

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE RAHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Hatice UĞURLU
Anabilim Dalı Başkanı

SPİNAL KORD YARALANMALI
HASTALARDA MESANEDEKİ
HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Aysel HORASANLI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Önder M. ÖZERBİL

KONYA
2008

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Alt Üriner Sistem Anatomisi	
2.2. Alt Üriner Sistemi Kontrol Eden Refleks Mekanizmalar	
2.3. Nörojenik Mesane Tanımı ve Sınıflandırması	
2.4. Suprasakral Spinal Kord Yaralanması	
2.5. Sakral Spinal Kord Yaralanması	
2.6. Subsakral Lezyonlar	
2.7. Deneysel Araştırmalar	
2.8. Tedavi	
2.9. Nörojenik Mesane Komplikasyonları	
3. MATERYAL VE METOD	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. ÖZET	40
7. SUMMARY	42
8. TEŞEKKÜR	44
9. KAYNAKLAR	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal mesane fonksiyonu için, somatik ve otonom sinir sisteminin motor ve duyuşal komponentlerinde tam bir uyum gerekmektedir. Birçok farklı nörolojik hastalık mesane fonksiyonunda değişiklik yapmaktadır. Spinal kord yaralanması (SKY) en yaygın nörojenik mesane fonksiyon bozukluğu nedenidir.

Üst üriner sistemin değerlendirilmesi için direkt üriner sistem grafisi, ultrason, bilgisayarlı tomografi, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve kantitatif böbrek sintigrafisi önerilebilir. Alt üriner sistem (AÜS) değerlendirmesinde kullanılacak yöntemler sistogram, sistoskopi ve ürodinamidir.

Mesane disfonksiyonlarının tanı ve tedavisinde ürodinamik inceleme altın standarttır. Mesane duyusu, kapasitesi, kompliyansı, dolum ve boşaltımdaki detrüşör basıncı ve sfinkter mekanizması hakkında bilgi verir. SKY'li hastalarda ürodinami yapılırken sonuçların sağlıklı olması ve hastanın zarar görmemesi için üriner enfeksiyon ve taş olmamalı, rektum boşaltılmış olmalı ve riskli hastalarda otonomik disrefleksi gelişimine hazırlıklı olunmalıdır.

SKY'de nörojenik mesaneye yaklaşımda tedavinin amaçları; mesanede yeterli kapasitede ve düşük basınçlarda idrar depolama ve uygun basınçlarla tam boşaltmanın sağlanması, hastanın kuru (kontinan) kalması, seçilen yöntemin güvenilir olması, kişinin tekrar topluma katılmasını sağlaması, hastayı alt ve üst üriner sistem komplikasyonlarından korumasıdır.

Nörojenik mesanede tedavi, yaralanma süresine göre akut ve kronik (stabil) dönem olarak ayrılabilir. Akut dönemde en uygun yöntem mesanenin daimi kateter ile boşaltılmasıdır. Hastanın genel durumun düzeldiği en erken dönemde steril aralıklı kateterizasyona geçilmelidir. Tüm SKY'li hastalar mutlaka ürodinami ile değerlendirilmelidir.

Günümüzde nörojenik mesanenin en etkin tedavisi temiz aralıklı kateterizasyondur (TAK). Diğer yöntemlere göre üriner enfeksiyon, üretral travma, hemoraji, epididimit, prostatit ve üretral darlık gibi komplikasyonların oranları diğer yöntemlerden düşüktür.

Nörojenik mesaneli hastalarda sıklıkla karşılaşılan komplikasyonlar üriner enfeksiyonlar, hidronefroz, vezikoüreteral reflü, üriner sistemde taş oluşumu, mesane yapısında bozulma ve mesane kanseridir.

Daimi kateter kullanımı mesanede zamanla histolojik değişikliklere yol açar. SKY'li hastalarda özellikle daimi kateter kullanan, mesane taşı olan ya da kronik enfeksiyonu olanlarda mesane kanseri gelişme riski artmıştır. SKY'li hastalarda mesane kanseri insidansı % 2,3 olarak rapor edilmiştir. Yaygın olarak SKY'li hastalarda mesane kanserinin tipi squamöz hücreli kanserdir. 5 yıllık yaşam süresi % 7-20 olarak bildirilmiştir. SKY'li hastalarda squamöz hücreli kanser gelişme riski normal popülasyona göre 16-28 kat daha fazladır. Kronik daimi kateter kullanımı ile ilişkili olan squamöz hücreli kanser insidansı % 2,3-10 olarak rapor edilmiştir. SKY'li hastalarda üreteliyal kanser değerlendirmesinde sitoloji ve biyopsi tamamlayıcıdır.

Bu çalışmada SKY'li hastalarda nörojenik mesane histopatolojisi ile nörolojik seviye, lezyon süresi, klinik mesane enfeksiyon sayısı arasında bir ilişki olup olmadığını tespit etme amaçlanmıştır.

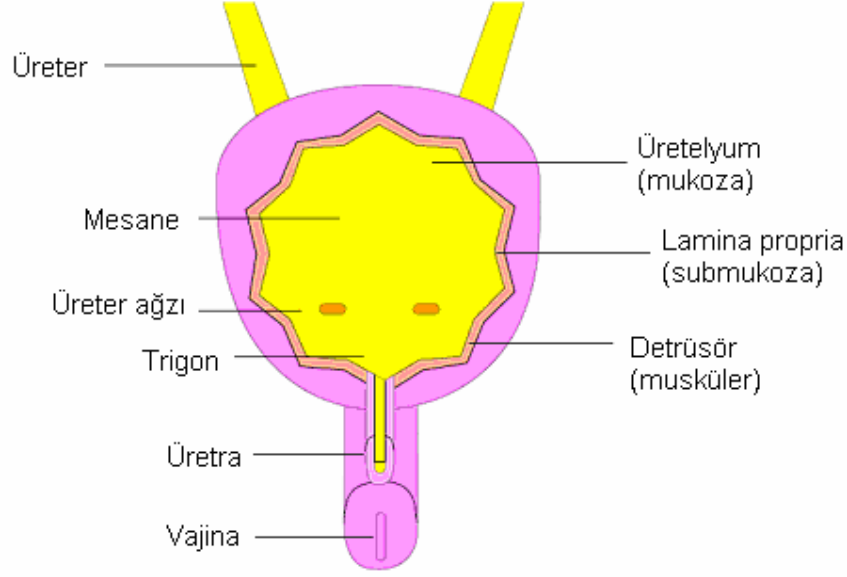
2. GENEL BİLGİLER

Santral sinir sistemi hastalıklarında gelişebilen mesane disfonksiyonları rehabilitasyon kliniklerinde sık karşılaşılan ciddi bir sorundur (1,2). Çeşitli nörolojik etiyolojilerle farklı şekillerde ortaya çıkar. Hastanın fiziksel yetersizlikleri, uygulanan ilaç tedavileri ve hastadaki kognitif değişikliklere bağlı olarak değişkenlikler gösterebilir. Nörojenik mesane; hasta memnuniyetinin azalmasına, tedavi ve rehabilitasyon programının aksamasına ve mali giderlerin artmasına neden olmasının yanı sıra morbidite ve mortalitenin belirgin şekilde artmasına da sebep olabilir. Bu nedenle, tedavi ve takip süreçleri içinde hastanın durumu mutlaka düzenli olarak değerlendirilmelidir. Nörojenik mesanenin doğru rehabilitasyonu için alt üriner sistem (AÜS) anatomisi, nörofizyolojisi, nörofarmakolojisi ve farklı nörolojik tablolarda ortaya çıkan nörojenik mesane tiplerinin iyi bilinmesi şarttır. Hastaya doğru rehabilitasyon ve tedavi protokolünün uygulanması ile morbidite ve mortalitenin azalmasının yanında hastanın hayat kalitesi ve topluma yeniden kazandırılması için büyük bir engel aşılmış olacaktır (1,2).

Nörojenik mesanenin en yaygın nedeni SKY'dir. Ayrıca multipl skleroz, kafa travması, serebro vasküler olay, beyin tümörleri, primer ya da sekonder medulla spinalis tümörleri, siringomiyeli, tabes dorsalis, transvers miyelit, poliomyelit, disk hernisi, diabetes mellitus, pelvis travması ya da cerrahisi, çocuklardaki santral sinir sistemindeki gelişme bozuklukları gibi durumlar nörojenik mesane fonksiyon bozukluğuna neden olurlar.

2.1. ALT ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Mesane duvarı mukoza, submukoza ve musküler tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşur. Üriner epitelyum ya da üretelyum da denilen transizyonel epitelyum mukoza tabakasını oluşturur ve mesane iç yüzeyini kaplar. Altteki lamina propria (submukoza), kapillerler ve destek dokular içerir (3) (Şekil-1) .

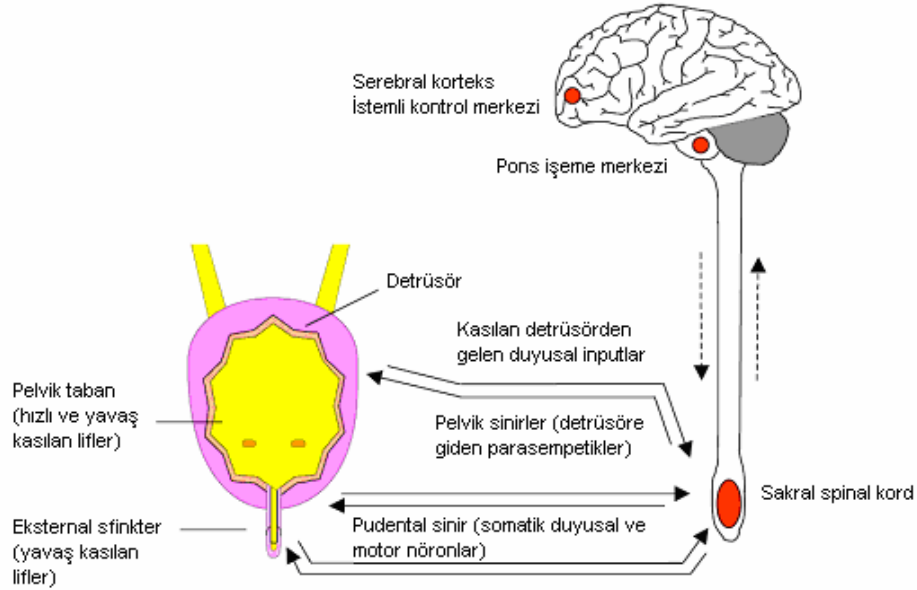


Şekil 1. Mesane üç tabakaya ayrılır: musküler, submukoza ve mukoza.

Musküler tabaka primer olarak, kendi içinde kıvrılmış düz kas liflerinden oluşan detrüsör kasından ibarettir. Mesanenin distalinde sırayla mesane boynu ve üretra yer alır. Trigon mesanenin inferior yüzündedir. Üreteral orifislerden mesane boynuna kadar ters bir üçgen şeklindedir. Derin trigon detrüsör düz kasının devamı şeklinde iken yüzeysel trigon üreteral kas yapısının uzantısıdır. Üretra iç ve dış düz kas tabakalarından oluşur. Bu tabakalar mesane içinde devamlılık gösterir ve erkeklerde prostat tarafından ayrılır. AÜS'de iki farklı sfinkter mekanizması vardır, internal üretral sfinkter, üretranın dış düz kas tabakası tarafından oluşturulur ve proksimal üretrayı ventral olarak çevreleyerek mesane boynu ve proksimal üretranın kapanmasını sağlar. Daha distalinde, çizgili kastan oluşan eksternal üretral sfinkter (EÜS) yer alır. EÜS'nin iki farklı bileşeni vardır, bunlar; distal üretrayı çevreleyen periüretral çizgili kas ile 'pelvik askı' şeklinde pelvik taban kaslarını (ürogenital diafragmayı) çevreleyen kas yapısıdır (2).

Mesane boynu, üretra ve üretral sfinkterin çizgili kasları 3 periferik sinir grubu tarafından kontrol edilir (3) (Şekil 2):

- 1- Sakral parasempatik (pelvik sinirler),
- 2- Torakolomber sempatikler (hipogastrik sinirler ve sempatik zincir)
- 3- Sakral somatik sinirler (pudental sinirler).



Şekil 2. Normal mikşiyon. Kontrollü mikşiyon serebrum tarafından düzenlenen ve pontstaki mikşiyon merkezi tarafından kontrol edilen otonomik ve somatik sinir sistemlerinin koordinasyonu ile olur.

Sakral parasempatik motor aktivite, mesanenin ana eksitatör uyarımını sağlar. Sakral intermediolateral bölgede yer alan kolinerjik preganglionik nöronlar, pelvik pleksustaki ve mesane duvarındaki ganglionlara pelvik sinirler aracılığıyla aksonlar gönderirler. Mesane ganglionlarındaki iletim nikotinik kolinerjik mekanizma tarafından idare edilir. Bu nikotinik kolinerjik mekanizma; muskarinik, adrenerjik, pürinerjik ve enkefalinerjik transmitter sistemleri tarafından modüle edilir. Ganglion hücreleri; mesane düz kasını kolinerjik (asetilkolin) ve nonkolinerjik-nonadrenerjik transmitterler (adenozin trifosfat) aracılığıyla uyarır. Mesanedeki postganglionik iletim, presinaptik olarak asetilkolin (ACh) salınımını düzenleyen transmitterler tarafından kontrol edilir. En daimi presinaptik modülasyon, yüksek frekanslı ve uzamış sinir ateşlemeleri esnasında aktive olan M1 muskarinik otoreseptörleri tarafından sağlanır. Bu

reseptörlerin aktivasyonu AcH salınımını belirgin olarak fasilite eder (4).

Eksternal üretral sfinkterin somatik motor yolları kolinerjiktir ve 3-4. sakral segmentlerde ön boynuz hücrelerinden çıkan pudental sinirle taşınır. Pudental sinirin dalları ve diğer sakral somatik sinirler pelvik taban kaslarına da motor impulslar taşırlar. T11-L2 spinal segmentlerinden çıkan sempatik preganglionik yollar, önce sempatik zincir ganglionlarında sonra superior hipogastrik ve pelvik pleksusdaki prevertebral ganglionlarda sinaps yaparak mesane ve üretradaki kısa adrenerjik nöronlarda sonlanır. Norepinefrin (NE) salan sempatik postganglionik sinirler; mesane tabanı ve üretra düz kaslarına eksitatuvar uyaran, mesane gövdesindeki düz kaslara inhibitör uyaran verirken vezikal parasempatik ganglionlara hem eksitator alfa 1 (α 1) hem de inhibitör alfa 2 (α 2) uyarı verirler. Mesaneden başlayan duyuşsal aktivite santral sinir sistemine her iki otonomik sinir grubu ile taşınır. Miksiyonun başlatılması için en önemli duyuşsal lifler, pelvik sinir aracılığıyla sakral segmentlere ulaşanlardır. Bu duyuşsal lifler küçük miyelinize A delta ($A\delta$) ve miyelinsiz C liflerinden oluşur ve mesane duvarındaki gerilim reseptörleri ile nosiseptörlerden gelen impulsları taşırlar. Bu duyuşsal liflerin aktivasyonu için intravezikal basınç eşiğı 5-15 mmHg arasındadır. Bu basınç, sistometri esnasında mesanede dolgunluk hissinin ilk hissedildiğı basınçla uyumludur (4).

Mesane içinde reseptörlerin yerleşimi Tablo 1'de özetlenmiştir. Bazı araştırmalar omurilik yaralanması sonrası bu reseptörlerin yerleşiminde değışiklikler olduğunu göstermiştir. Burnstock ve arkadaşları nörojenik mesanede düşük doz farmakolojik ajanlara daha abartılı yanıtlar oluştuğunu, diğer bir deyişle denervasyon süpersensitivitesi geliştiğini göstermiştir. Ayrıca normalde mesanede beta (β) reseptör baskınlığı varken, tam denervasyon sonrası α reseptör baskınlığına dönüştüğü saptanmıştır (5).

Tablo 1. Mesanede reseptörlerin yerleşimi.

Reseptör	Yerleşim	Düz kastaki etki	Sonuç
α adrenerjik	Mesane tabanı, boynu, iç sfinkter	Kasılır	Depolama
β adrenerjik	Mesane superior bölümü	Gevşer	Depolama
Kolinerjik	Mesanenin tümü	Kasılır	Boşaltma

2.2. ALT ÜRİNER SİSTEMİ KONTROL EDEN REFLEKS MEKANİZMALAR

AÜS fonksiyonunu kontrol eden santral yolaklar, basitçe açık kapalı şalter devreleri şeklinde organize olmuştur ve mesane ile üretral çıkış arasındaki resiprokal ilişkinin devamlılığını sağlar. Mesane dolumu esnasında intravezikal basınç ölçümleri; mesane hacmi miksiyonu uyaracak eşige gelinceye kadar düşük ve rölatif olarak sabit olduğunu göstermektedir. Mesanenin artan idrar hacmine uyumu; primer olarak vezikal düz kasın intrinsek özelliklerine ve parasempatik motor yolakların devinimsizliğine bağlı pasif bir fenomendir. Mesane dolumu esnasında sfinkter EMG'sinin aktivitesi de artar. Bu artış; pudental sinirdeki motor ateşlemenin artışı ve üriner kontinansın devamlılığına katkıda bulunan çıkış rezistansındaki artışı yansıtır (4,8).

Mesanenin depolama fazından istemli ya da istemsiz (refleks) olarak miksiyon fazına geçilebilir. İstemsiz geçiş, idrar hacmi miksiyon eşigini aştığında insan ve hayvanlarda gösterilmiştir. Bu noktada mesanedeki gerilim reseptörlerinden artan duyuşsal ateşlemeler motor çıkış yapısını tersine çevirir. Sonuçta sakral parasempatik yolaklardaki ateşleme ile sempatik ve somatik yolakların inhibisyonu ortaya çıkar. Atım fazı; üretral sfinkterin başlangıç gevşemesi, takiben birkaç saniye sonra mesane kontraksiyonu, mesane basıncının artışı ve idrar akışı şeklinde ortaya çıkar. İdrarın üretra içinde akışı ile tetiklenen sekonder refleksler, mesane boşaltımını fasilite eder. Bu reflekslerin düzenli çalışabilmesi için nöral aksın bütünlüğünün korunmuş olması gereklidir (4,8).

2.2.1. Depolama Refleksleri

Mesane dolumu esnasında AÜS'yi innerve eden sempatik lifler tonik olarak aktiftir. Sempatik liflerdeki bu tonik aktivite, pelvik sinirler içindeki mesane duyuşsal lifleri tarafından tetiklenen sakrolomber intersegmental spinal refleks yolak tarafından harekete geçirilir. Pudental motor nöronlar da aynı şekilde bu refleks yolak tarafından aktive edilerek EÜS'i kapatır ve mesanenin dolmasını sağlar (8).

Spinobulbospinal miksiyon refleksinin santral inhibisyonu, nöral aksın multipl seviyelerinde ortaya çıkarılır. Mesane ve üretraya gelen parasempatik çıkış çeşitli sakral inputlar tarafından önlenir. Bunların içinde; preganglionik akson kollaterallerinin rekürren inhibisyonu, çeşitli pelvik organlardan gelen visseral duyuşsal lifler ve somatik duyuşsal

lifler sayılabilir. Perineden gelen pudental duysal lifler detrüsör aktivitesini geçici olarak bloke eder ve kutanöz elektrik stimulatörleri ile inkontinansın tedavisi için bir temel sağlar. Benzer şekilde rektal distansiyon ve uterus serviksine prop uygulanması ile ortaya çıkan visseral duysal inputlar mesane aktivitesini inhibe eder. Mesane aktivitesini inhibe eden spinal mekanizmalar bu etkiyi ara nöronlar aracılığıyla yapıyor olabilir ki; bu ara nöronlar sakral preganglionik nöronlara aksonlar gönderir. Bu mekanizmalar, cinsel ilişki veya defekasyon esnasında miksiyonu önlemede faydalıdır.

2.2.2. İşeme Refkesi ve Suprapontin Etkiler

Mesane dolumu ile mekanoreseptörlerdeki artan duysal uyarılar belli bir eşığe geldiğinde, lumbosakral kord aracılığı periakuaduktal gri maddeye iletilir, burası emosyonel motor sistemin bir üyesidir ve miksiyonun uygun zaman ve yerde yapılmasını sağlar.

Yapılan pek çok çalışma sonucunda suprapontin bölgedeki yapıların miksiyon refleksi üzerinde oldukça farklı etkilerinin olduğu gösterilmiştir:

Parasantral Lobül: Pelvik tabanın kortikospinal innervasyonu, presantral girustadır. Yapılan araştırmalar presantral girusun, pontaki miksiyon merkezi ve istemli sfinkter kasılımını inhibe ettiğini göstermiştir (10). Bunu tersi olarak istemli sfinkter relaksasyonu pontin detrüsör kontraksiyon alanını fasilite eder.

Superior Frontal Girus: Bu alanın lezyonlarında sosyal farkındalığın kaybı ve bilinçsizlik halinde koordineli miksiyon şeklinde inkontinans görülür.

Anterior Singulat Korteks: Bu alanın lezyonlarında inkontinans ve akinetik mutizm tablosu gelişir.

Amigdala: Muhtemelen miksiyon davranışının düzenlendiği bölgedir. Anteromediyal amigdala miksiyon üzerinde inhibitör etkili, posterolateral amigdala ve hipokampus ise fasilitör etkilidir (12). Amigdala singulat korteksten veri alır ve septum ve hipotalamusa gönderir.

Septal Alan ve Hipotalamus: Koordineli öncü davranışlarla birlikte miksiyon; septal

alandan, bu davranışlar olmadan miksiyon ise preoptik ve suprakiazmatik hipotalamustan yönlendirilir. Hipotalamus hem fasilitör hem de inhibitör etkili alanlar içerir ancak yapılan çalışmalar fasilitör alanın daha baskın olduğunu göstermektedir.

Orta Beyin: Periaquaduktal gri madde miksiyon refleksini fasilite eder (13).

2.3. NÖROJENİK MESANE TANIMI VE SINIFLANDIRMASI

Nörojenik mesane nöral yolların çeşitli lezyonları veya AÜS fonksiyonlarını kontrol eden nöromusküler kavşaktaki bir zedelenme sonucu miksiyon ve idrar depolama fonksiyonlarında meydana gelen bozukluktur. Klinik olarak ise günde 8 defadan fazla idrara çıkma da nörojenik mesane olarak tanımlanır.

Nörojenik mesane çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bunun amacı anlamayı ve tedaviyi kolaylaştırmaktır. İdeal bir sınıflama sistemi her tip miksiyon disfonksiyonuna uygulanabilir olmalıdır (6). Bu sınıflamalar Bors ve Comarr'ın anatomik sınıflamasıyla başlamıştır (7). Bu sınıflama sadece nörolojik disfonksiyonlar için uygun olup 3 faktör dikkate alınmıştır:

- 1- Lezyonun anatomik lokalizasyonu,
- 2- Lezyonun nörolojik komplet-inkomplet oluşu,
- 3- Alt üriner trakt fonksiyonunun dengeli olup olmadığı (mesane kapasitesine göre rezidü idrar miktarına göre tanımlanmış) (7).

İlk fonksiyonel sınıflama sistometrik bulgulara dayanmaktadır ve 5 temel grup tanımlanmıştır:

- 1- Sensoriyel nörojenik mesane
- 2- Motor paralitik mesane
- 3- İnhibe edilemeyen nörojenik mesane
- 4- Refleks nörojenik mesane
- 5- Otonom nörojenik mesane.

Bu sistem sfinkter mekanizmalarının fonksiyonunu göz önüne almamıştır. Lapedes'in McLellan'ın 1939'da önerdiği sistemin bir modifikasyonu olarak geliştirdiği bu sistem nörojenik miksiyon disfonksiyonu olan hastaların sınıflanmasına önemli katkılar sağlamıştır (9). Daha sonra daha anatomik bir klasifikasyon sistemi önerilmiştir. Hald Bradley klasifikasyonu olarak tanımlanan bu sistemde suprasakral lezyon, suprasakral spinal lezyon, infrasakral lezyon, periferik otonomik nöropati ve müsküler lezyon şeklinde basit nörotopografik bir sınıflandırma vardır (11). Ürodinamik teknikler daha kabul edilir hale geldikten sonra konvansiyonel ürodinamik değerlendirmelere dayanan fonksiyonel klasifikasyonlar da geliştirilmiştir. Bu, alt üriner traktusu mesanenin pasif depolama yeteneği ve detrüör ve sfinkter mekanizmalarının aktiviteleri ve koordinasyonuna göre sınıflandırma girişimidir. Krane ve Siroky objektif ürodinamik verilere dayanan bir klasifikasyon yapmışlardır (14),(Tablo 2).

Tablo 2. Krane ve Siroky'nin geliştirdiği nörojenik mesane sınıflaması.

Detrüör hiperrefleksi (normorefleksi)	Detrüör arefleksi
Kordine sfinkterler	Kordine sfinkterler
Çizgili sfinkter dissinerjisi	Gevşemeyen çizgili sfinkter
Düz sfinkter dissinerjisi	Denerve çizgili sfinkter
Gevşemeyen düz sfinkter	Gevşemeyen düz sfinkter

Uluslararası Kontinans Cemiyeti tarafından yapılan klasifikasyon, ürodinamik klasifikasyon sisteminin genişletilmiş halidir. Miksiyonun depolama ve miksiyon fazları ayrı olarak tanımlanmıştır ve herbirinde mesane ve üretral fonksiyonu tanımlamak için çeşitli göstergeler kullanılmıştır (16) (Tablo 2). İnkontinansın nörolojik nedenleri en iyi şekilde patolojik olayın düzeyi referans alınarak suprapontin, pontin, spinal ve subsakral olarak sınıflandırılabilir (17).

Tablo 3. Uluslararası Kontinans Cemiyeti'nin Üriner Fonksiyondaki Klasifikasyonu

Mesane	İnfravezikal Çıkış
Hiperaktif	Hiperaktif
Normoaktif	Hipoaktif
Hipoaktif	Normoaktif

2.4. SUPRASAKRAL SPİNAL KORD YARALANMASI

Pontin miksiyon merkezi ile sakral kord arasındaki bağlantıların kesintiye uğramasıyla hem depolama hem boşaltma fonksiyonları bozulabilir. Miksiyon sırasında sfinkter ve detrüör arasındaki sfinkterin gevşemesi ve detrüörün kasılmasını sağlayan resiprokal aktivite, pontin miksiyon merkezi tarafından sağlanır. Ponttaki kontrol merkezinden bağlantının kesilmesiyle detrüör-sfinkter dissinerjisi (DSD) ortaya çıkar (17). Ponttan bağlantının kesilmesini takiben detrüör hiperrefleksinin yeni bir segmental refleksin ortaya çıkmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı durumda afferent miyelinsiz lifler detrüör kontraksiyonlarının oluşmasında nisbeten önemli değildir. Bununla ilgili sensoryel enformasyon periaquaduktal gri materyale küçük miyelinli liflerde taşınır. Ancak fizyolojik afferent spinal yolların kesintiye uğramasıyla birlikte C lifi afferentleri detrüör kontraksiyonlarının asıl başlatıcısı haline gelir (17). Bu şekilde oluşturulan kontraksiyonlar zayıf bir şekilde devam edebilir. Zayıf olarak devam eden hiperrefleks mesane kontraksiyonları ile DSD' nin kombinasyonu miksiyon sonrası rezidü miktarında artışa yol açar. Bu da detrüör hiperrefleksisi ile ilişkili olan “urgency”yi daha fazla arttırır. Suprasakral spinal kord yaralanmasında detrüör hiperrefleksisi ile birlikte DSD en sık ortaya çıkan bulgudur (17).

2.5. SAKRAL SPİNAL KORD YARALANMASI

Yüksek ya da normal kompliansla birlikte detrüör arefleksisi başlangıçtaki en sık sonuçtur ancak kompliansta azalma gelişebilir. Sakral spinal kordda ya da distalindeki bazı nörolojik lezyonlarda görülen bir değişimi ve büyük olasılıkla nörolojik desantralizasyona kompleks bir cevabı gösterir.

Sakral spinal kord hasarından sonra mesane boynu ya da düz kas sfinkter bölgesinin fonksiyonu üzerinde pek az görüş birliği vardır. Klasik bulguları kompetent fakat gevşemeyen düz sfinkter ve bir miktar sabit tonusa sahip olan ancak istemli kontrol altında olmayan çizgili sfinkter şeklinde tanımlanır (25).

Suprasakral ve sakral SKY'li hastalardaki somatik nörolojik bulgular ve ürodinamik sonuçlar arasındaki korelasyon genellikle doğru olmakla birlikte kesin değildir. Sacromani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada servikal ve torasik lezyonlu hastaların çoğunda detrüör hiperrefleksisi ve DSD mevcuttu fakat servikal yaralanmalı hastaların %4.5'inde, torakal yaralanmalıların %23,1'inde detrüör arefleksisi ortaya çıkmıştı (28).

Nörolojik muayenede sakral segmentlerde (S4-5) hiçbir motor ve duyuşal fonksiyonun korunmadığı hastalar komplet, duyuşal sakral korunmanın yanı sıra kısmi motor fonksiyonun olduğu hastalar ise inkomplet olarak değerlendirilir.

2.6. SUBSAKRAL LEZYONLAR

Kauda equina lezyonları alt üriner traktus innervasyonunun subsakral hasarının esas nedenidir. Cauda equina içindeki mesane innervasyonunun hasarının hem anterior hem posterior sakral kökleri etkilemesi olasıdır ve bu nedenle pelvik organların hem afferent hem efferent innervasyonu etkilenir. Klinik tablo S2-S4 köklerinin hasarı nedeniyle anal ve üretral sfinkter üzerindeki istemli kontrolün kaybı söz konusudur. Ancak cauda equinadaki spinal korddan detrüöre uzanan 2. sıra parasempatik innervasyon mesane duvarında uzanan parasempatetik ganglionda sonlanır. Bu nedenle detrüör denerve değildir ancak desantralizedir (17).

2.7. DENEYSEL ARAŞTIRMALAR

Genellikle SKY sonucu gelişen nörojenik mesanenin ilk değerlendirmesi akut dönemde hastane ortamında olur. Bu değerlendirme genellikle anamnez, ilişkin nörolojik semptomlar ve standart nörolojik muayeneden meydana gelir. Nörolojik muayenede ayrıca sakral reflekslere, (örneğin, bulbo-kavernöz ve kremasterik refleksler), sakral duyu, anal tonus ve pelvik taban gücüne özellikle dikkat edilmelidir.

Sistoskopi nörojenik mesanenin başlangıç değerlendirmesinde yararlı değildir ancak alt üriner sistem hakkında bilgi verir. Mesane boynunun endoskopik olarak görüntülenmesi, onun açılıp kapanmasını değerlendiren fonksiyonel çalışmaların yerini alamaz. Sistoskopi üretral striktür, trabekülasyonlar, mesane taşları ve divertiküller gibi üretral ve mesane anatomik anomalilerini değerlendirmeye yardım eder.

Kronik kalıcı kateter kullanan hastalara mesane karsinomu gibi şüpheli lezyonları saptamak için yılda bir kez sistoskopi yapılmalıdır. Genellikle bu lezyonlar kateter ve onun balonunun bulunduğu trigon seviyesinden başlar. Küçük, kırmızımımsı olan bu alanları erken karsinomadan ayırmak çok güçtür. Bu nedenle bu lezyonlardan biyopsi almak gerekir. Mesane tümörleri mesanenin herhangi bir yerinde ve farklı görünümünde olabilirler.

Kontrastsız CT taraması bir başka görüntüleme çalışmasıdır ve mevcut taşları görüntülemenin en hassas yoludur.

Ürodinamik inceleme nörojenik mesaneyi değerlendirmek için yapılan en belirleyici tanı yöntemidir. Ürodinamik inceleme dolma, depolama ve boşaltma aşamalarına ayrılır. Sistometrogram, üretral sfinkter elektromiyografisi, intrabdominal basınç görüntülemesi ve boşaltım sitoüretrografisini içeren birçok prosedürü birleştirir. Mesane dolumu ve depolama basıncı, mesane kompliyansı, detrusor ve sfinkter aktiviteleri hakkında bilgi elde edilebilir. (24).

SKY'li hastalarda iki yılda bir veya yılda bir defa ürolojik monitörizasyon gereklidir. Rutin yapılan ürodinamik tetkikler mesane basıncındaki değişimlerin ve mevcut mesane fonksiyon bozukluğunun izlenmesi için gereklidir (24). İzlemenin amacı üst üriner sistemi korumak ve kötüye gitmesini engellemektir (19).

2.8. TEDAVİ

2.8.1. Akut Dönem Tedavisi

Akut dönemde, SKY'li hastalarda arefleksik, akontraktıl mesane ve idrar retansiyonu ile karakterize genellikle 6 ila 12 hafta süren bir spinal şok görülür. Bu dönem 12 aya kadar uzayabilir. Akut dönemde ana amaç üriner sistem bütünlüğünü korumaktır. Bu dönemde

öncelikle idrar çıkışını gözleyen ve çoğunlukla hastalar tıbbi olarak stabil olana kadar kalan daimi kateter kullanılır. Daha sonra TAK başlatılabilir. TAK genellikle 4 saatte bir uygulanır; program toplam sıvı alımına ve idrar çıkışına bakarak ayarlanabilir. TAK, yeterli el fonksiyonu olan hastalara mümkün olduğunca erken uygulanmalıdır.

Kan üre azotu, kreatinin, idrar tahlili ve idrar kültürü de genellikle yine akut dönemde yapılır. Ürokinamik çalışmalar ise genellikle ilk 6 hafta içinde yapılabilir. Duyarlı hastalarda otonomik disrefleksi gelişimini önlemek için optimum ürolojik tedavi gereklidir. Otonomik disrefleksi, nörolojik seviyesi T6 veya daha yukardaki hastalarda ortaya çıkan lezyon düzeyinin altındaki zararlı bir uyarıya karşı oluşan abartılı bir sempatik yanıtıdır.

2.8.2. Kronik Dönem Tedavisi

Kronik dönem tedavisi SKY'nin seviyesine, inkomplet oluşuna, el fonksiyonlarına, cinsiyet ve motivasyon gibi bir çok etkene bağlıdır. TAK genellikle en iyi ve en güvenli kronik dönem nörojenik mesane tedavisi olarak görülmektedir. Daimi kateter uygulamalarında gözlenen ürolojik komplikasyonlar rutin TAK kullanımı sayesinde artık yaygın değildir (25). Daimi kateterlerin (foley ve suprapubik kateterler) kronik idrar yolu enfeksiyonları, üretrit, prostatit, mesane taşları, mesane divertikülleri, striktürler, apseler, mesane kanseri, ve piyelonefrit gibi üst üriner sistem hastalıkları ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (21,24).

2.8.3. Daimi Kateterler: Foley Kateter Ve Suprapubik Kateter

Foley ve suprapubik kateterler gibi daimi kateterlerin uzun süreli kullanımı artık nörojenik mesane tedavisinde ilk seçenek değildir; bunun yerine TAK, daha az komplikasyondan dolayı tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur (20, 21, 26). Daimi kateterler çoğunlukla bakıcıların yükünü azaltmak için el fonksiyonları kısıtlı olan hastalarda ve hiçbir motivasyonu olmayan veya diğer tedavi şekillerini uygulamayı reddeden hastalarda kullanılır (22, 23).

2.8.4. Krede ve Valsalva Manevraları

Konus seviyesinde veya daha aşağıdaki yaralanmalarda bozulmuş detrüör

kontraksiyonu ile karakterize arefleksik mesane, artmış idrar kapasitesi ve yüksek rezidüel idrar ile sonuçlanır. Bu durumlarda, mesane kasılması ve boşalması karın içi basıncı artıran Valsalva manevrası, veya suprapubik bölgeye doğrudan basınç uygulayan Krede manevrası ile gerçekleştirilebilir.

2.8.5. Refleks Miksiyon

Suprasakral lezyonlarda, sakral refleks arkı genellikle bozulmamıştır. Bu fizyoloji suprapubik taping (hafifçe vurma) ile refleks miksiyona izin verebilir. Refleks miksiyon nörojenik mesane tedavisinde pek istenmeyen bir yöntemdir. TAK açısından yeterli el fonksiyonuna sahip olmayan, uzun süreli SKY olan hastalarda, aşırı retansiyon ve idrar yolu enfeksiyonlarını önlemek için önceden belirlenmiş aralıklarla, mesaneyi düşük rezidü kalacak şekilde boşaltabilen erkek hastalar için uygun olabilir. Fakat suprasakral lezyonlarda genellikle detrusör-sfinkter disinerjisi olduğu için, artmış intravezikal basınçlar üst üriner sisteme zarar verebilir.

2.8.6. Farmakolojik Tedavi

Sistemik İlaçlar

SKY sonucu oluşan nörojenik mesane tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların amacı istemsiz detrusör aktivitesini engellemek ve bunun sonucunda mesane hacmini artırmak ve mesane içi basıncı azaltmaktır. Günümüzde kullanılan farmakolojik ajanlar antikolinergikler (örneğin oksibutin, propantelin, flavoksat, tolterodin, trospium, darifenasin), trisklik antidepressanlar (örneğin, güçlü antimüskaridik etki gösteren imipramin), ve antispazmodik (örneğin baclofen, diazepam, dantrolen, tizanidine, botulinum toksin tip A), α adrenerjik blokerler (fenoksibenzamin, prazosin, terazosin), α adrenerjik agonistler (efedrin, fenilpropranolamin), parasempatomimetik (betanekol) ilaçlardır.

Botulinum Toksin Tip-A Tedavisi

Botulinum toksin tip A'nın (BTX-A), nörojenik detrusör aktivitesinde cerrahi dışı

alternatif bir tedavi olarak, detrusor kasına enjeksiyonu ilk olarak Schurch ve arkadaşları (27) tarafından geliştirilmiştir. BTX-A kolinerjik periferik sinir uçlarına karşı yüksek afiniteye sahiptir. Kas içine enjekte edildiğinde uzun süreli lokal kas zayıflığına ve felce yol açacak şekilde nöromusküler kavşaklarda asetilkolin salgılanmasını engeller (36). Detrüsör kası üzerinde bildirilen etki süresi 16 ile 36 hafta arasında değişmektedir (27, 37,38).

İntravezikal Tedavi

Detrüsör overaktivitesini tedavi etmek için intravezikal tedaviler de denenmiştir. Bunlar farklı mekanizmalarla etki ederler. Ağızdan alınan ilaçlarda gözlenen bazı sistemik yan etkiler intravezikal tedavi ile az görülür veya görülmez. Bu tedavi seçenekleri oksibutinin, atropin, lokal anestetikler, valinoidler, resiniferatoksin, nosiseptin/orfanin FQ ve kapsaisin intravezikal enjeksiyonlarını kapsar.

2.8.7. Cerrahi Tedavi

Genişletme Sistoplastisi

Primer mesane tedavi yöntemleri başarısız olduğunda kontinansa yönelik çeşitli ameliyat yöntemleri mevcuttur. Bunlar arasında genişletme sistoplastisi ve çeşitli kütanöz boru/üriner diversiyon gibi yöntemler vardır ve bu yöntemlerde ureterler, karın duvarı yolu ile dışa açılan ve dışarıdaki bir toplama cihazına boşalan bir barsak parçasına bağlıdır. Üriner diversiyonlar kateter uygulamada zorluk yaşayan kadınlarda, daimi kateter komplikasyonları gelişen hastalarda, perineal dekübiti ve sistektomi gerektiren mesane malignensisi olan hastalarda kullanılır.

SKY'li hastalarda genişletme yöntemi, detrüsör kompliyansını artırmayı ve üst üriner sistem disfonksiyonuna yol açabilecek mesane depolama basıncını düşürmeyi amaçlar (33). Alternatif bir ameliyat yöntemi ise submukozanın kesilmesi yolu ile yapılan detrüsör myomektomidir. Bu yöntem kas zayıflamasına ve sonuçta divertiküle yol açar (34). Çoğu vakada, ameliyattan hemen sonra spontan miksiyon gerçekleşmez ve sürekli aralıklı kateter uygulaması standarttır. Uzun vadeli komplikasyonlar, özellikle metabolik bozukluk ve barsak alışkanlıklarındaki değişiklikler, kullanılan barsak parçasına bağlıdır.

Transüretal Sfinkterotomi

Transüretal sfinkterotomi, DESD'ye sekonder gelişen mesane çıkışı obstrüksiyonu vakalarında eksternal sfinkterin transüretal yolla insizyonudur ve kateter kullanımına olanak sağlar. Bu yöntem, antikolinerjik ajanlara cevap vermeyen yüksek detrüör basıncı ile ilişkili DESD tedavisinde kullanılır. Çıkış direncindeki düşüş yüksek detrüör basıncını düşürür ve daimi kateter uygulamasını gereksiz kılar. Bu işlem tipik olarak tetraplejik erkek hastalarda ya da zayıf el fonksiyonlarına sekonder olarak TAK uygulamasında zorluklar yaşayan yüksek torasik paraplejik hastalarda uygulanır.

Elektrik Stimülasyonu Ve Posterior Sakral Kök Rizotomisi

Suprasakral lezyonlardan kaynaklanan SKY'de, nispeten düşük rezidümlü miksiyon sağlamak için sakral anterior sinir uçları elektrikle uyarılır. Elektrotlar uyarıcı cihaz cilt altına gelecek şekilde ameliyatla sakral sinir uçlarına yerleştirilir. Uyarı doğrudan S3 sinir köküne verilir ve detrüör hiperaktivitesi baskılanır.

2.9. NÖROJENİK MESANE KOMPLİKASYONLARI

TAK uygulaması ile yaygınlığı azalsa da, nörojenik mesane ile ilişkili ürolojik komplikasyonlar hala ciddi bir sorundur. Bu komplikasyonlar arasında kronik idrar yolu enfeksiyonları, mesane divertikülleri, mesane taşları, penis fistülü veya striktürlerine yol açan üretal travmalar, perineal dekübit, mesane kanseri, veziköüretal reflü, hidronefroz, piyelonefrit ve böbrek yetmezliği sayılabilir. İnatçı bakteriüri SKY'li hastalarda yaygındır. SKY olan hastalar, üriner retansiyona bağlı mesane distansiyonu, veziköüretal reflü, yüksek detrüör basıncı, kronik taş hastalığı ve detrüör-sfinkter disinerjisi, striktürler ve enstrümentasyon gibi mesane çıkışı obstrüksiyonunu sonucu oluşan üriner sistem enfeksiyonlarına karşı yüksek risk altındadırlar. Asemptomatik bakteriürinin tedavisi veya profilaktik antibiyotik kullanımı genellikle tavsiye edilmez (35-39). Rutin kültürler çoğunlukla gerekli değildir ve tedavinin başlaması için ateş, terleme, üşüme, bulantı ve kusma, belirgin piyüri, spastisitede artma ve karın veya kostovertebral hassasiyetin mevcut olması gerekir. Üreaz üreten patojenlerin (proteus, psödomonas, klebsiella) varlığında veya reflü durumunda asemptomatik bakteriüri tedavisi genellikle önerilir (40).

SKY'li hastalar, özellikle vezikoüretal reflü olması durumunda oldukça yüksek böbrek taşı insidansına sahiptir (41). Üre parçalayan bakteri ile oluşan enfeksiyon bu taşların oluşumunda önemli bir hazırlayıcı etkindir (42). Böbrek taşı oluşumu ile ilişkili diğer risk faktörleri hiperkalsemi, ileri yaş, komplet nörolojik yaralanma, idrar taşı öyküsü, sepsis ve daimi kateterdir (43).

SKY'nin sebep olduğu nörojenik mesanenin önemli bir diğer komplikasyonu vezikoüretal reflü ve üst üriner sistem disfonksiyonudur. Üst üriner sistem disfonksiyonu genellikle düşük detrüör kompliyansı ve hidronefrozu veya hidronefrozsuz vezikoüretal reflüye yol açan yüksek detrüör basıncının sonucudur (44,45). Bazı çalışmalar, düşük mesane kompliyansı ve yüksek intravezikal basınç ile ilişkili vezikoüretal reflü ve hidronefroz insidansının SKY'li hastalarda yüksek olduğunu bildirmişlerdir (44). Bakteriüri varlığında, üst üriner sistem daha büyük bir enfeksiyon, taş ve bozulma riski altındadır. Vezikoüretal reflü, genellikle antikolinergik ajanlar ve TAK ile tedavi edilir.

Kanser Gelişimi

Mesane tümörleri ABD ve Avrupa 'da dördüncü sıklıkta görülür ve tüm kanserlerin % 5-10'unu oluşturur. Ortalama görülme yaşı 65-70'dir. Erkeklerde daha fazla görülür. Etiyolojik faktörler arasında genetik yatkınlığın dışında mesleki karsinojenler, sigara, kronik enfeksiyonlar, mesanede taş veya kateter gibi yabancı cisimler, pelvik radyasyon, sitotoksik kemoterapi ve bazı gıda maddeleri sayılabilir.

Mesane tümörleri ürogenital sistemin en sık görülen tümörleridir. Bu tümörlerin yaklaşık %90-95'i ürotelyal kanserlerdir. Geri kalanını ise mezenşimal neoplazmlar ve diğer epitelyal tümörler oluşturur. Az oranda görülen skuamöz hücreli karsinom (SHK), adenokarsinom ve küçük hücreli kanserler ancak pür olarak buldukları zaman anlamlıdır. Bu tümörlerin prognozu genellikle transizyonel hücreli karsinomdan daha kötüdür. Bunun nedenleri bu tümörlerin genellikle lokal olarak invazif olma eğiliminde olmaları ve kemoterapi ve radyoterapiye değişici epitel karsinomları gibi duyarlı olamamalarıdır. SHK'ler taş hastalığı, uzun süreli kateterizasyon ve enfeksiyon veya lökoplaki gibi hazırlayıcı nedenlerden kaynaklanır. SHK'ler keratinize epitel taşırlar. Bu hücreler sıklıkla idrara dökülürler ve sitolojik olarak saptanma şansı vardır. Beraberinde

karsinoma insitudan ziyade skuamoz metaplazi görülür.

Nadir olmasına rağmen, mesane kanseri çoğunlukla kronik daimi kateter ile ilişkili önemli bir diğer komplikasyondur (46). Skuamöz hücre karsinomu en yaygın histolojik tiptir, bazen transizyonel hücre karsinomu ile birlikte görülebilir (46,49). SKY'li hastalarda mesane karsinomu insidansının % 2 ile % 10 arasında olduğu bildirilmiştir (47,48). Kronik daimi kateter kullanımı önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir ve bu risk kullanım süresi ile orantılıdır (47,50). Ayrıca üretelyal displastik değişiklikler ve skuamöz metaplaziye yol açan kronik irritasyon ve üretelyum enfeksiyonu ile ilişkili olabilir (51). Skuamöz metaplazi SKY'li ve kronik daimi kateter kullanan hastalarda sık görülmesine rağmen, bunun doğrudan kansere dönüşüp dönüşmediği belli değildir (47). Mesane kanseri ile ilgili tipik belirtiler gros veya mikroskobik hematüri veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarıdır (47,48). Sistoskopi tercih edilen teşhis yöntemidir ve çoğunlukla altta yatan patolojiyi ortaya çıkarır. Üst üriner sistemi değerlendirmesinin yanı sıra, uzun süreli daimi kateter kullanan hastalarda rutin olarak uygulanmalıdır (47). Skuamöz hücre kanseri oldukça agresif bir tümördür ve çoğunlukla teşhis konulduğunda metastaz vardır. Prognozu kötüdür ve radikal sistektomi tercih edilen tedavi yöntemidir.

Hücre Siklusu, Hücre Proliferasyonunun Değerlendirilmesi:

Genellikle her hücrenin yaşam süresinde bölünme olmayan uzun bir devre (interfaz) ile bir bölünme devresi (mitoz) vardır. Buna hücre siklusu denir. Hücre siklusu G₀, G₁, S, G₂ ve M fazlarından oluşur. G₁, S ve G₂ fazlarının kombinasyonu interfaz olarak bilinir. M fazının sonunda iki yavru hücre ortaya çıkar ve her biri G₁ fazının başlangıcındadırlar. Hiç bölünmeyen hücreler sessiz, istirahatte olarak ifade edilirler ve G₀ olarak adlandırılan fazdadırlar (57).

Tümör hücrelerinin siklusunda, normal hücrelerde olduğu gibi beş faz gözlenir. G₀, G₁, S, G₂ ve M fazları. Hücre siklusu tümör hücrelerinde, normal bir hücre siklusu için gereken zaman kadar, hatta bazen daha uzundur. Tümör büyüme hızı, tümör hücre popülasyonu içindeki büyüme fraksiyonu ile ilgilidir. Tümör hücrelerinin hepsi içerisinde proliferatif (replikatif) havuzda bulunan tümör hücre sayısı büyüme fraksiyonunu oluşturur. Tümör hücrelerinin çoğu G₀ veya G₁ fazında olup proliferatif havuz içinde

değildir. Hücre artışı hücre kaybından fazla olduğundan tümör büyümeyi sürdürür. Büyüme replikasyonunu oluşturan hücre oranının tespiti tümörün büyüme hızını tahmine yarar. Bu da prognoz tayininde önem taşır (58).

KiA67:

KiA67 hücre siklusunda erken G1 ve Go hariç tüm fazlarda tam tarif edilememiş, nükleer antijenlerle reaksiyona giren monoklonal faz reaksiyonudur. KiA67 antijenleri nonhiston proteinlere benzeyip daha çok mitoz esnasında perikromozomal alanlarda bulunur (59).

Tümörlerde belirgin KiA67 (+)'liği, tümörün daha agresif olduğunu göstermektedir. KiA67 tümörün diferansiyasyon derecesi, damar invazyonu ve lenf nodu metastazları ile doğrudan ilişkilidir.

AgNOR (Gümüşle boyanan Nükleer Organizer Bölge):

Nucleolar organizer region (NOR) veya ribozomal DNA (rDNA), ribozomal RNA (rRNA), sentezine kaynaklık eden komplementer özellikte DNA segmentidir. AgNOR protein, RNA polimeraz I, B23 ve CR3 gibi bazı nükleoproteinler NOR'larla birlikte bulunurlar. Bu yüzden "NOR associated protein" veya "NORAP" adı verilen bu nükleoproteinler nonhiston karakterinde asidikfosfoprotein yapısındadırlar. NORAP'lar gümüşe karşı ileri derecede afinite gösterirler. Bu nedenle de AgNOR proteinleri olarak bilinirler.

AgNOR hücrel aktiviteyi yansıtır. Malign hücreler benign hücrelerden önemli ölçüde fazla AgNOR taneciği içerirler. Bunun gibi yüksek dereceli tümörler, düşük dereceli tümörlerden belirgin ölçüde fazla AgNOR taneciğine sahiptir (60).

Pratik ve ucuz bir proliferasyon indeksi olarak değer kazanan AgNOR yönteminin Crocker ve arkadaşları tarafından Ki-67 ve akım sitometrisi yöntemleri ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (61).

2. MATERYAL VE METOD

Çalışma Haziran 2006'da etik kurul kararı ile başladı ve bu çalışmaya Kasım 2007 tarihine kadar Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, yaralanma süresi 3 ayın üzerinde olan SKY'li 40 hasta alındı. Tüm katılımcılara çalışmanın amacı anlatıldı ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Hastalardan 3'ü daha önce mesane cerrahisi geçirdiği, 1'i bilateral grade 3 veziköüreteral reflü olduğu ve 8'i ise çalışmaya katılımı kabul etmediği için çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların hepsi hastaneye yatırılarak takip edildi. Yatırılan her hastanın öncelikle sistemik ve nörolojik muayenesi yapılarak nörolojik seviyeleri, ASIA sınıflaması ve demografik özellikleri belirlendi. Tam kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), CRP, PT, PTT, hepatit markırları, idrar tetkiki ve idrar kültürü tetkikleri yapıldı. Kültürde üremesi olan hastalar, antibiyograma uygun antibiyotik ile tedavi edilip kontrol kültürlerinde üreme olmayınca çalışmaya dahil edildi.

Hastalara Radyoloji bölümünden uzman bir doktor tarafından renal ve mesane USG yapıldı. Daha sonra kliniğimizde ürodinami yapılan hastalara Üroloji kliniğinde uzman bir doktor tarafından sistoskopi ve biyopsi yapıldı. Biyopsiler mesanede şüpheli olarak görülen bölgelerden, böyle bir görünüm yoksa trigon ve her iki yan duvarlardan alındı. % 10'luk formaldehit solusyonu ile tespit edilip rutin yöntemlerle hazırlanmış olan preparatlar retrospektif olarak incelendi. % 10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edilen dokular ototeknikon ile doku takibine alındı. Daha sonra parafine gömülen dokulardan mikrotom yardımı ile 5µ'luk kesitler alınarak ilk önce Hematoksilen Eozin ile boyandı. Bu preparatlar Nikon Eclipse E400 ışık mikroskobu ile incelenerek uygun olan olgular seçildi. Seçilen olgular histokimyasal olarak AgNOR ile, immünohistokimyasal olarak da Sitokeratin (REF:N.1590, LOT:00002715) ve KiA67 (Clone SP-6, REF:RM-9106-R7, LOT:9106-R409C) ile boyandı. Boyanma sonucunda olgular yine aynı mikroskopla incelendi. İnceleme esnasında uygun alanlar belirlenerek mikroskoba bağlı Nikon Coolpix 5000 Digital Fotoğraf makinesi ile görüntüler alındı. Görüntüleme işlemi yapılırken aynı alanlardan ve aynı büyütme oranlarından görüntü alınmasına dikkat edildi. Görüntüleme esnasında kalibrasyon için NikonStage Mikrometer Type A (MBM11100)

görüntüsü de kullanıldı. Tüm digital fotoğraflar PC ortamına aktarıldı ve Clemex Vision Lite 3,5 görüntü yazılım sistemi ile değerlendirildi.

Sitokeratin ve KiA67 ile boyalı fotoğraflarda epiteldeki 0.4mm lik bir alan seçildi ve bu alanda pozitif ekspresyon gösteren hücreler işaretlenerek otomatik olarak saydırıldı. AgNOR boyamasında ise ilk önce rastgele 100 hücre seçildi. Bu hücrelerdeki NOR cisimcikleri işaretlenerek otomatik olarak saydırıldı. Elde edilen sonuç 100'e bölündü.

İstatistiksel analizler için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin istatistiki değerlendirilmesinde ki-kare testi, gerekli durumlarda fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde ise bağımsız gruplarda student t testi kullanıldı.

Çalışmaya alınma kriteri: Yaralanma süresi 3 aydan uzun olan SKY' li hastalar çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri

1. Daha önce üriner sisteme diyagnostik sistoskopi yapılması
2. Üreterik stent konulması
3. Daha önce ürolojik cerrahi geçirilmesi
4. Mesane taşına endoskopik litotripsi uygulanması
5. Akut enfeksiyon varlığı
6. Kanama bozukluğu olması
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmeme.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaralanma süresi 3 ayın üzerinde olan SKY'li 40 hasta alındı. Hastalardan 3'ü daha önce mesane cerrahisi geçirdiği, 1'i bilateral grade 3 veziköüretal reflü olduğu ve 8'i ise çalışmaya katılımı kabul etmedikleri için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan 28 hastanın 18'i (%64,3) erkek, 10'u (%35,7) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 38.75 ± 13.43 yıl, yaralanma süresi 42.79 ± 45.75 (4-214) aydı. Hastaların 14'ü komplet, 14'ü inkompletti. Yaralanma seviyelerine göre 4'ü tetrapleji, 24'ü paraplejiydi. Hastalardan 4'ünün nörolojik seviyesi servikal, 19'unun torakal, 5'inin ise lomberdi. 20 hasta TAK uyguluyordu, 8 hasta ise spontan olarak işeyebiliyordu. ASIA sınıflamasına göre 14'ü ASIA-A, 5'i ASIA-B, 4'ü ASIA-C, 4'ü ASIA-D, 1'i ise ASIA-E idi. Çalışmayı tamamlayan 28 hastanın demografik verileri ve bazı klinik özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik verileri ve bazı klinik özellikleri.

Yaş (yıl)	38.75±13.43 8 (17-69)
Cinsiyet (kadın:erkek)	10:18
SKY süresi (ay)	42.79±45.75 (4-214)
Yaralanma seviyesi	
Tetrapleji	4
Parapleji	24
Nörolojik seviye	
Servikal	4
Torakal	19
Lomber	5
Komplet:İnkomplet	14:14
Miksiyon (TAK: spontan)	20:8
ASIA sınıflaması	
A	14
B	5
C	4
D	4
E	1

Çalışmaya dahil edilen hastalar komplet ve inkomplet olarak iki gruba ayrıldı. Komplet gruptaki hastaların 9'u erkek, 5'i kadın; inkomplet gruptaki hastaların ise 9'u erkek, 5'i kadındı. Komplet gruptaki hastaların 1'inin nörolojik seviyesi servikal, 10'unun torakal, 3'ünün lomber; inkomplet gruptakilerin ise 3'ünün nörolojik seviyesi servikal, 9'unun torakal, 2'sinin lomberdi. Komplet gruptaki hastaların hepsi TAK uyguluyordu; inkomplet gruptakilerin ise 6'sı TAK uyguluyordu, 8'i spontan olarak işyebiliyordu. Komplet grupta 13 parapleji, 1 tetrapleji; inkomplet grupta ise 11 parapleji, 3 tetrapleji hastası vardı. Yaralanma süreleri komplet grubun 4-53 ay; inkomplet grubun 4-214 aydı. Yıllık idrar yolu enfeksiyonu sayısı komplet grupta 1-8; inkomplet grupta 1-4'dü. Hastaların gruplara göre demografik ve bazı klinik özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir. Komplet ve inkomplet gruplar arasında yaş, cinsiyet, yaralanma süresi ve nörolojik seviye yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,01$). Yıllık idrar yolu enfeksiyonu sayısı ve miksiyon şekilleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,01$). Komplet gruptaki hastaların yıllık idrar yolu enfeksiyonu sayısı inkompletlere göre daha fazla, yine komplet grupta TAK yapan hastaların sayısı , inkompletlere göre daha fazla bulundu.

Tablo5. Komplet ve inkomplet grupların demografik ve klinik özellikleri.

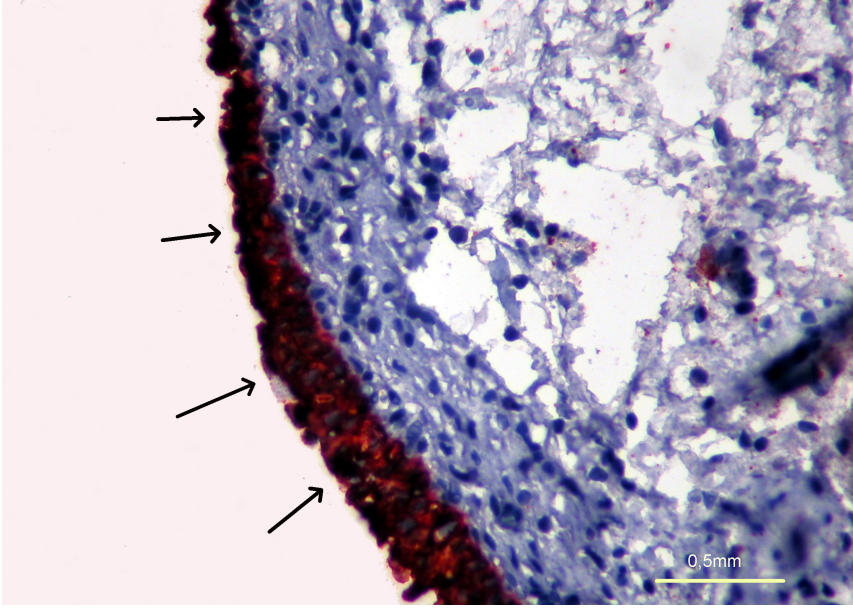
	Cins	Yaş	Nörolojik seviye	Miksiyon	Parapleji/ Tetrapleji	Yaralanma süresi	Yıllık idrar yolu enfeksiyonu sayısı
Komplet	9 erkek 5 kadın	17- 66	1 servikal 10 torakal 3 lomber	14 TAK	13 parapleji 1 tetrapleji	4-53 ay	1-8
İnkomplet	9 erkek 5 kadın	26- 69	3 servikal 9 torakal 2 lomber	6 TAK 8 spontan miksiyon	11 parapleji 3 tetrapleji	4-214 ay	1-4

Sistoskopik inceleme sonuçlarına göre komplet gruptaki hastaların 9'u normal, 5'i anormal (taş, trabekülasyonda artış, ödematöz alanlar, damarlanmada artış); inkomplet gruptaki hastaların ise 6'sı normal, 8'i anormal (trabekülasyonda artış, trigonda ödem, damarlanmada artış, veziköüreteral reflü, yaygın trabekülasyon, sellül, divertikül) olarak değerlendirildi. Ürodinami sonuçlarına göre komplet gruptaki hastaların 1'i normal olarak değerlendirilirken, 1'inde hiperaktif detrüör, 7'sinde hiperaktif detrüör ve dış sfinkter dissinerjisi, 3'ünde hipoaktif detrüör, 2'sinde hipoaktif detrüör ve dış sfinkter dissinerjisi tespit edildi. İnkomplet gruptaki hastaların ise 4'ü normal olarak değerlendirilirken, 3'ünde hiperaktif detrüör, 5'inde hiperaktif detrüör ve dış sfinkter dissinerjisi, 1'inde hipoaktif detrüör, 1'inde hipoaktif detrüör ve dış sfinkter dissinerjisi tespit edildi. Renal ve mesane USG sonuçlarına göre komplet grubun 12'si normal, 2'si anormal (mesane trabekülasyonunda artış, taş, renal parankimde incelme); inkomplet grubun ise 9'u normal, 5'i anormal (mesane trabekülasyonunda artış, taş, renal parankimde incelme, veziköüreteral reflü) olarak değerlendirildi. Bu sonuçlar kısaca tablo 6'da gösterilmiştir. Ürodinami, sistoskopi, renal ve mesane USG bulguları ile komplet ve inkomplet gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,01$).

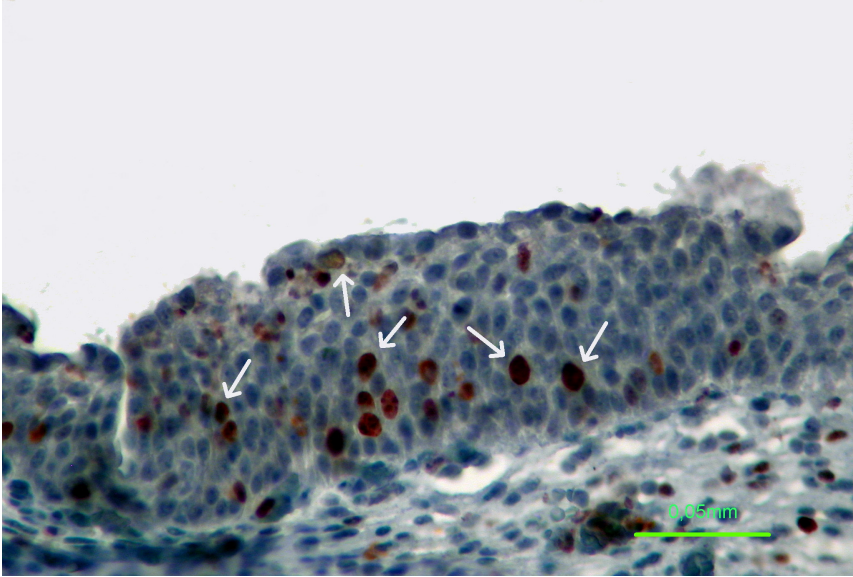
Tablo 6. Komplet ve inkomplet gruptaki hastaların sistoskopi, ürodinami ve USG sonuçları.

	Sistoskopi	Renal ve Mesane USG	Ürodinami
Komplet	9 normal 5 anormal	12 normal 2 anormal	1 normal 13 anormal
İnkomplet	6 normal 8 anormal	9 normal 5 anormal	4 normal 10 anormal

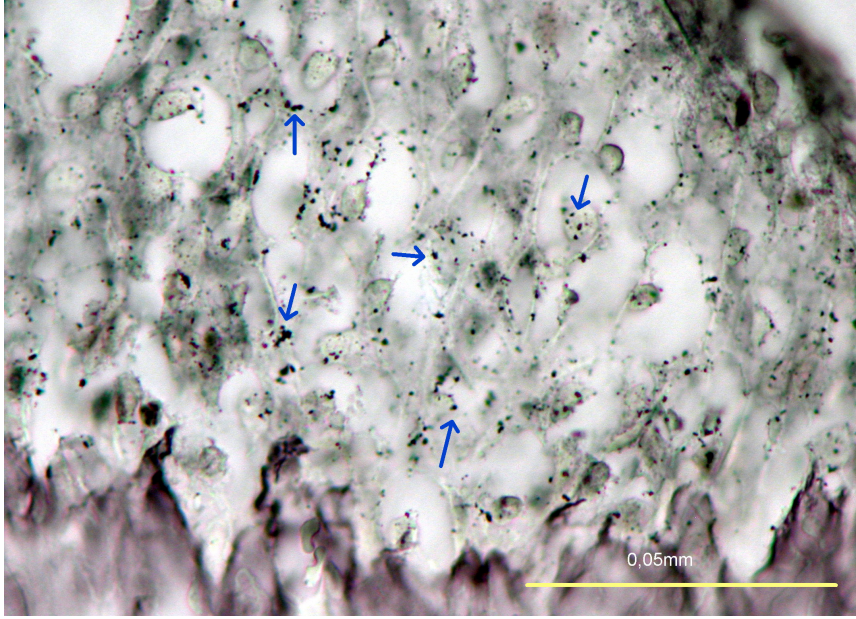
Biyopsi örneklerimiz histokimyasal olarak AgNOR ile, immünohistokimyasal olarak da Sitokeratin ve KiA67 ile boyandı (Resim1-2-3). Yapılan bu boyamalarda sitokeratin azalırken, KiA67 ve AgNOR oranlarının arttığı görüldü (Şekil 3-4-5). Ancak bu artışta istatistiksel anlam bulunamadı. Yapılan boyamalarla yaralanma süresi, nörolojik seviye, ve komplet-inkomplet hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,01$).



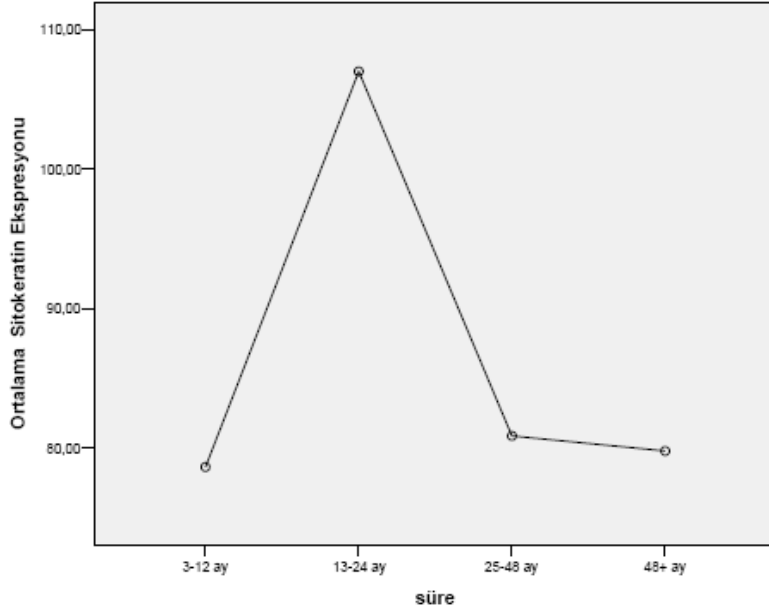
Resim1. Sitokeratin ile boyanan hücreler.



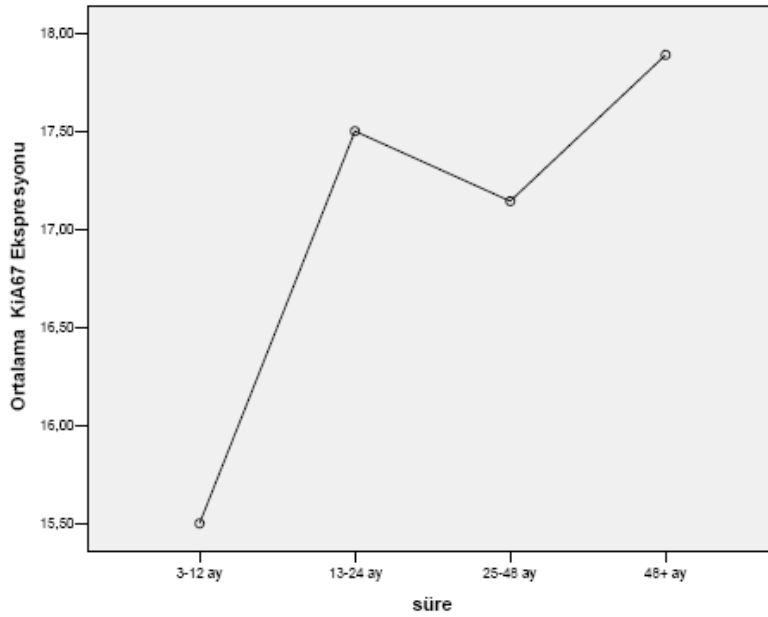
Resim2. KiA67 ekspresyonu gösteren hücreler.



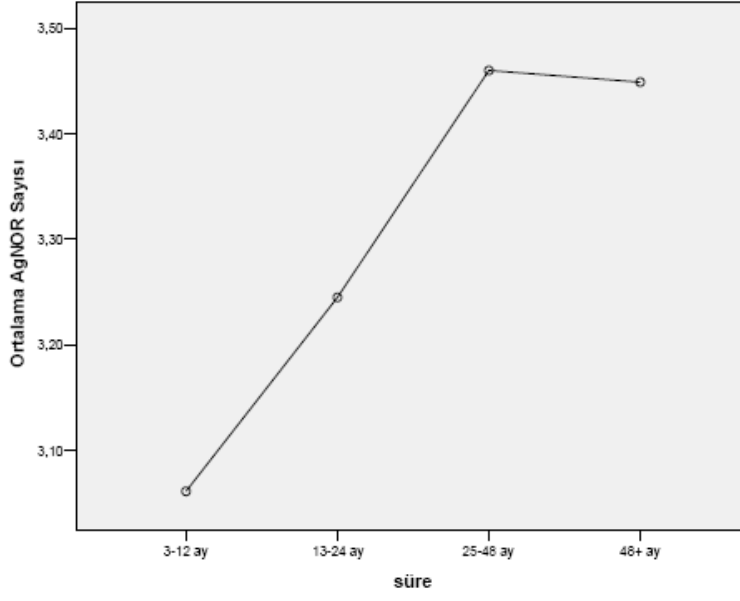
Resim3. AgNOR tanecikleri



Şekil 3. Yaralanma süresi ile Sitokeratin ekspresyonu arasındaki ilişki.



Şekil 4. Yaralanma süresi ile KiA67 ekspresyonu arasındaki ilişki.



Şekil 5. Yaralanma süresi ile AgNOR sayısı arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

Spinal kord yaralanması (SKY) en yaygın nörojenik mesane fonksiyon bozukluğu nedenidir. Günümüzde nörojenik mesanenin kabul gören en etkin tedavisi temiz aralıklı kateterizasyondur (TAK). Nörojenik mesaneli hastalarda sıklıkla karşılaşılan komplikasyonlar üriner enfeksiyonlar, hidronefroz, vezikoüreteral reflü, üriner sistemde taş oluşumu, mesane yapısında bozulma ve mesane kanseridir(2). Bu çalışmada SKY'li hastalarda nörojenik mesane histopatolojisi ile nörolojik seviye, lezyon süresi, klinik mesane enfeksiyon sayısı arasında bir ilişki olup olmadığını tespit etme amaçlanmıştır.

SKY'li hastalarda, genel popülasyonla karşılaştırıldığında mesane tümörü riskinin yüksek olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir ve bu hastalarda ölüm sebepleri arasında mesane tümörü %0,3- 2,8'lik bir orana sahiptir. Bu yüksek insidans ile ilişkilendirilen risk faktörleri ise kronik enfeksiyon, tekrarlayan enfeksiyon, mesane taşı ve uzun süreli daimi kateter kullanımınıdır (1,2,62,63).

Melzak'ın yaptığı çalışmada SKY'li hastalarda mesane kanseri oranı yıllık 100 000'de 290 olarak bildirilmiştir (62). Ayrıca bu çalışmada ortalama tanı konulma yaşının 51 olduğu ve en erken gelişme süresinin spinal kord yaralanmasından 13 yıl sonra olduğu bildirilmiştir.

Uzun süreli SKY'li hastalarda sistoskopik incelemenin hastalar asemptomatik olsa bile mesane kanserinin tespit edilmesinde yardımcı olduğu bildirilmiştir. Sistoskopi ucuz ve kolay uygulanabilir tanı yöntemi olmasa da mesane kanseri tanısının konulmasında altın standarttır. Uygulanması genellikle genel anestezi gerektirmediği için daha güvenilirdir. Ancak invaziv bir tedavi seçeneği olması, özel bir operasyon odasına ve özel ekipmanlara ihtiyaç duyulması klinik pratikte kullanımını zorlaştırmakta ve tedavi maliyetlerini arttırmaktadır. Bütün bu sayılan dezavantajlarından dolayı sistoskopi mesane kanseri gelişimi için risk altında olan popülasyonlara yapılmalıdır. Bu popülasyonlardan biri de nörojenik mesane komplikasyonunun geliştiği ve hastaların büyük kısmının önerilen idrar rejimlerine rağmen kronik kateter kullandığı, üriner taş ve sık üriner enfeksiyonun geliştiği SKY'li hastalardır.

Apodaca ve arkadaşları ratlarda yaptıkları bir çalışmada spinal kord yaralanmasından

iki saat sonra üroepitelyumda yüzeyel şemsiye hücre tabakasının ve transepitelyal direncin %50 oranında azaldığını göstermişlerdir (64). 24 saat sonra ise transepitelyal direnç minimuma iner, su ve üre permeabilitesinde belirgin artış olur. Yüzey epitelyumunun rejenerasyonu spinal kord hasarından 14 gün sonra olur, takibinde transepitelyal direnç ve su ve üre permeabilitesinde düzelme olur. Üroepitelyal permeabilitenin erkenden bozulması ve üroepitelyal morfolojide birlikte meydana gelen değişiklikler ganglion transmiyon blokörü hexamethonium ile önlenabilir. Bu bulgular spinal kord yaralanmasının üriner mesane epitelyumunda belirgin bozulmaya neden olduğunu ve bu değişikliklerin bir dereceye kadar mesane sinirlerinin etkilenmesinden kaynakladığını göstermiştir.

Mesane mukozasının squamöz metaplazisi uzun dönem daimi kateter kullanan, mesane taşı olan ve tekrarlayan üriner enfeksiyon geçiren SKY'li hastalarda sık olarak görülmektedir (52). Michaud tarafından yapılmış bir incelemede, gelişmiş ülkelerde inflamasyonun mesane karsinogenezinde önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (65). Histolojik olarak squamöz hücreli kanser tipi, tüm mesane kanserlerinin %0,3'ünü oluşturmaktadır. SKY'li hastalarda görülen mesane kanserlerinin ise %72' sini squamaöz hücreli kanser oluşturmaktadır. Bu çarpıcı sonuç SKY'li hastalarda görülen kanserin etyolojisinin farklı olduğunu göstermektedir.

Daimi kateter kullanan SKY'li hastalardan alınan biyopsilerde saptanan erken squamöz metaplazinin ilerlemesi TAK uygulaması ile önlenabilir. Alternatif olarak penil kateter kullanan erken squamöz metaplazi saptanmış, tekrarlayan üriner enfeksiyonu olan inkomplet hastalara da TAK önerilebilir. TAK komplet hastalarda oksibutin gibi antikolinergik ajanlarla kombine edilebilir (53).

West ve arkadaşları, 5 yıllık sürede 33565 SKY'li hastayı incelemişler ve 130'unda (%0,39) mesane kanseri belirlemişlerdir (66). Bu hastaların 5 yıllık yaşam süreleri ise %38 olarak bildirilmiştir. Tümörlerin histolojik bulguları 42 hastada belirlenmiş ve %55' inde transizyonel hücreli karsinom, %33' ünde squamöz hücreli karsinom, %12'sinde adenokarsinom tespit edilmiştir. Bu 42 hastanın mesane drenaj rejimleri ise %43 daimi kateter, %19 TAK, %19 suprapubik kateter, %14 kondom kateter ve %5 diğerleri olarak bildirilmiştir. Squamöz hücreli karsinomun daimi kateter ve suprapubik kateter kullanan hastalarda, TAK uygulayan ve spontan olarak işeyen hastalardan çok daha yaygın olduğu

bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ayrıca 10 yıllık kateterizasyondan sonra yıllık sistoskopi yapılmasının tanının erken konulabilmesi için akılcı bir yaklaşım olacağı bildirilmiştir. Bizim hastalarımızın 20 tanesi TAK, 8 tanesi ise spontan işeme yapıyordu. Hastalarımızda mesanede görülen histopatolojik değişiklikler ile spinal kord yaralanma süresi, spinal kord yaralanma seviyesi arasında bir korelasyon tespit edilemedi. Ancak komplet ve inkomplet gruplar arasında yıllık idrar yolu enfeksiyonu sayısı ve miksiyon şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,01$). Janzen ve ark.nın yaptığı çalışmada yıllık mesane enfeksiyonu sayısı, lezyon süresi ve nörolojik seviye ile mesane mukozasındaki histopatolojik değişiklikler arasında hiçbir korelasyon saptanamamıştır (76).

Yine Groah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3670 SKY'li hasta biyopsi ile değerlendirilmiş ve mesane kanseri gelişim riskinin ve bundan kaynaklanan mortalitenin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (67). Kanser tanısının konulduğu ortalama yaş 48 ve spinal kord yaralanmasından sonra geçen ortalama süre ise 20 yıl olarak bildirilmiştir. Ayrıca daimi kateter kullanımının SKY'li hastalarda mesane kanseri gelişim riskini ve mesane kanserinin neden olduğu mortaliteyi arttıran önemli bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Stonehill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7 yıl süre ile 500 SKY'li hasta retrospektif olarak mesane kanseri yönünden sistoskopik olarak incelenmiş ve 19 hastada mesane tümörü (ikisi benign 17 ise malign tümör) tespit edilmiştir (68). Stonehill ve arkadaşları ayrıca sistoskopi ile hastaları takip etmelerine rağmen semptomatik mesane kanseri geliştiğini bildirmişlerdir. On hastada skuamöz hücreli kanser, 5 hastada transizyonel hücreli kanser, iki hastada ise ayrılaşmamış veya adenokanser saptanmıştır. 17 hastanın 15'inde sekiz yıldan fazla daimi kateter kullanımı öyküsü tespit edilmiştir. Transizyonel hücreli kanseri olan bir hastada ise daimi kateter öyküsü yokmuş ancak bu hastada kronik enfeksiyon mesane taşı öyküsü ve 40 paket yıl sigara içimi öyküsü varmış. Bu çalışmada ayrıca risk faktörleri açısından da inceleme yapılmış ve mesane kanseri olan hastalarda daimi kateter öyküsü ve mesane taşı varlığının istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. 17 hastanın 10'unda ilk belirtinin gros hematüri, 3'ünde taş, 2'sinde takiplerde anormal sitoloji, 1'nde hidronefroz, 1'nde de kateter etrafında pürülan akıntı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca mesane kanserinin gelişimini takip etmek için idrarı sitolojik olarak incelemişler ve takip aracı olarak kullanılabilceğini bildirmişler ancak

diğer çalışmalarda sürekli olan enfeksiyon ve kateterizasyon varlığından dolayı bunun yeterince spesifik olmadığı bildirilmiştir (2, 15).

Subramonian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 48 yıllık sürede 1334 SKY'li hastada mesane kanseri sıklığı ve bu populasyonda mesane kanseri gelişimi için risk faktörleri araştırılmıştır (69). Yaşa göre standardize edilmiş invaziv mesane kanseri insidansı 100 bin insan yılında 30,7 olarak bulunmuş ve bu oranın normal populasyondan farklı olmadığı tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmadaki invaziv mesane kanseri insidansı diğer çalışmalardan daha düşük oranda bulunmuştur. Histokimyasal olarak ise skuamöz hücreli kanser tespit edilmiştir. Çalışmadaki hastaların yarısı daimi kateter, %35'i kendi kendine aralıklı kateterizasyon, geriye kalan %15'lik kısmı ise alternatif yöntemler kullanıyormuş. Bu çalışmada hastaların 4'ünde kas invazyonu yapmış invaziv mesane kanseri tespit edilmiştir. Bu 4 hastadan 3'ü daimi kateter biri ise karına bası yaparak idrar drenajı yapıyormuş. 4 hastanın hiçbirinde idrarın sitolojik incelemesinde herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir. Vakaların hepsinde kanser tipinin skuamöz hücreli olduğu tespit edilmiştir.

Kaufman ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 62 hastanın 6'sında, Locke ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 25 hastanın 2'sinde, Frankel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 37 hastanın 2'sinde mesane kanseri tespit edilmiştir (47,73,74). Yapılan bu üç çalışmada SKY'li hastalarda mesane kanserinden ölüm sıklığının %1'den fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda direkt mesane kanserine bağlı ölüm olup olmadığı belirtilmemiştir.

Vaidyanathan ve arkadaşları, SKY'li hastalarda 54 biyopsi yapmışlar, biyopsi materyallerini sitokeratin 14 ile boyamışlar ve 7 hastada epitelyumda pozitif sitokeratin 14 boyanması görmüşlerdir (70). Sitokeratin 14 ile immünboyama, mesane mukozasında transizyonel epitelyumdan skuamöz epitelyuma dönüşümü gösteren erken fenotipik değişiklikleri belirleyebilir. Bu çalışmada sitokeratin 14 ile boyanmanın skuamöz metaplaziyi erkenden göstermede oldukça sensitif olduğu belirtilmiştir.

SKY'li hastalarda mesanenin skuamöz hücreli karsinomu genellikle teşhis konulduğunda yüksek gradelidir, kemoterapi ve radyoterapi etkisizdir. Squamöz metaplaziyi erken evrede belirleyen immünohistokimyasal değerlendirmeler sonucu yapılan mesane

tedavi değişikliklerini araştıran bu tür alışmalar SKY'li hastalarda üriner enfeksiyon ve mesane kanserini önleyerek morbiditeyi azaltabilir. Squamöz metaplazi tekrarlayan üriner enfeksiyon için predispozandır (54). Squamöz metaplazi yaygın olarak mesanenin squamöz hücreli kanseri ile ilişkilidir (55). SKY'li hastalarda mesane kanserinin yüksek insidansı için etiyolojik faktörler arasında metaplazi gibi epitelyal değişiklikler vardır. Delnay ve arkadaşları (56) SKY'li hastalarda squamöz metaplazinin hızla squamöz hücreli karsinomaya ilerlediğini, bu nedenle hastaların sitoloji, sistoskopi ve retelyal biyopsi ile takip edilmesi gerektiğini söylemiştir.

Biz alışmamızda mesane mukozasındaki değişiklikleri daha erken gösterebilen AgNOR ve KiA67 immün histokimyasal boyalarını kullandık ve tüm hastalarda mesane mukozasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hücresel düzeyde değişiklerin olduğunu tespit ettik.

SKY'li hastalarda mesane tümörünün hangisinin daha fazla görüldüğü konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Sakamoto ve arkadaşları mesane karsinomlu 31 vakayı incelemişler ve 3 vakada pr squamaöz hücreli karsinom ve diğer 28 vakada ise squamöz metaplazi ile birlikte olan transizyonel hücreli karsinom bulmuşlardır (75). Bu çalışmada mesanenin squamöz hücreli karsinomunun gelişimi için iki görüş ileri sürülmüştür: 1- Squamöz metaplazi zemininde gelişen malign transformasyon 2- önceden var olan transizyonel hücreli karsinomun squamöz forma doğru değişim göstermesidir. Bu görüşe göre SKY'li hastalarda squamöz hücreli karsinom, transizyonel hücreli kanserdeki metaplastik değişikliklerden kaynaklanmaktadır.

Mesane kanseri tümör antijen testleri de takipte ve tanıda kullanılmak istenmiş ancak bu testlerin kronik SKY'li hastalarda idrardaki kronik enfeksiyon ve lökosit varlığından dolayı yanlış olarak müspet çıkabileceği bildirilmiştir. Messing mesane kanserlerinin belirlenmesinde hematürinin kimyasal stripler ile takibini önermiş ve hematüri izleminin asemptomatik hastalarda mesane kanserinden kaynaklanan mortalitye azalttığını bildirmiştir (72). Ancak SKY'li hastalarda özellikle de kronik kateterize hastalarda hematürinin olmadığı temiz bir idrar rneği bulmak zor olacaktır; bu yüzden belirtilen kimyasal striplerin kullanılması SKY'li hastalarda uygun olmayacaktır.

Daha önceden yapılan çalışmalarda SKY'li daimi kateter kullanan hastalarda mesane

kanserinin yıllık insidansı %8-10 olarak bildirilmiştir (1,2). Daha sonraları yapılan çalışmalarda ise bu oran belirgin olarak düşmüş ve yıllık insidans %1 olarak bildirilmiştir (77). Ancak bu çalışmalarda elde edilen verilerin karşılaştırılması da çok doğru olmayacaktır, çünkü çalışmalarda belirlenen risk faktörleri değişkenlikler göstermektedir.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 6 yıllık sürede 500 SKY'li hasta incelenmiş ve bu hastalardan 93'üne biyopsi yapılmış ve biyopsilerde hiçbir malignensi tespit edilememiştir (63). Ancak 6 yıllık sürede 3'ü transizyonel hücreli, diğeri squamöz hücreli kanser olmak üzere toplam 4 mesane kanseri tespit edilmiştir. Bu çalışmada biyopsi sonrasında yalnızca geçici postoperatif hematüri gelişmiştir. Bizim hastalarımızda da biyopsilerde malign bir değişiklik tespit edilemedi. Bizim hastalarımıza biyopsi işlemi sonrasında iki gün süre ile 3 yollu daimi kateter takıldı, iki gün süre ile bu sondadan yıkama yapıldı ve tüm hastalarda ikinci gün hematürinin kesildiği tespit edildi.

Bizim çalışmamızda sistoskopide ve histolojik incelemelerde malign bir olay tespit edilemedi ancak, histolojik incelemelerde malignitenin önceden belirtilerini gösteren AgNOR ve KiA67 boyamalarında kronik evre hastalarda yüksek oranda müspetlik tespit edildi. Ayrıca klinikte en fazla rastlanılan bulgular olan tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve kaçak şikayetleri tüm hastalarda vardı. Tekrarlayan üriner enfeksiyonlar hastanın kendi kendine kateterizasyon rejimini bozmakta hastanın geçici bir süre de olsa daimi kateter rejiminde kalmasına neden olmaktadır. Sonuç itibari ile tekrarlayan üriner enfeksiyonlar hastaların daimi sondada kalma süresini arttırmakta ve mesane kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olan daimi kateter kullanımına neden olmaktadır.

Uzun dönem nörojenik mesaneli hastalarda çoğunda özellikle de uzun süreli daimi kateter kullanan hastalarda, muhtemelen kateterin kronik irritasyonundan kaynaklanan, mukozal eritem, ödem, vasküler telenjiektazi, ülser gibi anormal sistoskopik görünüm vardır. Bu bulgular biyopsi yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada biyopsiler sistoskopide şüpheli olarak görülen alanlardan alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise sistoskopik incelemede bu bulgulara ilaveten trabekülasyonda artış, divertikül de saptanmıştır. Biyopsiler ise sistoskopik olarak normal olmayan alanlardan, normal görünüme sahip hastalarda ise mesane yan duvarlarından ve trigondan alındı.

Literatürde SKY'li hastalarda mesane kanseri ile yapılan yayınlardaki histolojik

incelemelerde AgNOR ve KiA67 boyaları kullanılmamıştır. İlk defa bizim çalışmamızda yapılan bu boyamalarda sitokeratin azalırken, KiA67 ve AgNOR oranlarının arttığı görüldü. Bu durum mesane epitel hücrelerinde meydana gelen hasarın proliferasyonu tetiklediğini ve sonuçta KiA67 ekspresyonu ve AgNOR sayılarında artış olduğunu göstermektedir. Bu destrüksiyon sonucu gelişen proliferasyon eğilimi uzun süreli olgularda displazi ve hatta malignite gelişimini uyarabilecektir. Çalışmamızda böyle bir eğilimi gözlemlemiş olmakla birlikte olgu sayımızın sınırlı olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Ancak bu konuda kesin bir karar verebilmek için çok sayıda olgunun uzun süreli takiplerine ihtiyaç vardır.

SKY'li hastalarda mesane kanserinin prognozu oldukça kötüdür. Yapılan bir çalışmada tanıdan sonra ortalama yaşam süresi 2 yıldır. SKY'li hastalarda 240 ölümden 7'sinin nedeni mesane kanseri olarak belirlenmiş ve hastalığa spesifik mortalite %2,9 olarak bildirilmiştir (68). Genellikle tanı konulduğunda tümör uzak bölge metastazı yapmıştır ve uzak metastazın klinik belirtileri vardır. Pannek'in yaptığı çalışmada mesane kanseri tanısı konulan SKY'li hastaların %60'tan fazlasında tümörün kası infiltre ettiği bulunmuştur (71). Ayrıca bu çalışmada mesane kanserli hastalarda daimi kateter ve kronik üriner sistem enfeksiyonun yaygın olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden mesane kanseri tanısının erken konulması hastaların yaşam süresi ve tedavi başarısını belirgin olarak etkilediğinden oldukça önemlidir. Dolayısıyla kanser tanısının önceden konulabilmesine yardımcı olabilen ve hücrelerin metaplazik değişimlerini erkenden gösterebilen histokimyasal yöntemler ile biyopsi materyallerinin incelenmesi tanının erken konulabilmesinde belirgin yardımcı olacaktır.

Erken tanı mortalite ve morbiditenin azaltılması için etkin bir tedavinin yapılabilmesini sağlayacak, hastanın yaşam kalitesini, yaşam süresini ve tedaviye verdiği yanıtı artıracak ve yapılacak cerrahi müdahalelerin büyüklüğünü azaltacaktır. Daha da önemlisi SKY'li hastaların hayat kalitesini en üst düzeyde etkileyen nörojenik mesane tedavi prensiplerinin kolaylıkla uygulanabilmesini sağlayacaktır.

Kullanılan bu histokimyasal incelemeler ile mesane mukozasındaki değişikliklerin erkenden belirlenmesi hastayı takip eden hekimin daha dikkatli davranmasını sağlayacak ve doktoru; hastanın idrar drenaj yönteminin değiştirmesine ve hastayı enfeksiyonların önlenmesi konusunda yoğun bir şekilde uyarmasına ve tekrarlayan enfeksiyon tedavilerini

daha agresif bir şekilde yapmasını sağlayacaktır. Ayrıca mesane kanseri gelişimi için tüm çalışmalarda risk faktörü olarak kabul edilen tekrarlayan ve kronik enfeksiyonların yeterli sürede ve uygun olarak tedavi edilmesi en önemli tedavi basamağını oluşturacaktır. Kendi kendine kateterizasyon yapan hastalara hijyenik kuralların gösterilmesi ve bu kurallara uyulması da tekrarlayan enfeksiyonları ve kronik enfeksiyon oluşumunu belirgin olarak azaltacaktır.

Mesane biyopsilerinden elde edilen histopatolojik materyallerin immünohistokimyasal incelemeleri yapılırken ekonomik açıdan getirdiği yükler de göz önünde bulundurulmalı ve hasta seçiminde dikkatli olunmalıdır.

6. ÖZET

Spinal kord yaralanması (SKY) en yaygın nörojenik mesane fonksiyon bozukluğu nedenidir. Alt üriner sistem (AÜS) değerlendirmesinde kullanılacak yöntemler sistogram, sistoskopi ve ürodinamidir. Günümüzde nörojenik mesanenin kabul gören en etkin tedavisi temiz aralıklı kateterizasyondur (TAK). Daimi kateter kullanımı mesanede zamanla histolojik değişikliklere yol açar. SKY'li hastalarda özellikle daimi kateter kullanan, mesane taşı olan ya da kronik enfeksiyonu olanlarda mesane kanseri gelişme riski artmıştır. Biz bu çalışmada SKY'li hastalarda nörojenik mesane histopatolojisi ile nörolojik seviye, lezyon süresi, klinik mesane enfeksiyon sayısı arasında bir ilişki olup olmadığını tespit etme amaçladık.

Çalışmamıza yaralanma süresi 3 ayın üzerinde olan 28 hasta alındı. Hastaların hepsi hastaneye yatırılarak takip edildi. Yatırılan her hastanın öncelikle sistemik ve nörolojik muayenesi yapılarak nörolojik seviyeleri, ASIA sınıflaması ve demografik özellikleri belirlendi. Tam kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), CRP, PT, PTT, hepatit markırları, idrar tetkiki ve idrar kültürü tetkikleri yapıldı. Kültürde üremesi olan hastalar, antibiyograma uygun antibiyotik ile tedavi edilip kontrol kültürlerinde üreme olmayınca çalışmaya dahil edildi.

Hastalara Radyoloji bölümünden uzman bir doktor tarafından renal ve mesane USG yapıldı. Daha sonra kliniğimizde ürodinami yapılan hastalara Üroloji kliniğinde uzman bir doktor tarafından sistoskopi ve biyopsi yapıldı. Biyopsiler mesanede şüpheli olarak görülen bölgelerden, böyle bir görünüm yoksa trigon ve her iki yan duvarlardan alındı. Biyopsiler histokimyasal olarak AgNOR ile immünohistokimyasal olarak da Sitokeratin ve KiA67 ile boyandı. Boyanma sonucunda olgular mikroskopta incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar komplet ve inkomplet olarak iki gruba ayrıldı. Komplet ve inkomplet gruplar arasında yaş, cinsiyet, yaralanma süresi ve nörolojik seviye yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,01$). Yıllık idrar yolu enfeksiyonu sayısı ve miksiyon şekilleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,01$). Komplet gruptaki hastaların yıllık idrar yolu enfeksiyonu sayısı inkompletlere göre daha fazla, yine komplet grupta TAK yapan hastaların sayısı , inkompletlere göre daha fazla bulundu. Ürodinami, sistoskopi, renal ve mesane USG bulguları ile komplet ve inkomplet gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,01$). Biyopsi örneklerimizin mikroskopik incelemesi sonucunda sitokeratin azalırken, KiA67 ve AgNOR oranlarının arttığı görüldü. Ancak bu artışta istatistiksel anlam bulunamadı. Yapılan boyamalarla yaralanma süresi, nörolojik seviye, ve komplet-inkomplet hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,01$).

Sonuç olarak bu çalışma mesane epitel hücrelerinde meydana gelen hasarın proliferasyonu tetiklediğini ve sonuçta KiA67 ekspresyonu ve AgNOR sayılarında artış olduğunu göstermektedir. Bu destrüksiyon sonucu gelişen proliferasyon eğilimi uzun süreli olgularda displazi ve hatta malignite gelişimini uyarabilecektir. Çalışmamızda böyle bir eğilimi gözlemlemiş olmakla birlikte olgu sayımızın sınırlı olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

8. SUMMARY

Neurogenic bladder is most common caused by spinal cord injury (SCI). These methods that evaluate lower urinary system are cystoscopy, urodynamia. Currently, the most effective and accepted treatment of neurogenic bladder is self intermittent catheterisation. Indwelling catheterisation results in histological changes of bladder. The risk of bladder cancer increased in patients with spinal cord injury, especially in the presence of indwelling catheter using, bladder stone and chronic infection. In this study, we aimed to evaluate the relationship of bladder histopathology and neurological level, time and clinical bladder infection.

We took 28 patients with the history of spinal cord injury more than 3 months into the our study. First, we performed detailed systemic and neurological physical examination to determine ASIA and neurological level. All patients underwent laboratory examination of routine hematology, liver and renal functional tests, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, prothrombin time, partial thromboplastin time, hepatitis panel, urinal analysis and urine culture. The patients with positive urine culture were treated with suitable antibiotics and after took into the study when the urine cultures were negative.

A radiologist performed renal and pelvic ultrasonographical evaluation and a specialist from urology department performed cystoscopy and took biopsies. The biopsies were taken from suspicious region of bladder or if there wasn't any suspicious region from trigon and two sides. Biopsy materials stained with Ag NOR as histochemical and cytokeratin and Ki67 as immunohistochemical.

The patients were divided into two groups as complete and incomplete. There wasn't any statistical difference in age, sex, the time of injury and neurological level between groups ($p > 0,01$). But there was statistical difference in count of urinary tract infection per year and miction regimes. The complete group had more count of urinary tract infection per year and using of self intermittent catheterisation. We didn't find any difference in urodynamic evaluation, cystoscopy and ultrasonographic findings between groups. In microscopic evaluation of biopsies, we found decreasing in cytokeratin and increasing in Ki67 and AgNOR rates. But these changes weren't statistical significant. These stainings didn't

show any correlation with injury time and neurological level between groups.

In conclusion, this study showed that the damage in epithelial cells of bladder resulted in proliferation, expression of KiA67 and increase in AgNOR. This tendency of proliferation caused by destruction can stimulate the development of displasia and malignancy. In our study we observed this tendency but we couldn't find statistical difference because of the limited number of patients.

8.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi, destek ve deneyimlerini esirgemeyen hocalarım sayın Prof. Dr. Hatice Uğurlu, Prof. Dr. Önder M. Özerbil, Doç. Dr. Funda Levendoğlu, Yrd. Doç. Dr. Osman Tüfekçi, Yrd. Doç. Dr. Ali Sallı, Yrd. Doç. Nilay Şahin'e, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm FTR kliniği personeline teşekkür ederim.

Ayrıca bu tezi hazırlarken büyük desteğini gördüğüm Prof. Dr. Giray Karalezli, Prof. Dr. M. Cihat Avunduk, Doç. Dr. Kemal Tahir Şahin, Yrd. Doç. Dr. Mesut Pişkin ile tüm Üroloji kliniği ve Patoloji laboratuvarı personeline teşekkür ederim.

9. KAYNAKLAR

1. Arpacioğlu O, Özcan O (Ed). Omurilik Yaralanması Rehabilitasyonu. Ankara: GATA Basımevi; 1997.
2. Linsenmeyer TA, Stone JM. Neuropathic bladder and neuropathic bowel disease. In: De Lisa JA, editör. Rehabilitation Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; 1073-1106
3. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, and Peters C. Campbell-Walsh Urology 9th Edition Review, 3rd edition: Saunders, 2006.
4. de Groat WC. Anatomy and Physiology of the Lower Urinary Tract. Urol Clin North Am 1993;20 (3):383-401.
5. Norlen L, Dahlström A, Sundin T et al. The adrenergic innervation and adrenergic receptor activity of the feline urinary bladder and urethra in the normal state and after hypogastric and/or parasympathetic denervation. Scand J Urol Nephrol. 1976;10(3):177-84.
6. Wein AJ. Patophysiology and categorisation of voiding dysfunction. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Campbell MF eds. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 917-26.
7. Bors E, Comarr AE. Neurological Urology. Baltimore, University Park Press, 1971.

8. de Groat WC, Boot AM, Yoshimura N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: Maggi CA, editor. The autonomic nervous system, Vol. 6, Nervous Control of the Urogenital System. London: Harwood Academic Publishers, 1993; 227-289.
9. Lapedes J. Neuromuscular, vesical and ureteral dysfunction. In: Campbell MF, Harrison JH eds. Urology, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1970: 1343-79.
10. Fukuda H, Koga T. Stimulation of three areas of the primary motor cortex interrupts micturition in dogs. *J Auton Nerv Syst.* 1992 ;38:177-90.
11. Bradley WE. The Urinary Bladder. Neurology and Dynamics. Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1982.
12. Jone R. Excitatory and inhibitory bladder response to stimulation of 'limbic', diencephalic and mesencephalic structures in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1966; 66: 91 -102.
13. Holstege G. Neuronal Organization Of Micturition *Neurourol. Urodyn.* 1992;11: 273-277.
14. Krane RJ, Siroky MB: Classification of voiding dysfunction: Value of classification systems. In Barrett DM, Wein AJ eds. *Controversies in Neuro-Urology.* New York: Churchill Livingstone, 1984: 223-38.
15. Vein AJ. Pathophysiology and categorisation of voiding dysfunction. In: Walsh PC et al, editors. *Campbell's Urology, vol 1.* Philadelphia: WB Saunders Company, 1998;923.
16. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL: The standardisation of terminology of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society. *Int*

Urogynecol J 1990; 1: 45.

17. Brady CM, Fowler CJ. Urinary incontinence and retention. In Munsat TL ed. Seminars in Clinical Neurology: Neurogenic bladder, bowel and sexual dysfunction. Amsterdam: Elsevier, 2001: 7-27.
18. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal cord injury. Lancet 2002;359: 417-425.
19. Perkas I. Detrusor-sphincter dyssynergia and detrusor hyperreflexia leading to hydronephrosis during intermittent catheterization. J Urol 1978;120:620-2.
20. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. J Urol 2000;163:768-72.
21. Donnelly J, Hackler RH, Bunts RC. Present urologic status of the World War II paraplegic: 25-year followup. Comparison with status of the 20-year Korean War paraplegic and 5-year Vietnam paraplegic. J Urol 1972;108:558-62.
22. Dewire DM, Owens RS, Anderson GA et al. A comparison of the urological complications associated with long-term management of quadriplegics with and without chronic indwelling urinary catheters. J Urol 1992;147:1069-71.
23. MacDiarmid SA, Arnold EP, Palmer NB et al. Management of spinal cord injured patients by indwelling suprapubic catheterization. J Urol 1995;154:492-4.
24. Abrams P, Cardoza L, Fail M, et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of International Continence Society. Urology 2003;61:37-49.
25. Wein AJ. Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract and its treatment. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Campbell MF eds. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 953- 1006.
26. Lapedes J, Diokno AC, Silber SM et al. Clean intermittent self-catheterization in the

- treatment of urinary tract disease. 1972. J Urol 2002;167:1584-6.
27. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. J Urol 2000;164:692-7.
 28. Sacomani CA, Trigo-Rocha FE, Gomes CM et al. Effect of the trauma mechanism on the bladder-sphincteric behavior after spinal cord injury. Spinal Cord 2003;41(1):12-5.
 29. Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In Kirshblum S, Campagnolo DL, DeLisa JA eds. Spinal Cord Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 182-206.
 30. Yavuzer G, Gök H. Spinal kord yaralanmalarında nörojenik mesaneye yaklaşım. Türkiye Klinikleri Phys Med Rehabil 2001; 1(2): 121-6.
 31. Burns AS, Rivas DA, Ditunno JF. The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord injury. Spine 2001; 26 (24S): 129-36.
 32. Burnstock G. The changing face of autonomic neurotransmission. Acta Physiol Scand 1986 Jan;126(1):67-91.
 33. Quek ML, Ginsberg DA. Long-term urodynamics followup of bladder augmentation for neurogenic bladder. J Urol 2003;169:195-8.
 34. Appell RA. Surgery for the treatment of overactive bladder. Urology 1998;51:24-6.
 35. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005;40:643-54.
 36. Simpson LL. The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacol Rev 1981;33:155-88.
 37. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with

- botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45:510-5.
38. Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:2114-8.
 39. Mohler JL, Cowen DL, Flanigan RC. Suppression and treatment of urinary tract infection in patients with an intermittently catheterized neurogenic bladder. *J Urol* 1987;138: 336-40.
 40. Maynard F, Cardenas D, Krause J, et al. National Institute on Disability and Rehabilitation. The prevention and management of urinary infections among people with spinal injuries. *J Am Paraplegia Soc* 1992;15:194-204.
 41. Hall MK, Hackler RH, Zampieri TA, et al. Renal calculi in spinal cord-injured patients: association with reflux, bladder stones, and Foley catheter drainage. *Urology* 1989;34:126-8.
 42. Matsui M, Motomura D, Fujikawa T. et al. Mice lacking M2 and M3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. *J Neurosci* 2002;22:10627-32.
 43. Ku JH, Jung TY, Lee JK, et al. Risk factors for urinary stone formation in men with spinal cord injury: a 17-year followup study. *BJU Int* 2006;97:790-3.
 44. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. et al. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981;126:205-9.
 45. Yokoyama O, Hasegawa T, Ishiura Y, et al. Morphological and functional factors predicting bladder deterioration after spinal cord injury. *J Urol* 1996;155:271-4.
 46. West DA, Cummings JM, Longo WE, et al. Role of chronic catheterization in the

- development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology* 1999;53:292-7.
47. Kaufmann JM, Fam B, Jacobs SC, et al. Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1977;118:967-71.
48. Bejany DE, Lockhard JL, Rhamy RK. Malignant vesical tumors following spinal cord injury. *J Urol* 1987;138:1390-2.
49. Bickel A, Culkin DJ, Wheeler JS. Bladder cancer in spinal cord injury patients. *J Urol* 1991;146:1240-2.
50. Stonehill WH, Dmochowski RR, Patterson AL, et al. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. *J Urol* 1996;155:1248-52.
51. Goble NM, Clarke TJ, Hammonds JC. Histological changes in the urinary bladder secondary to urethral catheterization. *Br J Urol* 1989;63:354-7.
52. Vaidyanathan S, Mansour P, Soni BM, et al. The method of bladder drainage in spinal cord injury patients may influence the histological changes in the mucosa of neuropathic bladder. *BMC Urol*. 2002 Apr 30;2:5.
53. Vaidyanathan S, Singh G, Soni BM et al. Vesicoureteral reflux and bladder management in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2002; 40: 150-152.
54. Ozbey I, Aksoy Y, Polat O et al. Squamous metaplasia of the bladder: findings in 14 patients and review of the literature. *Int J Nephrol*. 1999;31:457-461.
55. Delnay KM et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling catheter.

- J Urol 1999; 161: 1106-1109.
56. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling catheter; J Urol 1999; 161: 1106-1109.
57. Williams LP, Gray's Anatomy. In: Bannister LH, eds. The cell cycle. New York, London. Churchill Livingstone 1996: 54-55.
58. Donhuijen K, Schmidt U, Hirehe H, Van Bevingen D, Budach V. Changes in mitotic rate and cell cycle fractions caused by delayed fixation. Hum. Pathol. 1990; 21: 709-714.
59. Scemra UN, Whimster WF. Growth fraction in lung tumours determined by Ki 67 immunostaining and comparison with AgNOR scores. J. Pathol. 1990;151: 111-112.
60. Aubele M, Auer G, Gais P. Nucleolus organizer Regions (AgNORs) in ductal mammary carcinoma. Path. (Res. Pract. 1994. 190; 129-137.
61. Bayındır Ç, Doğan Ö, Girişken C ve ark. estrositonların malignite derecesinin değerlendirilmesinde AgNOR yönteminin yeri Türk Onkoloji Dergisi Cilt 4 Sayı: 4 s.903-909.
62. Melzac J. The incidence of bladder cancer in paraplegia. Paraplegia, 4: 85, 1966.
63. Yang CC, Clowers DE. Screening cystoscopy in chronically catheterized spinal cord injury patients. Spinal Cord 1999; 37: 204-207.
64. Apadoca G, Kiss S, Ruiz W et al. Disruption of bladder epithelium barrier function after spinal cord injury. Am J Physiol Renal Physiol 2003;284: 966-976.
65. Michaud DS. Chronic inflammation and bladder cancer. Urologic Oncology 2007;25: 260-

268.

66. West DA, Cummings JM, Longo WE et al. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury . *Urology* 1999;53: 292-297.
67. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP et al. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83: 346-351.
68. Stonehill WH, Dmochowski RR, Patterson LA. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. *American Urol Assoc* 1996;155: 1248-1250.
69. Subramonian K, Cartwright RA, Harnden P et al. Bladder cancer in patients with spinal cord injuries. *BJU International* 2004;93: 739-743.
70. Vaidyanathan S, McDicken IW, Mansour P et al. Detection of early squamous metaplasia in bladder biopsies of spinal cord injury patients by immunostaining for cytokeratin 14. *Spinal Cord* 2003;41: 432-434.
71. Pannek J. Transitional cell carcinoma in patients with spinal cord injury: A high risk malignancy? *Urology* 2002;59: 240-244.
72. Messing EM, Valancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. *J occup Med* 1990;32: 838.
73. Locke JR, Hill DE, Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long term catheter drainage. *J Urol* 1985;133: 1034-1035.
74. Frankel HL, Coll JR, Charlifue SW et al. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. *Spinal Cord* 1998;36: 266-274.

75. Sakamoto N, Tsuneyoshi M and Enjoji M. Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component : a mapping study of 31 cases. *Histopathology* 1992; 21: 135-141.
76. Janzen J, Bersch U, Pietsch-Breitfeld B, Presler H et al. Urinary bladder biopsies in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2001;39: 568-570.
77. Bickel A, Culkin DJ, Wheeler JS. Bladder cancer in spinal cord injury patients. *J Urol* 1991;146: 1240-1242.

