrofilleri ve ardından 2 ila 4.gün arasında makrofajlar skar bölgesinde baskın duruma geçerler. Makrofajların skar dokuda biriktikleri sırada skardaki gerim kuvveti minimaldir ve ölü dokular fagosite edilir. Bu sebeple iyileşmekte olan skarda erken dönem açılma ve ayrılma, fistül meydana gelmesi en geç üç ila beşinci günlerde olur [101],[110]. Proliferasyon aşamasının 21 gün sürmesi ve bu fazda etkin hücre tipi olan fibroblastların hakim olması doku sağlamlılığı için bir gerekliliktir. Fibroblastlar tarafından kollajen meydana getirilerek dört ve beşinci günde yarada meydana gelen gerilme kuvvetini yükseltmeye başlanılır. 3. haftada kollajen üretimi maksimum düzeye ulaşır [110]. Yara iyileşmesi aşamasında mevcut pansuman materyalinin doku üzerindeki etkisi önemlidir.

Ratlarda epidermis ve dermis iyileşmesinin insanlardakine göre farklılıkları deneysel bir kaç rat çalışmasında gösterilmiş olup Vidinsky ve ark. [165] tarafından da ortaya konulmuştur. Rat cildinde yara iyileşme sürecinde histomorfolojik ve kronik değişikliklerin ilk 7 günde olduğunu savunmuşlardır. İyileşmenin ilk üç gününde akut inflamatuvar faz insanlara göre daha hızlı ilerlemiştir. Proliferatif fazın ise özellikle beş ve altıncı gün arası pik yaptığını bildirmişlerdir. İnsanlarda 7. günden itibaren başlayan matürasyonun ise ratlarda altıncı günde başladığını raporlamışlardır. Bu benzerlikler nedeniyle bu çalışmada rat kullanılmıştır.

Nanobiyoteknoloji bir çok alanda olduğu gibi tıp alanında da çığır açan gelişmelere neden olmuştur. Nanofiberlerin geniş yüzey alanına sahip olmaları, çok küçük ortamlar gerektiren yeni

teknolojilerde oldukça kullanışlı olmaları, yüksek yüzey alanı ile hacim oranı, çok gözeneklilik ve değişik davranış özellikleriyle nanofiberlerin tıp alanında biyodegradable materyallerle kombine edilebilmesi konusunu gündeme getirerek dokuya sürekli uygulamaya gerek kalmadan tek seferlik uygulamayla uzun etki sürelerine ulaşmayı planlayan malzemeler üretilmesini sağlamıştır. [156].

Elektro-eğirme(elektro spinning) devamlılığı mevcut oldukça ince bir lif meydana getirme hedefiyle kullanılan uygulanabilirliği basit, hızlı ve detaylı bir tekniktir [168]. Bu yöntem ile nanometre boyutlu çap aralığında polimer elyaf üretimi gerçekleştirilebilmesi, tipik olarak bu nanofiber matrislerin % 90'dan fazla gözenekliliğe sahip olması nedeniyle hipospadias cerrahisinde ve yara iyileşmesinde ratlarda da kullanılabilir bir malzemedir[169].

Biodegradable elektrospin nanofiberler, halihazırda bir çok tıbbi branşta sinir ve kas iyileşmesinde kullanılmaktadır [141]. Uyanık ve ark. [170], rat tendonları üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada tendonda travma oluşturulduktan sonra bir grupta yaraya PLGA uygulamışlar ve kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında PLGA uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre inflamasyon ve fibrozis skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. PLGA'nın yara iyileşmesi aşamasında tendon yapışmasını engellemek için çevre dokulardan fibroblast göçünü önlediğini ve tendonu çevre dokulardan izole ederek intrinsik yara iyileşmesini maksimize ettiğini düşünmüşlerdir. Çalışmalarında PLGA materyalin biyomekanik testleri anlamlı olarak etkilemediği ancak peritendinöz adezyonları önemli ölçüde azalttığı düşünülmüş ve histopatolojik incelemede bu etkinin inflamatuvar yoğunluk ve fibrozis ile oluşabileceği kanısına varılmıştır. Jin ve ark. [171], PLGA'nın biyomedikal uygulamalarda büyük ölçüde daha hızlı bozunma davranışı nedeniyle genellikle PLA'dan üstün olduğunu, ancak biyodegradasyonu sonucunda lokal olarak uygulandığı bölgeyi zayıf asidik hale getirdiğini bildirmişlerdir. PLGA'nın biyodegradasyonu sonucu bu oluşan asidik ortamın, proinflamatuvar yanıtla sonuçlanabileceğini belirtmişlerdir. PLGA, bu asidik özelliklerinden dolayı çalışmamızda tercih edilmemiştir.

PVA, biodegradable, toksik olmayan, bir ilacın salınması üzerinde daha iyi kontrol sahibi olmasını sağlayan hidrojel oluşturma özelliklerine sahip bir maddedir. Ayrıca küçük moleküllere geçirgen olmasının yanında, düşük arayüzey gerilimine sahip olması onu potansiyel yara pansuman uygulamaları için uygun hale getirir. PVA'nın perineal yara iyileşmesinde etkili olabileceği, pelvik eviserasyon cerrahisinden sonra perineal yara süpürasyonu olan hastaların araştırıldığı bir çalışmada gösterilmiştir. Yara yerine povidon iyodin uygulamasından sonra cilde PLA yerleştirilmesiyle yara iyileşmesine olan faydası tespit edilmiştir [172].

PCL, uygun fiziksel ve kimyasal nitelikleri ve ağır bozunum hızı sebebiyle ilaç distrübisyonu, cerrahi dikişler ile doku mühendisliği iskeleleri benzeri birçok biodegradable çalışmalarda tercih edilmektedir. PCL'nin karotid vasküler greft olarak kullanıldığı deneysel çalışmada, ince yoğun bir iç katman, gevşek bir orta katman ve yoğun bir dış katmandan oluşan üç katmanlı bir vasküler PCL grefti elektrospin yoluyla hazırlanmıştır. Gevşek orta tabakanın, büyük miktarda MCP-1, VEGF üreten makrofaj göçü dahil olmak üzere hızlı hücre infiltrasyonuna izin verdiği görülmüştür. Bunun da daha sonra hızlı endotelizasyon, kılcak oluşum ve düz kas yenilenmesi dahil olmak

üzere vasküler rejenerasyonu ve yeniden modellemeyi desteklediği görülmüştür. Bu çalışmada, PCL'nin vasküler greftlerin gözenekli yapısının neoarter rejenerasyonu için özellikle önemli olduğu gösterilmiştir[148]. Ancak PCL'nin biyodegradasyonu PLA'ya görece yavaş olup parçalanma zamanı 2-3 sene civarındadır [151]. Bu bozunma süresi uzunluğundan dolayı çalışmamızda tercih edilmemiştir.

PLA, biyomedikal uygulamalarda diğer biyomalzemelere göre çeşitli avantajlara sahiptir. Öncelikle biyolojik olarak uyumludur, yani canlı doku ile temas ettiğinde olumsuz bir reaksiyona neden olmaz. Biyodegradable olup zaman içerisinde metabolitlerine ayrışır. Üçüncüsü, birden fazla ilaç uygulamasına uyacak şekilde tasarlanabilecek çok çeşitli mekanik ve fiziksel özelliklere sahiptir. [173]. PLA içeren formülasyonlar, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından çoklu uygulamalar için onaylanmıştır ve bu da PLA'nın ilaç testleri çalışmalarında kullanılabilirliğini uygun hale getirmiştir [174]. Nguyen ve ark. [175], PLA polimerinin etkisini ratlar üzerinde yara iyileşmesi modelinde açık yara üzerine uygulayarak mukayeseli olarak göstermiştir. 7 ve 15. gün yara büyüklüklerini kapanma oranlarıyla karşılaştırmıştır. Yara iyileşmesini her ne kadar kurkumin ekleyerek de gerçekleştirmiş olsalar çalışma sonuçlarında sekonder iyileşmeye bırakılanlar ile mukayese edildiğinde PLA uygulanan gruplarda uygulanmayanlara göre anlamlı derecede yara kapanmasının hızlı olduğu gözlemlenmiştir. Ancak çalışmamızda sekonder iyileşmeye bırakılanlar ile PLA nanofiber uygulananlar arasında histopatolojik incelemede en azından histolojik düzeyde anlamlı bir farklılık ortaya konulamamıştır. Mevcut çalışmanın çalışmamızdan farkı makroskopik düzeyde yara kapanma oranlarının kıyaslanmasıdır. PLA polimeri, yüksek dayanım ve yüksek modül özelliklerinin yanında elektrospin metoduyla kolaylıkla üretilebilmesi nedeniyle çalışmamızda da hipospadias modeli oluşturulan ratlara kolaylıkla uygulanmıştır[146]. Ancak çalışmamız sonucunda pür nanofiber uygulamasının ratlarda yara iyileşmesine istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Hamad ve ark [176], araştırmaları sonucu PLA'nın ince kesilebilme özelliğinin ileride klinik uygulamalar hususunda avantajlarının görüleceğini belirtmiştir. İnce kesilebilme ve nano boyutta materyal olduğu için kuantum mekaniği göstermesiyle, PLA biodegradable materyal çalışmamızda başarıyla kesilip rat penisine dahi uygulanacak şekilde ince kesitler alınabilmiştir. Ayrıca son derece yumuşak bir materyal olup ratlarda herhangi bir huzursuzluğa yol açmamış, allerjik bir reaksiyon göstermemiş, 15 gün içinde çalışmanın uygulandığı tüm ratlarda metabolize olmuş halde olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda sham grubu olan grup 1 ile hipospadias modeli oluşturulmadan nanofiber sarılan grup 7'nin penektomi materyallerinin incelemesinde doku histolojisinin her iki grupta doğal histolojik yapıdan farklı olmaması PLA nanofiber materyalin üretral ve penil dokuda iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Çalışmamızda gruplararası değerlendirmede fibrozis ve inflamasyon skorunun iyatrojenik hipospadias yapılıp sadece boş nanofiber sarılan grup 3 ile diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı raporlanmıştır.

Nanofiber uygulanan grupların iyatrojenik hipospadias oluşturulup sekonder iyileşmeye bırakılan grup 2'ye göre üretral ve penil yara iyileşmesinde istatistiksel anlamlı etkisinin olmaması şu hipotezi ortaya çıkarmıştır. Nanofiber materyalin yara iyileşmesi üzerine tek başına anlamlı etkisi bulunmamıştır ancak bu uygulamanın dexpanthenol gibi ilave edilebilir materyaller ile emdirilmesi sonucu yara dokusunda olumlu etkiler görülebileceği, cerrahi sonrası başarı şansını artırabileceği konusunda umut vaad edicidir. Ayrıca biodegradable olması da bactigrass ve diğer çıkarılabilen pansuman materyalleriyle kıyaslandığında dokuya travma vermemesi açısından önemlidir.

Pantotenik asitin alkol formu olan dexpanthenol, hem serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önler hem de mitotik aktiviteyi artırarak antiinflamatuvar etki gösteren bir bileşiktir[3], [117]. İntraüretral dexpanthenol uygulamasının üretral inflamasyonu ve fibrozisi önemli ölçüde azalttığı, ratlar [133],[177] ve tavşanlar [3] ile yapılan deneysel çalışmalarda ortaya konmuştur. Ayrıca dexpanthenolün topikal kullanımında yara iyileşmesinde hem dokunun hidrasyonu ve bariyer fonksiyonunun yanında ciltte bulunan stratum corneum lipid tabakaları için önemli olan yağ asitleri ve sfingolipidlerin sentezini katalize etmesinin [119], [120] etkili olduğu görülmüştür. Wiederholt ve ark. [130], dexpanthenolün IL-6 ve IL-8 ekspresyonunun dermal fibroblastlarda arttığını göstermişlerdir. Ayrıca benzer şekilde Yardımcı ve ark. [133] yaptıkları çalışmada üretraya lokal uyguladıkları dexpanthenol ile üretra darlığının gelişimini azalttığını tespit etmişlerdir. Karakan ve ark. [3] da hypospadias cerrahisi yaptıkları tavşanlarda lokal dexpanthenolün de yara iyileşmesini arttırdığını komplikasyonları azalttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak hem biodegradable materyal ile doku desteği sağlanmış hem de yavaş salınımlı ve uzun etki ile dexpanthenolün iyileşme üzerine katkısı incelenmiştir.

Karakan ve ark. [3] intraüretral uygulanan dexpanthenolün etkisini deneysel bir çalışmada ortaya koymuştur. 18 sağlıklı tavşan üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada penis ventral yüzden insizyonla iyatrojenik hipospadias oluşturulduktan sonra intraüretral salın uygulaması ile günde 1 defa intraüretral dexpanthenol ve günde 2 defa intraüretral dexpanthenol uygulaması karşılaştırılmıştır. 15 gün sonra alınan penektomi materyallerinde spongiyofibrozis, inflamasyon, lenfosit miktarı ve ödemi değerlendirerek skorlama yapmışlardır. İntraüretral dexpanthenol uygulanan gruplarda uygulanmayan gruba göre inflamasyon ve fibrozisin anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Bir miktar inflamasyonun yara iyileşmesi için gerekli olduğunu, ancak aşırı inflamasyonun yara iyileşmesinde olumsuz sonuçlara neden olabileceğini belirtmiştir. Dexpanthenolün bu etkisini hücrelerden fibroblast miktarının salınımını artırarak sağladığını, bu sayede skar formasyonunun daha az görülebileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da 15. Günde yapılan penektomi materyalleri aynı boyama yöntemleriyle değerlendirilmiş, skorlamada fibrozis ve inflamasyona ek olarak hiperemi, sütür reaksiyonu gibi parametreler eklenmiştir. Çalışmamızda skar üzerine sarılarak uygulanan nanofiber materyaller cilt üzerinden uygulandığı için

dexpanthenole günde bir veya 2 defa kısa süreli uygulama şeklinde değil nanofiber materyal metabolize olana kadar uzun süreli ciltten emilim sonrası histolojik incelemeleri yapılmıştır. Çalışmamızda da fibrozis skorları dexpanthenol uygulanan gruplar olan grup 4(dexp)'te $1,5\pm 0,53$ ile grup 6(dexp+prp)'da $1,5\pm 0,52$ skorlarıyla diğer gruplara oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışma bir hayvan çalışması olduğu için insanlarda uygulandığı gibi üretral kateter uygulanamadığı ve erken dönem penektomi yapıldığı için hiçbir hayvanda fistül görülmediğini aktarmışlardır. Bu iki husus çalışmamızla Karakan ve arkadaşlarının çalışmasının benzerlikleridir. Sonuç olarak bu çalışmanın sınırlı sayıda hayvan ile yapıldığını, uygulamada limitasyonları olduğunu ancak dexpanthenolün üretra üzerindeki etkilerin daha net anlaşılabilmesi için ileri düzeyde daha çok çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Yardımcı ve ark. [133], 27 adet rata pediatrik üretratom ile üretradan saat 6 yönünden insizyonla mürsküler doku ve spongiöz cismi de kapsayacak şekilde iatrojenik üretral travma modeli oluşturmuşlardır. İntraüretral salin, günde 1 defa intraüretral dexpanthenol, günde 2 defa intraüretral dexpanthenol ile 15 gün boyunca mukayeseli uygulanmış, 15 gün sonra alınan penektomi materyalinde histopatolojik inceleme yapılmıştır. Spongiyofibrozis, inflamasyon, hiperemi ve ödem değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda hem inflamasyon hem fibrozis açısından anlamlı fark bulunmuştur. Sonrasında dexpanthenolün fibrozisi ve inflamasyonu azalttığını, yara iyileşmesi sonuçlarının daha olumlu olduğunu gözlemlediklerini ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda da 7 grup içerisinde grup 4(dexp) ve grup 6(dexp+prp)'ya tedavileri esnasında dexpanthenol içeren nanofiberli materyaller kullanıldı. Dexpanthenol materyal içeren biodegradable materyaller cilde yerleştirildikten sonra cilt ile teması hiç engellenmedi. Penektomi süresi olan 15 gün sonrasında penis cildi makroskopik ve histopatolojik olarak incelendiğinde nanofiber materyal bulgusuna rastlanmadı. Çalışmamız dexpanthenolün 15 gün boyunca PLA materyal ile uzun süreli topikal olarak uygulamasına örnek bir çalışma olması açısından literatürde benzersizdir. Çalışmamızın sonuçlarında herhangi bir nanofiber materyal uygulanmadan sekonder iyileşmeye bırakılan grup 2 ile dexpanthenol emdirilmiş nanofiber uygulanan grup 4 ile dexpanthenol ve PRP emdirilmiş nanofiber uygulanan grup 6 arasında grup 2 ye göre anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca Yardımcı ve arkadaşlarının çalışmasında bahsedilen limitasyonlardan uygulama süresi ve methodu çalışmamızda ilaç uygulamalı PLA materyal çözümüyle kısmen de olsa aşılmış olup seri üretim materyale geçiş aşamasında umut vaat edici adımlar atılmasına neden olacaktır.

Aydın ve ark. [178] testis torsiyon modeli üzerinden yürüttükleri rat çalışmasında, artifisyel testis torsiyonu uygulanıp 2 saat sonra detorsiyon yaptıkları ratlara dexpanthenolün etkisini gözlemek için intratestiküler dexpanthenol uygulamışlar ve 4 saat sonra kan örnekleri alındıktan sonra orşiektomi yapmışlardır. Çalışmanın sonuçlarında dexpanthenol uygulanmayan gruplara kıyasla tedavi verilen grupta iskemi reperfüzyon hasarının histolojik ve fonksiyonel olarak daha az görüldüğü ortaya konmuştur. Bu durum da dexpanthenolün hem yara iyileşmesi hem de organlar üzerinde iskemi reperfüzyon hasarına yönelik koruyuculuğunu destekler niteliktedir. Her

ne kadar çalışmamızda organ kaybı söz konusu olmasa da dexpanthenolün hücresele düzeyde koruyuculuğunu ve dokunun canlı kalmasını destekleyici özelliklerini raporlamaktadır .

Altıntaş ve ark. [179] renal iskemi modeli yaptıkları rat çalışmasında, 40 adet erkek rata sağ nefrektomi yapılması sonrası sol renal hiluma iskemi oluşturma amaçlı vasküler klempler yerleştirilmiş, farklı zamanlarda 500mg/kg dexpanthenol verilen ve verilmeyenler işlemde sonra süperoksit dismutaz(SOD),glutasyon peroksidaz gibi iskemi reperfüzyon hasarı göstergeleri, iskemiye maruz bırakılan böbrekteki histopatolojik incelemeler, üre, kreatinin, albümin, değerleri, kandaki serbest oksijen radikalleri gibi kriterler açısından incelenmiştir. Dexpanthenol verilenlerde verilmeyen gruplara göre iskemi reperfüzyon hasarı, 24 saat sonra üre ve kreatinin değerleri, serbest oksijen radikalleri değerlerinin düşüşü, patoloji spesimenlerinde apoptotik değişikliklerin gözlenme oranları gibi parametrelerde tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı derecede azalmalar görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu çalışmada provitamin B5 olan dexpanthenolün renal iskemi reperfüzyon hasarını önleme ve azaltmada etkili olduğu, hem ucuz olduğu hem kolay uygulanabilirliği hem de güvenli kabul edildiği, ancak insanlarda etkin doz ayarlaması ve uygulanabilirlik açıdan daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, Gürler ve ark. [180], sıçanlarda metotreksatın neden olduğu karaciğer oksidatif toksisitesine karşı dekspanthenolün antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle koruyucu etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. 32 ratı dekspanthenol verilen, dexpanthenol ve metotreksat verilen ve sadece metotreksat verilenlerle kıyaslamışlardır. 21 gün sonra ratlar sakrifiye edilip intrakardiyak kan örnekleri alınıp karaciğer dokuları histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Serum örneklerinden karaciğer fonksiyon testlerine bakılmış, histopatolojik incelemede total antioksidan değerleri, süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, glutasyon, malondialdehit ölçümleri yapılmıştır. Sonuçlar, dekspanthenolün metotreksat ile indüklenmiş hepatotoksosite üzerinde karaciğer dokusunun antioksidan/oksidan enzimleri, karaciğer fonksiyon testleri ve histolojik değişiklikler açısından iyileştirici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak karaciğer toksisitesini azaltmak için metotreksat tedavisi sırasında dekspanthenolün uygulanabileceğini, ancak insanlarda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu öne sürmüşlerdir. Çağın ve ark. [181], artifisyel mezenterik iskemi reperfüzyon modeli oluşturdukları rat çalışmasında mezenterik artere 2 saatlik klemp koyarak farklı rat gruplarında dexpanthenol etkilerini gözlemlemişler, çalışmalarının sonucunda dexpanthenol uygulaması yapılan ratlarda oksidatif stresin, intestinal motilitenin ve iskemi reperfüzyon hasarına yönelik incelemelerde dexpanthenolün olumlu etkilerini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmalar dexpanthenolün sadece çalışmamızda değerlendirdiğimiz hipospadik vakalarda üretra ve cilt yaralarının iyileşmesinde kullanılacak bir madde olmasından ziyade vücutta gerçekleşen tüm organ yara onarımları, iskemi reperfüzyon hasarından ve serbest oksijen radikallerinin salınımından korunma gibi hususlarda da dexpanthenolün etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmamızda iyatrojenik hipospadias sonrası cerrahi uygulanan tüm gruplarda fibrozis skor ortalamaları Grup 2(sek) için $2,2\pm 0,78$, Grup 3(nano) için $1,8\pm 0,42$, Grup 4(dexp) $1,5\pm 0,53$, Grup

5(prp) $2,5\pm 0,52$, ve Grup 6(dexp+prp) için $1,5\pm 0,52$ olarak raporlanmış olup bu gruplardan fibrozis skoru en düşük olan iki grup ikisinde de dexpanthenol içeren grup 4 ve grup 6 'dır.

Çoklu grupların birbiriyle olan kıyaslamalarında ise fibrozis skorları sırayla nanofiber sarılan Grup 3-4-5 ve 6'dan dexpanthenol içeren Grup 4(dexp) ve Grup 6(dexp+prp)'nın, dexpanthenol verilmeyen diğer cerrahi gruplara göre (Grup 2-3-5) anlamlı derecede fibrozis düzeylerinin daha düşük olduğu Tablo 3'te gösterilmiştir . Bu da dexpanthenolün hem üretral mukoza iyileşmesi hem de penis cildinin iyileşmesini, mukoza ve dokulara migrasyon sağlayıp bariyer fonksiyonunu artırarak iyileşmeye olumlu katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Şentürk ve ark. [182], 27 dişi rat üzerinde laringeal sinir kesisi modeli üzerinden yaptıkları çalışmada, kontrol grubu ile primer onarım ve PGA kaplı nanofiber biodegradable materyal sararak yaptıkları sinir onarımını karşılaştırmışlardır. Çalışma iki aşamalı cerrahi olarak planlanmıştır. İlk aşamada sinir hasarı oluşumu ve onarım aynı seansta gerçekleştirilmiştir. 4 ay sonra ikinci seansta endoskop ile vokal kord hareketliliği değerlendirilmiştir. Vokal kord değerlendirilmesi sonrası ratlar sakrifiye edilerek histopatolojik örnekleme yapılmak üzere spesimenler patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Araştırma sonuçlarında gruplarda operasyon sonrası vokal kord hareketliliğinin PGA materyal sarılarak kondüit ile cerrahi onarım yapılan grupta en yüksek olduğunu raporlamışlar ancak klinik anlamlı fark saptamamışlardır. Bu durum çalışmamızda kullanılan PLA biodegradable nanofiber materyalin PGA gibi farklı varyasyonlarının, yara dokusunun yerine, iyileşme süresine, iyileşme bölgesine göre seçiminin dikkatle yapılması gerektiği açısından fikir verici mahiyettedir. Farklı nanofiber materyallerle daha kalabalık gruplarda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

PRP normalden yüksek trombosit içeriği nedeniyle fizyolojik değerden daha fazla büyüme faktörünün yanında bir çok mediatör içermesi,yara iyileşmesini hızlandırıcı ve fibrozisi önleyen insülin benzeri büyüme faktörü, platelet derived growth factor (PDGF), vasküler endotelial growth faktörü (VEGF), transforming growth factor (TGF- β) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) nedeniyle epitelizeasyonu artırdığı bilinmesi nedeniyle yara iyileşmesinde etkisini gösteren birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır [138]. Lacci ve ark [139], PRP'de mevcut olan aktive edilmiş trombositlerin, yaralar veya hasarlı dokular içindeki açığa çıkmış endotelyumla temas ettiklerinde birçok büyüme faktörünü artırarak yara iyileşmesinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Mevcut çalışmalar, yanıkların veya diyabetik ayak ülserlerinin neden olduğu cilt yaralarının tedavisinde, yardımcı üremede, çeşitli oral ve maksillofasiyal prosedürlerde doku onarımında, ortopedik ve travmatolojik tedavilerde PRP uygulamalarının kullanımını güçlü bir şekilde desteklemektedir. Bir çok tıp branşında PRP'nin otoimmünite hasarları da dahil olmak üzere yara iyileşmesinde kullanımını destekleyen yayınlar mevcuttur [183]. Rejeneratif tıp konusunda ise etkinlikleri, kabul edilmiş standart hazırlama protokolünün olmaması nedeniyle henüz başlangıç aşamasındadır. PRP'nin doku iyileşmesi, bu tedavinin hazırlık aşamaları, uzun vadeli yan etkileri ve anti-agregan ilaç ile etkilerinin PRP bazlı tedavilerdeki mekanizmasını anlamak zorunludur.

PRP uygulaması ile kutanöz yara iyileşmesinin uzun vadeli sonuçlarını doğrulayabilecek veri eksikliği de ayrıca mevcuttur. PRP tedavisindeki uygulama zorluklarına ve tartışmalara rağmen son klinik deneyler, üroloji, dermatoloji, diş hekimliği, oftalmoloji, ortopedi ve diğer alanlarda PRP uygulamasının umut verici sonuçlarını göstermektedir. Bu nedenle, PRP'nin yara iyileşmesini tedavi etmek, rejeneratif tıp olarak etkinliğini doğrulamak için önemli bir örneklem büyüklüğüne sahip, daha büyük gruplarda kontrollü çalışmalara oldukça ihtiyaç vardır [184]. Aydın ve ark. [185] sistosel tamiri yapılan 56 hastalık çalışma grubunun yarısına PRP'yi puboservikal fasyadan uygulamışlardır. Hastalara 16 F foley kateter yerleştirildikten sonra üretral eksternal meatusun 3 cm altından vajinal kafa doğru sistoselin distal ucuna kadar orta hat dikey vajinal insizyon yapılmıştır. Daha sonra diseksiyonla pubovezikal fasya mesane üzerinde ortaya çıkarılarak puboservikal fasya içine 30 G ½ iğne ile 4 cc PRP enjekte edildi ve ardından mesane anatomik eksende manuel olarak redükte edilip işlem sonlandırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarında PRP enjekte edilerek sistosel tamiri yapılan grupta ameliyat sonrası memnuniyetin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Mlynarek ve ark.[186], PRP'nin rotator cuff yırtıkları, diz osteoartriti, ulnar yan bağ yaralanmaları, lateral epikondilit, hamstring yaralanmaları ve Achilles tendinopatisi gibi çeşitli kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanıldığını bildirmişlerdir. PRP klinik olarak erken dönemlerde eklem içine uygulanmıştır. PRP'nin artroskopik rotator cuff tamiri sırasında kullanılarak onarım sürecini geliştirmek ve hızlandırmak amacıyla kullanıldığı ifade edilmiştir. PRP'nin içerdiği yüksek bir büyüme faktörü konsantrasyonu sayesinde potansiyel olarak yaralı tendonun iyileşme sürecini uyarabileceği, büyüme faktörleri, hücre çoğalmasını, anjiyogenezi ve hücre dışı matriks sentezini teşvik edebileceği, bu durumun da dokunun daha iyi rejenerasyonuna ve onarımına yol açabileceği ifade edilmiştir. Ancak bu konu hakkında yeteri kadar çalışma olmadığı ifade edilmiş, artroskopi sırasında PRP enjeksiyonunun yeniden rotator cuff yırtığı oranlarında düşmeye neden olup olmadığı hakkında yeterli veri sonuçlarının olmadığı bildirilmiştir.

Otolog trombosit zengin plazma (PRP)'nin jel formu, yumuşak ve kemik doku defektlerinin tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kazakos ve ark.[187], akut uzuv yumuşak doku yaralarının tedavisinde otolog PRP jeli kullanımının faydalarını değerlendirmeyi amaçladığı 59 hastayı ikiye ayırmış, geleneksel pansumanlarla, lokal PRP jel uygulaması kıyaslanmıştır. PRP jel uygulaması yapılanlarda yara iyileşmesinin önemli ölçüde daha hızlı olduğunu raporlamış ve ortalama plastik rekonstrüksiyon süresinin çok daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Çalışma, PRP jel tedavisinin akut travma yaralarının tedavisinde değerli ve etkili bir yardımcı olabileceği sonucuna varmıştır. Çalışmamızda PRP, elde edildikten sonra aynı gün oda koşullarında saklanmasını takiben PLA üretim aşaması esnasında uygulama yapılmış, daha sonra bu formda iken ertesi gün rat penisine sarılmıştır. Çalışmamızın istatistiksel değerlendirilmesinde PRP uygulanmış PLA materyali ile uygulanmayan grup arasında herhangi bir farkın olmaması, PRP'nin nanofibere sarılmış formunda, kuru halde uygulanması nedeniyle jel ile uygulamaya nazaran içeriğindeki zengin faktörlerini koruyamaması olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda PRP'nin daha çeşitli formlarda hazırlanması ihtiyacı mevcuttur.

Aydın ve ark. [1], 23 rat üzerinde deneysel çalışmada rat üretralarında insizyon sonrasında sekonder iyileşme ve günde 1 defa 22G kateter üzerinden intraüretral PRP uygulamasını karşılaştırmışlar, 15 gün sonra ratlar penektomi yapılmak üzere sakrifiye edilmişlerdir. Histopatolojik incelemede mukozal inflamasyon, fibrozis ve ödem parametreleri değerlendirilmiştir. Mukozal inflamasyon, fibrozis ve ödem parametrelerinin hepsinde sekonder iyileşmeye bırakılanlar ile günde 1 defa PRP uygulaması yapılanlar arasında PRP uygulananlar lehine anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları intraüretral olarak uygulanan PRP'nin üretral yaralanmaya bağlı fibrozis ve inflamasyonu önlemek açısından umut verici olabileceğini ve ratlar üzerinde üretra darlığı gelişimini azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda ratlara uygulanan PRP üretimin hemen ardından direk üretral yoldan uygulanmamış, PLA materyal üzerine emdirilerek uygulanmıştır. PRP emdirilmiş nanofiber uygulanan grubun(Grup 5(prp)), herhangi bir nanofiber materyal uygulanmayıp sekonder iyileşmeye bırakılan(Grup 2(sek)), sadece nanofiber uygulanan(Grup 3(nano)) ve dexpanthenol uygulanan gruplar(Grup 4 ve 6) arasında uygulanmayan gruplara oranla arasında anlamlı derecede fark olmadığı görülmüştür. (Tablo 2.) PRP trombosit zengin içeriğinin yanında, mezankimal hücrelerden salınan ve fibrozisi önleyen insülin benzeri büyüme faktörü, platelet derived growth factor (PDGF), vascular endotelial growth factor (VEGF), transforming growth factor (TGF- β) ve fibroblast growth factor (FGF) gibi faktörlerden de zengindir. PRP'nin elde edilmesi günümüzde kolaydır. Ancak elde edilmesinden sonra hızla bahsi geçen faktörler zaman içerisinde hızla kaybolduğu için spreyleme yöntemiyle PLA materyal üzerinde bu özelliklerini ne kadar koruyacağı bilinmemektedir. Bu konuda elektro-eğirme yöntemiyle üretilen materyallere PRP uygulaması konusunda ileri çalışmalara ve standardizasyona ihtiyaç vardır.

Aydın ve ark. [188] 65 rat üzerinde PRP'nin uygulama şekli ile ilgili farkın irdelendiği çalışmalarında, üretral travma modeli oluşturdukları ratları beş gruba bölerek sham grubu dışındaki gruplara intraüretral salın uygulaması, submukozal PRP, intraüretral günde 1 defa PRP ve günde 2 defa PRP uyguladıkları gruplar arasında intraüretral günde 1 defa PRP uygulanan gruplarda uygulanmayan gruplara göre inflamasyon ve spongiyofibrozisin azaltılması açısından etkin olduğunu, ancak istatiki olarak anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. PRP'nin üretraya submukozal, günde 1 defa veya 2 defa uygulaması şekli arasında da anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda tüm PRP uygulamaları penil doku üzerinden direkt uygulanmış olmakla birlikte PRP emdirilmiş nanofiberli gruplar(Grup 5(prp) ve Grup 6(dexp+prp)) ile diğer gruplar arasında inflamasyon, fibrozis, ödem gibi kriterlerde anlamlı fark bulunmamıştır. PRP'nin PLA materyale uygulanış şekli açısından olası intraüretral yerleştirilme zorluğu çalışmamızla Aydın ve arkadaşlarının çalışmasından farklarıdır. Ancak PRP'nin uygulama methodları açısından ileriki çalışmalarla değerlendirilebilir.

PRP, ucuz, elde edilmesi kolay ve güvenli bir ürün olduğundan ürolojik uygulamalarda da bir çok hastalıkta çeşitli çalışmalarda denenmiştir. Erektile disfonksiyon, Peyronie hastalığı, üretra darlığı, sistit tedavisi gibi alanlarda PRP içeren çalışmalar yapılmıştır. Bununla beraber, mevcut klinik çalışmalar sonucunda, az sayıda örnekler üzerinde çalışılması, standardize edilmemiş PRP üretim

yöntemleri olması ve yeterli sayıda kontrol grubunun olmaması nedeniyle genel anlamda çok az sağlam kanıt göstermektedir. Şimdiye kadar elde edilen kanıtlarla, ürolojide PRP tedavileri zayıf oranda tavsiye edilmektedir (öneri düzeyi C). Bu prosedürün ticari mevcudiyetinin ED' den muzdarip erkekler için önemli bir sosyoekonomik etkiye sahip olabileceği öngörülmüştür. Bu tür bir tedavi için katı düzenleyici prosedürlerin gerekli olmasının nedenidir. Ürolojik hastalıklarda PRP ile ilgili elde edilen sonuçların çoğu umut verici olsa da, hastalar üzerindeki olumlu etkileri ve yan etkilerinin olmaması, ürologların erektil disfonksiyon, peyronie hastalığı, üretra darlığı ve sistit için düzenlenmiş bir tedavi olarak PRP'yi öne sürmeden önce ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşü mevcuttur [189].

7. SONUÇ

Hipospadias sık görülen bir hastalık olup fistül başta olmak üzere postoperatif komplikasyon oranları bir çok cerrahi yöntem tanımlanmasına rağmen halen yüksektir. Hipospadias tedavisinde biyobozunur nanofiber materyallerin kullanımı umut verici bir yaklaşımdır. Cerrahi sonrası üretral iyileşmeye katkıda bulunmak, postoperatif pansuman gerekliliği ihtiyacını ortadan kaldırmak ve özellikle çocuk hasta grubunda psikolojik travmayı azaltmak amacıyla üretilmesi planlanan biodegradable nanofiber materyaller rat cildine ve üretrasına biyoyoumludur. Ancak insan cildi ve üretrasında uygulanacak çalışmalar gerekmektedir. Dexpanthenol gibi yara iyileşmesini teşvik eden bileşiklerin nanofiber materyallerle kullanımının geliştirilmesiyle birlikte, bu tedavi yöntemleri daha da etkili hale getirilebilir. PRP'nin hazırlanması kolaydır ancak nanofiber materyallere emdirilmesi sırasında canlılığının korunması için uygun yöntemlerin geliştirilmesi yönünde çalışmalara ihtiyaç vardır. Nanoteknoloji ve biyodegradable materyaller modern tıp alanında güncel olarak bir çok alanda uygulanmaktadır. Bu materyallerin hipospadias tedavisindeki etkinliği, ileri çalışmalarla daha ayrıntılı bir şekilde irdelenmeli ve çeşitlendirilmelidir. Bu çalışmalar, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve cerrahi sonrası komplikasyonları önlemek için umut vaad edicidir.

8. KAYNAKÇA

1. Aydın, A., et al., *Histopathologic evaluation of the effects of intraurethral platelet rich plasma in urethral trauma experimentally induced in rat model*. Urology, 2020. **141**: p. 187. e9-187. e14.
2. Baskin, L.S. and M.B. Ebbers, *Hypospadias: anatomy, etiology, and technique*. Journal of pediatric surgery, 2006. **41**(3): p. 463-472.
3. Karakan, T., et al., *The effect of intraurethral dexpanthenol in hypospadias repair: experimental rabbit study*. Journal of Pediatric Urology, 2019. **15**(4): p. 375. e1-375. e5.
4. Semnani, D., M. Nasari, and A. Fakhrali, *PCL nanofibers loaded with beta-carotene: a novel treatment for eczema*. Polymer Bulletin, 2018. **75**: p. 2015-2026.
5. Drake, R., et al., *Gray's atlas of anatomy*. Churchill Livingstone. 2008, Elsevier Philadelphia:.
6. Martins, F.E., S.B. Kulkarni, and T.S. Köhler, *Textbook of male genitourethral reconstruction*. 2020: Springer.
7. Blaschko, S.D., G.R. Cunha, and L.S. Baskin, *Molecular mechanisms of external genitalia development*. Differentiation, 2012. **84**(3): p. 261-268.
8. Dayanç, M., *Güncel çocuk ürolojisi*. 2004: Atlas Kitapçılık.
9. Yiee, J.H. and L.S. Baskin, *Penile embryology and anatomy*. TheScientificWorldJOURNAL, 2010. **10**: p. 1174-1179.
10. Belman, A., *Hypospadias*. Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA and Rove MI (eds): Pediatric Surgery, Chigago Year Book Medical Publishers, Incpp, 1986. **1286**.
11. Sadler, T.W., *Langman's medical embryology*. 2022: Lippincott Williams & Wilkins.
12. Moore, K.L., T.V.N. Persaud, and M.G. Torchia, *Before We are Born E-Book: Essentials of Embryology and Birth Defects with STUDENT CONSULT Online Access*. 2015: Elsevier Health Sciences.
13. Anafarta, K., M. Baykara, and C. Baydıncı, *Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı*. Temel Üroloji. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N.(Eds) Güneş Kitabevi, Ankara, 1998: p. 1-28.
14. Baskin, L.S., *Hypospadias and urethral development*. The Journal of urology, 2000. **163**(3): p. 951-956.
15. Pişkin, M.M. and K. Yılmaz, *Erkek Eksternal Ürogenital Sistem (Penis ve Üretra) Embriyoloji ve Gelişim Mekanizmaları*.
16. Roudsari, S.S. and N. Esmailzadehha, *Aposthia: a case report*. Journal of Pediatric Surgery, 2010. **45**(8): p. e17-e19.
17. Bellingier, M.F., *Embryology of the male external genitalia*. Urologic Clinics of North America, 1981. **8**(3): p. 375-382.
18. Kaplan, G.W. and D.L. Lamm, *Embryogenesis of chordee*. The Journal of urology, 1975. **114**(5): p. 769-772.
19. Kaplan, G.W. and W.A. Brock, *The etiology of chordee*. Urologic Clinics of North America, 1981. **8**(3): p. 383-387.
20. Daskalopoulos, E.I., et al., *Congenital penile curvature (chordee without hypospadias)*. Urology, 1993. **42**(6): p. 708-712.
21. Kramer, S.A., G. Aybin, and P.P. Kelalis, *Chordee without hypospadias in children*. The Journal of urology, 1982. **128**(3): p. 559-561.
22. Bauer, S.B., A.B. Retik, and A.H. Colodny, *Genetic aspects of hypospadias*. Urologic Clinics of North America, 1981. **8**(3): p. 559-564.
23. Carmichael, S.L., et al., *Hypospadias in California: trends and descriptive epidemiology*. Epidemiology, 2003: p. 701-706.
24. Akin, Y., et al., *Hypospadias in Istanbul: incidence and risk factors*. Pediatrics International, 2011. **53**(5): p. 754-760.

25. Kurahashi, N., et al., *The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan*. Journal of epidemiology, 2004. **14**(3): p. 73-77.
26. Partin, A.W., et al., *Campbell Walsh Wein Urology, E-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
27. Springer, A., M. Van Den Heijkant, and S. Baumann, *Worldwide prevalence of hypospadias*. Journal of pediatric urology, 2016. **12**(3): p. 152. e1-152. e7.
28. Bergman, J.E., et al., *Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study*. World journal of urology, 2015. **33**: p. 2159-2167.
29. Matlai, P. and V. Beral, *Trends in congenital malformations of external genitalia*. Lancet, 1985. **1**(8420).
30. Czeizel, A., J. Toth, and E. Czvenits, *Increased birth prevalence of isolated hypospadias in Hungary*. Acta Paediatrica Hungarica, 1986. **27**(4): p. 329-337.
31. Paulozzi, L.J., J.D. Erickson, and R.J. Jackson, *Hypospadias trends in two US surveillance systems*. Pediatrics, 1997. **100**(5): p. 831-834.
32. Riley, M., J. Halliday, and J. Lumley, *Congenital malformations in Victoria, Australia, 1983–95: an overview of infant characteristics*. Journal of paediatrics and child health, 1998. **34**(3): p. 233-240.
33. Lund, L., et al., *Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977–2005*. European urology, 2009. **55**(5): p. 1022-1026.
34. Nordenvall, A.S., et al., *Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors*. The Journal of urology, 2014. **191**(3): p. 783-789.
35. Dolk, H., *Rise in prevalence of hypospadias*. The Lancet, 1998. **351**(9105): p. 770.
36. Van der Zanden, L., et al., *Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment*. Human reproduction update, 2012. **18**(3): p. 260-283.
37. Marrocco, G., et al., *Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients*. Journal of pediatric urology, 2015. **11**(1): p. 12-19.
38. van der Zanden, L.F., et al., *Exploration of gene-environment interactions, maternal effects and parent of origin effects in the etiology of hypospadias*. The Journal of urology, 2012. **188**(6): p. 2354-2360.
39. Huang, G., et al., *Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and risk of isolated hypospadias: results from a meta-analysis*. Genet Mol Res, 2015. **14**(1): p. 1580-1588.
40. Baskin, L.S., K. Himes, and T. Colborn, *Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection?* Environmental health perspectives, 2001. **109**(11): p. 1175-1183.
41. Chia, S.E., *Endocrine disruptors and male reproductive function—a short review*. International journal of andrology, 2000. **23**(S2): p. 45-46.
42. North, K., J. Golding, and A.S. Team, *A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias*. BJU international, 2000. **85**(1): p. 107-113.
43. Kristensen, P., et al., *Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991*. Epidemiology, 1997. **8**(5): p. 537-544.
44. Weidner, I.S., et al., *Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers*. Environmental Health Perspectives, 1998. **106**(12): p. 793-796.
45. Mastroiacovo, P., et al., *Birth defects in the Seveso area after TCDD contamination*. Jama, 1988. **259**(11): p. 1668-1672.
46. Thériault, G., H. Iturra, and S. Gingras, *Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride*. Teratology, 1983. **27**(3): p. 359-370.
47. Brock, J.W., et al., *Serum levels of several organochlorine pesticides in farmers correspond with dietary exposure and local use history*. Toxicology and industrial health, 1998. **14**(1-2): p. 275-289.
48. Toppari, J., et al., *Male reproductive health and environmental xenoestrogens*. Environmental health perspectives, 1996. **104**(suppl 4): p. 741-803.
49. Allen, T.D. and J.E. Griffin, *Endocrine studies in patients with advanced hypospadias*. The Journal of urology, 1984. **131**(2): p. 310-314.

50. Albert, N., et al., *Etiologic classification of severe hypospadias: implications for prognosis and management*. The Journal of pediatrics, 1997. **131**(3): p. 386-392.
51. BOEHMER, A.L., et al., *Etiological studies of severe or familial hypospadias*. The Journal of Urology, 2001. **165**(4): p. 1246-1254.
52. Belman, A., *Hypospadias and other abnormalities*. Clinical pediatric urology, 1992: p. 619-663.
53. Duckett, J.W., *Hypospadiasis*. Campbell's urology, 1998.
54. Al-Juraibah, F., et al., *Association between extra-genital congenital anomalies and hypospadias outcome*. Sexual Development, 2019. **13**(2): p. 67-73.
55. Khuri, F.J., B.E. Hardy, and B.M. Churchill, *Urologic anomalies associated with hypospadias*. Urologic Clinics of North America, 1981. **8**(3): p. 565-571.
56. Urology, S.o., *Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia*. Pediatrics, 1996. **97**(4): p. 590-594.
57. Kaefer, M., et al., *The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position*. The Journal of urology, 1999. **162**(3): p. 1003-1006.
58. Visser, H., *Associated anomalies in undescended testes*. European Journal of Pediatrics, 1982. **139**: p. 272-274.
59. Walsh, P.C., et al., *Campbell's urology, Philadelphia*. WB Saunders Co, 1998. **3**: p. 2662.
60. Gerasaro, T.S., W.A. Brock, and G.W. Kaplan, *Upper urinary tract anomalies associated with congenital hypospadias: is screening necessary?* The Journal of urology, 1986. **135**(3): p. 537-538.
61. Fallon, B., C.J. Devine Jr, and C. Horton, *Congenital anomalies associated with hypospadias*. The Journal of urology, 1976. **116**(5): p. 585-586.
62. Ritchey, M.L., et al., *Management of müllerian duct remnants in the male patient*. The Journal of urology, 1988. **140**(4): p. 795-799.
63. Leung, A. and J. Fong, *Hypospadias*. Core Content Rev Fam Med, 2004. **35**(5): p. 17-20.
64. Stokowski, L.A., *Hypospadias in the neonate*. Advances in Neonatal Care, 2004. **4**(4): p. 206-215.
65. Leung, A. and J. Hoo, *A case of perineal hypospadias with paracentric inversion of chromosome 14*. European journal of pediatrics, 1986. **144**: p. 503-504.
66. Tietjen, D.N., J.M. Gloor, and D.A. Husmann, *Proximal urinary diversion in the management of posterior urethral valves: is it necessary?* The Journal of urology, 1997. **158**(3): p. 1008-1010.
67. Shima, H., et al., *Intersex cases presenting hypospadias*. Aktuelle Urologie, 1993. **24**(S 1): p. 99-102.
68. Smith, C.K., *Surgical procedure for correction of hypospadias*. The Journal of Urology, 1938. **40**(1): p. 239-247.
69. Schaefer, A.A. and J. Erbes, *Hypospadias*. The American Journal of Surgery, 1950. **80**(2): p. 183-191.
70. O'Neill Jr, J., *Duodenal atresia and stenosis In: O'Neill JA Jr, Rowe Mi, Grosfeld JL, et al eds Paediatric Surgery 5th ed St. Louis, Mo: Mosby, 1998*.
71. Baskin, L.S., et al., *Urethral seam formation and hypospadias*. Cell and tissue research, 2001. **305**: p. 379-387.
72. Hadidi, A.T., *Classification of hypospadias*. Hypospadias surgery: an illustrated guide, 2004: p. 79-82.
73. Hadidi, A., *Hypospadias surgery: an illustrated guide*. 2003: Springer Science & Business Media.
74. Büyükcünel, C., *Evolution of hypospadias surgery: historical perspective*. Hypospadias Surgery: An Illustrated Guide, 2004: p. 3-17.
75. Dieffenbach, J., *Die Operative Chirurgie. Leipzig: F.A. Brockhaus; 1845. Cited by Tanzer RC. Deformities of the auricle*. Plastic and reconstructive surgery. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1977: p. 1710.

76. Wein, A.J., et al., *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set*. 2011: Elsevier Health Sciences.
77. Bevan, A.D., *A new operation for hypospadias*. Journal of the American Medical Association, 1917. **68**(14): p. 1032-1033.
78. Mustarde, J., *One-stage correction of distal hypospadias: And other people's fistul*. British Journal of Plastic Surgery, 1965. **18**: p. 413-422.
79. Başaklar, A.C., *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: p. 1765-86.
80. Duckett, J.W., *MAGPI (meatoplasty and glanuloplasty): a procedure for subcoronal hypospadias*. Urologic Clinics of North America, 1981. **8**(3): p. 513-519.
81. Snodgrass, W.T. and M.T. Nguyen, *Current technique of tubularized incised plate hypospadias repair*. Urology, 2002. **60**(1): p. 157-162.
82. Belman, A.B. and E.J. Kass, *Hypospadias repair in children less than 1 year old*. The Journal of Urology, 1982. **128**(6): p. 1273-1274.
83. Baskin, L.S., *Hypospadias*. Hypospadias and genital development, 2004: p. 3-22.
84. Snodgrass, W., *Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias*. The Journal of urology, 1994. **151**(2): p. 464-465.
85. Mathieu, P., *Traitement en un temps de l'hypospadias balanique et juxtabalanique*. J. Chir., 1932. **39**: p. 481-484.
86. Gonzalez, R., C. Smith, and E.D. Denes, *Double onlay preputial flap for proximal hypospadias repair*. The Journal of urology, 1996. **156**(2S): p. 832-835.
87. Baskin, L.S., et al., *Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures*. The Journal of urology, 1994. **151**(1): p. 191-196.
88. Baskin, L.S., J.W. Duckett, and T.F. Lue, *Penile curvature*. Urology, 1996. **48**(3): p. 347-356.
89. Duckett, J., *The current hype in hypospadiology*. British journal of urology, 1995. **76**: p. 1-7.
90. Ericson, A. and B. Källén, *Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study*. Human reproduction, 2001. **16**(3): p. 504-509.
91. Holcomb, G.W., J.P. Murphy, and D.J. Ostlie, *Ashcraft's Pediatric surgery e-book*. 2014: Elsevier Health Sciences.
92. Holland, A., et al., *HOSE: an objective scoring system for evaluating the results of hypospadias surgery*. BJU international, 2001. **88**(3): p. 255-258.
93. Belman, A.B., *De-epithelialized skin flap coverage in hypospadias repair*. The Journal of urology, 1988. **140**(5): p. 1273-1276.
94. Belman, A.B., *The de-epithelialized flap and its influence on hypospadias repair*. The Journal of urology, 1994. **152**(6): p. 2332-2334.
95. Mouriquand, P. and P.-Y. Mure, *Hypospadias*. Pediatric Surgery, 2006: p. 529-542.
96. Boddy, S.A. and M. Samuel, *A natural glanular meatus after 'Mathieu and a V incision sutured': MAVIS*. BJU international, 2000. **86**(3): p. 394-397.
97. Retik, A.B. and A. Atala, *Complications of hypospadias repair*. Urologic Clinics, 2002. **29**(2): p. 329-339.
98. Aigrain, Y., et al., *Hypospadias: surgery and complications*. Hormone research in paediatrics, 2010. **74**(3): p. 218-222.
99. Wilkinson, D.J., P. Farrelly, and S.E. Kenny, *Outcomes in distal hypospadias: a systematic review of the Mathieu and tubularized incised plate repairs*. Journal of pediatric urology, 2012. **8**(3): p. 307-312.
100. Snodgrass, W. and S. Yucel, *Tubularized incised plate for mid shaft and proximal hypospadias repair*. The Journal of urology, 2007. **177**(2): p. 698-702.
101. McNamara, E.R., et al., *Management of proximal hypospadias with 2-stage repair: 20-year experience*. The Journal of urology, 2015. **194**(4): p. 1080-1085.
102. Bhat, A., *Late Postoperative Complications of Hypospadias Repair*, in *Hypospadiology: Principles and Practices*. 2022, Springer. p. 295-313.

103. Snyder, C.L., et al., *Management of complications after hypospadias repair*. Urology, 2005. **65**(4): p. 782-785.
104. Schneuer, F.J., et al., *Prevalence, repairs and complications of hypospadias: an Australian population-based study*. Archives of disease in childhood, 2015. **100**(11): p. 1038-1043.
105. Nazir, Z., R. Masood, and R. Rehman, *Sensory innervation of normal and hypospadiac prepucce: possible implications in hypospadiology*. Pediatric surgery international, 2004. **20**: p. 623-627.
106. VANDERSTEEN, D.R. and D.A. HUSMANN, *Late onset recurrent penile chordee after successful correction at hypospadias repair*. The Journal of urology, 1998. **160**(3 Part 2): p. 1131-1133.
107. Elbakry, A., *Complications of the preputial island flap-tube urethroplasty*. BJU international, 1999. **84**(1): p. 89-94.
108. DUEL, B.P., J.S. BARTHOLD, and R. GONZALEZ, *Management of urethral strictures after hypospadias repair*. The Journal of urology, 1998. **160**(1): p. 170-171.
109. Scherz, H.C., et al., *Post-hypospadias repair urethral strictures: a review of 30 cases*. The Journal of Urology, 1988. **140**(5): p. 1253-1255.
110. Rustad, K.C., V.W. Wong, and G.C. Gurtner, *The role of focal adhesion complexes in fibroblast mechanotransduction during scar formation*. Differentiation, 2013. **86**(3): p. 87-91.
111. Barbul, A., et al., *Schwartz's principles of surgery*. 2005.
112. Sherris, D. and E. Kern, *Sutures and Knots*. Basic Surgical Skills, Mayo Foundation for medical Education and research, Rochester, 1999.
113. Sherris, D.A. and E.B. Kern, *Essential surgical skills*. 2004: WB Saunders Company.
114. Sarginson, J., J. O'Neill, and J. Palmer, *A novel technique for securing the catheter post hypospadias surgery*. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery, 2012. **65**(1): p. 139.
115. Kuehn, B.M., *Chronic wound care guidelines issued*. Jama, 2007. **297**(9): p. 938-939.
116. Kelly, G.S., *Pantothenic acid*. Alternative Medicine Review, 2011. **16**(3): p. 263-275.
117. Proksch, E., et al., *Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article*. Journal of Dermatological Treatment, 2017. **28**(8): p. 766-773.
118. Williams, R.J. and D.H. Saunders, *The effects of inositol, crystalline vitamin B1 and "pantothenic acid" on the growth of different strains of yeast*. Biochemical Journal, 1934. **28**(5): p. 1887.
119. Proksch, E. and J. Jensen, *Dexpanthenol*. In Barel AO, Paye M., Maibach HI, ed. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 2006.
120. Proksch, E. and H. Nissen, *Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation*. Journal of dermatological treatment, 2002. **13**(4): p. 173-178.
121. WOLLINA, U. and J. KUBICKI, *Dexpanthenol supports healing of superficial wounds and injuries*. Kosmetische Medizin, 2006. **27**(5-6): p. 240-249.
122. Marquardt, Y., et al., *Characterization of a novel standardized human three-dimensional skin wound healing model using non-sequential fractional ultrapulsed CO2 laser treatments*. Lasers in surgery and medicine, 2015. **47**(3): p. 257-265.
123. Oguz, A., et al., *Topical N-acetylcysteine improves wound healing comparable to dexpanthenol: an experimental study*. International surgery, 2015. **100**(4): p. 656-661.
124. Lodén, M., *Treatments improving skin barrier function*. Skin Barrier Function, 2016. **49**: p. 112-122.
125. Wollina, U. and J. Kubicki, *Multiaktive eigenschaften von dexpanthenol-haltigen externa*. Kosm Med, 2007. **3**: p. 14-18.
126. Björklund, S., et al., *The effects of polar excipients transcitol and dexpanthenol on molecular mobility, permeability, and electrical impedance of the skin barrier*. Journal of colloid and interface science, 2016. **479**: p. 207-220.
127. Weimann and Hermann, *Studies on Wound Healing: Effects of Calcium D-Pantothenate on the Migration, Proliferation and Protein Synthesis of Human Dermal Fibroblasts in Culture*. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 1999. **69**(2): p. 113-119.

128. Singer, A.J. and R.A. Clark, *Cutaneous wound healing*. New England journal of medicine, 1999. **341**(10): p. 738-746.
129. Nast, A., et al., *Scar management: using silicone-based products in primary health care*. Wounds International, 2016. **7**(4): p. 23-27.
130. Wiederholt, T., et al., *Calcium pantothenate modulates gene expression in proliferating human dermal fibroblasts*. Experimental dermatology, 2009. **18**(11): p. 969-978.
131. Takamiya, M., et al., *Simultaneous detection of eight cytokines in human dermal wounds with a multiplex bead-based immunoassay for wound age estimation*. International journal of legal medicine, 2008. **122**: p. 143-148.
132. Heise, R., et al., *Dexpanthenol modulates gene expression in skin wound healing in vivo*. Skin pharmacology and physiology, 2012. **25**(5): p. 241-248.
133. Yardimci, I., et al., *The effect of intraurethral dexpanthenol on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral trauma*. Urology, 2015. **85**(1): p. 274. e9-274. e13.
134. Marx, R.E., *Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?* Implant dentistry, 2001. **10**(4): p. 225-228.
135. Massara, M., et al. *Application of autologous platelet-rich plasma to enhance wound healing after lower limb revascularization: A case series and literature review*. in *Seminars in Vascular Surgery*. 2015. Elsevier.
136. Nikolopoulos, K.I., et al., *Restoration of the pubourethral ligament with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence*. Medical hypotheses, 2016. **90**: p. 29-31.
137. Guinot, A., et al., *Preliminary experience with the use of an autologous platelet-rich fibrin membrane for urethroplasty coverage in distal hypospadias surgery*. Journal of pediatric urology, 2014. **10**(2): p. 300-305.
138. Tavukcu, H.H., et al., *Protective effect of platelet-rich plasma on urethral injury model of male rats*. Neurourology and Urodynamics, 2018. **37**(4): p. 1286-1293.
139. Lacci, K.M. and A. Dardik, *Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing*. The Yale journal of biology and medicine, 2010. **83**(1): p. 1.
140. Chandra, R. and R. Rustgi, *Biodegradable polymers*. Progress in polymer science, 1998. **23**(7): p. 1273-1335.
141. Gu, X., F. Ding, and D.F. Williams, *Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration*. Biomaterials, 2014. **35**(24): p. 6143-6156.
142. Chen, G., T. Ushida, and T. Tateishi, *Scaffold design for tissue engineering*. Macromolecular Bioscience, 2002. **2**(2): p. 67-77.
143. Moran, J.M., D. Pazzano, and L.J. Bonassar, *Characterization of polylactic acid–polyglycolic acid composites for cartilage tissue engineering*. Tissue engineering, 2003. **9**(1): p. 63-70.
144. Li, X., et al., *In situ injectable nano-composite hydrogel composed of curcumin, N, O-carboxymethyl chitosan and oxidized alginate for wound healing application*. International journal of pharmaceutics, 2012. **437**(1-2): p. 110-119.
145. Rahmani Del Bakhshayesh, A., et al., *Recent advances on biomedical applications of scaffolds in wound healing and dermal tissue engineering*. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2018. **46**(4): p. 691-705.
146. Yıldız, S., B. Karaağaç, and G. Ozkoc, *Thickening of poly (lactic acid) with silicone rubber*. Polymer Engineering & Science, 2014. **54**(9): p. 2029-2036.
147. Sadeghi-Avalshahr, A., et al., *Synthesis and characterization of collagen/PLGA biodegradable skin scaffold fibers*. Regenerative biomaterials, 2017. **4**(5): p. 309-314.
148. Más Estellés, J., et al., *Physical characterization of polycaprolactone scaffolds*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2008. **19**: p. 189-195.
149. Hakkarainen, M., *Aliphatic polyesters: abiotic and biotic degradation and degradation products*. Degradable aliphatic polyesters, 2002: p. 113-138.
150. Pitt, G., et al., *Aliphatic polyesters II. The degradation of poly (DL-lactide), poly(ε-caprolactone), and their copolymers in vivo*. Biomaterials, 1981. **2**(4): p. 215-220.

151. Gunatillake, P.A., R. Adhikari, and N. Gadegaard, *Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering*. Eur Cell Mater, 2003. **5**(1): p. 1-16.
152. Taniguchi, N., *On the basic concept of nanotechnology*. Proceeding of the ICPE, 1974.
153. Levard, C., et al., *Environmental transformations of silver nanoparticles: impact on stability and toxicity*. Environmental science & technology, 2012. **46**(13): p. 6900-6914.
154. Niemeyer, C.M. and C.A. Mirkin, *Nanobiotechnology: concepts, applications and perspectives*. Vol. 1. 2004: John Wiley & Sons.
155. Hagewood, J.F., *Polymeric nanofibers: Fantasy or future*. International Fiber Journal, 2002. **17**(6): p. 62-63.
156. Almetwally, A.A., et al., *Technology of nano-fibers: Production techniques and properties- Critical review*. J. Text. Assoc, 2017. **78**(1): p. 5-14.
157. Huang, Z.-M., et al., *A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites*. Composites science and technology, 2003. **63**(15): p. 2223-2253.
158. Bhardwaj, N. and S.C. Kundu, *Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique*. Biotechnology advances, 2010. **28**(3): p. 325-347.
159. Al-Hazeem, N.Z.A., *Nanofibers and electrospinning method*. Nov. Nanomater.-Synth. Appl, 2018.
160. Kramschuster, A. and L. Turng, *17-Fabrication of Tissue Engineering Scaffolds A2-Ebnesajjad, Sina. Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics*. 2013, Boston: William Andrew Publishing.
161. Stojanov, S. and A. Berlec, *Electrospun nanofibers as carriers of microorganisms, stem cells, proteins, and nucleic acids in therapeutic and other applications*. Frontiers in bioengineering and biotechnology, 2020. **8**: p. 130.
162. Şener, A.G., A.S. Altay, and F. Altay. *Effect of voltage on morphology of electrospun nanofibers. in 2011 7th International Conference on Electrical and Electronics Engineering (ELECO)*. 2011. IEEE.
163. Teo, W.E. and S. Ramakrishna, *A review on electrospinning design and nanofibre assemblies*. Nanotechnology, 2006. **17**(14): p. R89.
164. Sill, T.J. and H.A. Von Recum, *Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering*. Biomaterials, 2008. **29**(13): p. 1989-2006.
165. Vidinský, B., et al., *Histological study of the first seven days of skin wound healing in rats*. Acta Veterinaria Brno, 2006. **75**(2): p. 197-202.
166. Menetrey, J., et al., *Growth factors improve muscle healing in vivo*. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 2000. **82**(1): p. 131-137.
167. Rasik, A., et al., *Wound healing activity of latex of Euphorbia neriifolia Linn*. Indian journal of pharmacology, 1996. **28**(2): p. 107.
168. Whelan, H.T., et al., *Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing in diabetic mice*. Journal of clinical laser medicine & surgery, 2003. **21**(2): p. 67-74.
169. Balu, R., et al., *Electrospun Polycaprolactone/Poly (1, 4-butylene adipate-co-polycaprolactam) blends: Potential biodegradable scaffold for bone tissue regeneration*. Journal of Biomaterials and Tissue Engineering, 2011. **1**(1): p. 30-39.
170. Uyanik, O., et al., *Prevention of peritendinous adhesions with electrospun poly (lactic acid-co-glycolic acid)(PLGA) bioabsorbable nanofiber: An experimental study*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2022. **209**: p. 112181.
171. Jin, S., et al., *Recent advances in PLGA-based biomaterials for bone tissue regeneration*. Acta biomaterialia, 2021. **127**: p. 56-79.
172. Chudnykh, S., et al., *Biodegradable macroporous polyvinyl alcohol hydrogel in the treatment of patients with perineal wound suppuration after pelvic evisceration surgery*. Public Health Toxicology, 2021. **1**(Supplement 1).
173. Fattahi, F.-s., A. Khoddami, and O. Avinc, *Poly (lactic acid)(PLA) nanofibers for bone tissue engineering*. Journal of Textiles and Polymers, 2019. **7**(2): p. 47-64.

174. Tyler, B., et al., *Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications*. Advanced drug delivery reviews, 2016. **107**: p. 163-175.
175. Nguyen, T.T.T., et al., *Characteristics of curcumin-loaded poly (lactic acid) nanofibers for wound healing*. Journal of materials science, 2013. **48**: p. 7125-7133.
176. Hamad, K., et al., *Properties and medical applications of polylactic acid: A review*. Express polymer letters, 2015. **9**(5).
177. Hassaan, M., et al., *PD22-11 SCAR-MODULATING EFFECT OF INTRAURETHRAL DEXPANTHENOL ON URETHRAL HEALING POST URETHROPLASTY: AN EXPERIMENTAL STUDY IN RATS*. The Journal of Urology, 2021. **206**(Supplement 3): p. e384-e384.
178. Aydın, A., et al., *The effect of intratesticular dexpanthenol on experimentally-induced testicular ischaemia/reperfusion injury*. Journal of Pediatric Urology, 2021. **17**(4): p. 440. e1-440. e7.
179. Altıntaş, R., et al., *Protective effect of dexpanthenol on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats*. Kidney and Blood Pressure Research, 2013. **36**(1): p. 220-230.
180. Gürler, M., et al., *Protective effect of dexpanthenol against methotrexate-induced liver oxidative toxicity in rats*. Drug and Chemical Toxicology, 2022: p. 1-9.
181. Cagin, Y.F., et al., *Beneficial effects of dexpanthenol on mesenteric ischemia and reperfusion injury in experimental rat model*. Free radical research, 2016. **50**(3): p. 354-365.
182. Şentürk, M., et al., *Comparison of primary repair and repair with polyglycolic acid coated tube in recurrent laryngeal nerve cuts (an experimental study)*. The American Journal of Surgery, 2020. **219**(4): p. 632-636.
183. Oneto, P. and J. Etulain, *PRP in wound healing applications*. Platelets, 2021. **32**(2): p. 189-199.
184. Verma, R., et al., *Platelet-rich plasma: A comparative and economical therapy for wound healing and tissue regeneration*. Cell and Tissue Banking, 2023. **24**(2): p. 285-306.
185. Atılğan, A.E. and A. Aydın, *Cystocele repair with platelet-rich plasma*. Indian Journal of Surgery, 2021. **83**(3): p. 726-730.
186. Mlynarek, R.A., A.W. Kuhn, and A. Bedi, *Platelet-rich plasma (PRP) in orthopedic sports medicine*. Am J Orthop, 2016. **45**(5): p. 290-326.
187. Kazakos, K., et al., *The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds*. Injury, 2009. **40**(8): p. 801-805.
188. Aydın, A., et al., *Is there a Difference in Platelet-Rich Plasma Application Method and Frequency to Protect Against Urethral Stricture?* Urology Journal, 2021. **18**(6): p. 663.
189. Yáñez-Castillo, Y.M. and M.Á. Arrabal-Polo, *Applications of Platelet Rich Plasma in Urology*. Archivos Espanoles de Urologia, 2022. **75**(8): p. 669-683.