



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**GEBE RATLARDA 5-ALFA REDÜKTAZ
İNHİBİTÖRÜ(DİLAPROST; BİOFARMA)
KULLANIMININ, DOĞAN ERKEK
YAVRULARDA ANDROJEN BAĞIMLI GENİTAL
ORGANLARDA OLUŞTURDUĞU
DEĞİŞİKLİKLERİN MAKROSKOPİK OLARAK
İNCELENMESİ VE OLUŞTURULAN
HIPOSPADİAS MODELİNDE KAN VE ÜRETRAL
DOKUDAKİ EPİDERMAL GROWTH
FAKTÖR(EGF) DÜZEYİNİN YARA İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.YEŞİM AKSU SERBEST

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mesut YAZICI

AYDIN 2008

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**GEBE RATLARDA 5-ALFA REDÜKTAZ
İNİHİTÖRÜ(DİLAPROST; BİOFARMA)
KULLANIMININ, DOĞAN ERKEK
YAVRULARDA ANDROJEN BAĞIMLI GENİTAL
ORGANLARDA OLUŞTURDUĞU
DEĞİŞİKLİKLERİN MAKROSKOPİK OLARAK
İNCELENMESİ VE OLUŞTURULAN
HIPOSPADİAS MODELİNDE KAN VE ÜRETRAL
DOKUDAKİ EPİDERMAL GROWTH
FAKTÖR(EGF) DÜZEYİNİN YARA İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.YEŞİM AKSU SERBEST

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mesut YAZICI

AYDIN 2008

Bu araştırma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından TPF - 07003 sayı
ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER:**Sayfa No:****ÖNSÖZ**

| | |
|---|------------|
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | .1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | . 2 |
| 2.1. HİPOSPADİASIN TARİHÇESİ | . 2 |
| 2.2. ANATOMİ (PENİS VE ÜRETRA) | ..4 |
| 2.3. HİPOSPADİASIN ETYOLOJİSİ | ..7 |
| 2.4. HİPOSPADİASIN EMBRİYOLOJİSİ VE İLİŞKİLİ ANOMALİLER | .8 |
| 2.5. HİPOSPADİASTA EK ANOMALİLER | 9 |
| 2.6. HİPOSPADİASTA SIKLIK | .10 |
| 2.7. HİPOSPADİASTA KLİNİK | .10 |
| 2.8. HİPOSPADİASTA DİAGNOSTİK DEĞERLENDİRME | ...11 |
| 2.9. HİPOSPADİASTA TEDAVİ | ...12 |
| 2.10. HİPOSPADİASIN POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARI | .15 |
| 2.11. HİPOSPADİASTA KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ | 16 |
| 2.12. HİPOSPADİASTA PROGNOZ | .17 |
| 2.13. EGF (EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR) | 17 |
| 2.14. FİNASTERİDE | ...18 |
| 2.15. REJENERASYON, YARA İYİLEŞMESİ, FİBROZİS | .20 |
| 2.15.1. YARA İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ | ...20 |
| 2.15.2. KUTANÖZ YARA İYİLEŞMESİ | ..22 |
| 2.15.3. PRİMER YARA İYİLEŞMESİ | ..22 |
| 2.15.4. SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ | 23 |
| 2.15.5. İYİLEŞMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER | ..24 |
| 3. MATERYAL – METOD | 25 |
| 4. BULGULAR | 39 |
| 5. TARTIŞMA | .57 |
| 6. SONUÇ | .63 |
| 7. ÖZET | 65 |
| 8. SUMMARY | .67 |
| 9. KAYNAKLAR | 69 |

ÖNSÖZ:

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan hocalarım Sayın Prof. Dr. Harun Gürsoy , Sayın Doç. Dr. Mesut Yazıcı, Sayın Yrd. Doç. Dr. Barlas Etensel, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sezen Özkısacık'a;

Tez araştırmamda, araştırmanın her aşamasında bana yardımcı olan, bir danışmandan çok bir ağabey gibi davranan, asistanlık eğitimim boyunca da bilgi ve deneyimlerinden çok faydalandığım hocam Doç. Dr. Mesut Yazıcı'ya;

Uzun, yorucu ve bir o kadar da zevkli geçen asistanlığım boyunca iyi, kötü günlerimi paylaştığım asistan arkadaşlarıma, servis ve yoğun bakımımızın hemşire ve personellerine, ameliyathanemizin hemşire ve personellerine, poliklinik çalışanlarımıza;

Tez araştırmamdaki çok büyük katkılarından dolayı Patoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nil Çulhacı ve Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Aslıhan Karul'a, bu çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı çalışanlarına;

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, beni bu memlekete hayırlı bir evlat olarak yetiştiren değerli aileme;

Asistanlık hayatım boyunca ona ayırabildiğim kısıtlı zamana rağmen, desteğini benden hiç esirgemeyen, sevgili eşim Dr. Mustafa Onur Serbest'e;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürler...

Dr. Yeşim AKSU SERBEST

KISALTMALAR

| | |
|----------------|---------------------------------------|
| MAGPI | Meatal ilerletme ve glanüloplasti |
| TIPU | Tubularize incised plate üretroplasti |
| AV | Arteriovenöz |
| ATF3 | Transkripsiyon aktive edici faktor 3 |
| DDT | Dikloro difenol trikloroethan |
| USG | Ultrason |
| LH | Lütein yapıcı hormon |
| FSH | Folikül stimüle edici hormon |
| SHBG | Sex hormon bağlayıcı globulin |
| hCG | Human Korionik Gonadotropin |
| GAP | Glans yaklaştırma prosedürü |
| EGF | Epidermal Growth Faktör |
| hTGF-alfa | Human transforming faktör type alpha |
| EGFR | Epidermal Growth Faktör reseptörü |
| HER1, ERB B1 | Epidermal Growth Faktör reseptörleri |
| DHT | Dihidrotestosteron |
| IL-1 | İnterlökin I |
| TNF- alfa | Tümör nekroz faktör alfa |
| TGF-beta | Tümör growt faktör beta |
| FGF | Fibroblast growth faktör |
| PDGF | Platelet-derived growth faktör |
| TGF- beta | Transforming growth faktor beta |
| VEGF | Vasküler EGF |
| ECM | Ekstraselüler matriks |
| O/G | Orogastrik |
| χ^2_{K-W} | Kruskal-Wallis Testi |

TABLO LİSTESİ:

Sayfa No:

| | |
|---|----|
| Tablo I: Kontrol grubundaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki enflamasyon skorları | 41 |
| Tablo II: Mısır yağı verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki enflamasyon skorları | 41 |
| Tablo III: Finasteride verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki enflamasyon skorları | 42 |
| Tablo IV: Tüm grupların enflamasyon skoru ortalama değerleri | 42 |
| Tablo V: Kontrol grubundaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki fibrozis skorları | 45 |
| Tablo VI: Mısır yağı verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki fibrozis skorları | 45 |
| Tablo VII: Finasteride verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki fibrozis skorları | 46 |
| Tablo VIII: Tüm grupların fibrozis skoru ortalama değerleri | 46 |
| Tablo IX: Kontrol grubundaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki doku EGF skorları | 49 |
| Tablo X: Mısır yağı verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki doku EGF skorları | 49 |
| Tablo XI: Finasteride verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki doku EGF skorları | 50 |
| Tablo XII: Tüm grupların doku EGF skoru ortalama değerleri | 50 |
| Tablo XIII: Kontrol grubu gebe ratlardaki kan EGF düzeyi | 53 |
| Tablo XIV: Mısır yağı verilen gebe ratlardaki kan EGF düzeyi | 53 |
| Tablo XV: Finasteride verilen gebe ratlardaki kan EGF düzeyi | 54 |
| Tablo XVI: Tüm gebe rat gruplarının kan EGF ortalama değerleri | 54 |
| Tablo XVII: Kontrol grubu yavru ratlardaki postoperatif 5. ve 21. günlerdeki kan EGF düzeyi | 55 |
| Tablo XVIII: Mısır yağı verilen yavru ratlardaki postoperatif 5. ve 21. günlerdeki kan EGF düzeyi | 55 |

RESİM LİSTESİ:

Sayfa No:

| | |
|---|----|
| Resim 1: Ratlara O/G takılması | 26 |
| Resim 2: O/G takılan ratlara Dilaprost uygulanması | 27 |
| Resim 3: Yavru ratların üretralarından parça alınması | 30 |
| Resim 4: Torakotomi yoluyla ratların kalbinden kan alınması | 31 |
| Resim 5: Hematoksilen-eozin boyalı histolojik kesit(X100) | 33 |
| Resim 6: Hematoksilen-eozin boyalı histolojik kesit(X4) | 33 |
| Resim 7: Masson-trikrom boyalı histolojik kesit(X400) | 34 |
| Resim 8: EGFR boyalı histolojik kesit(X400) | 34 |
| Resim 9: Kan EGF düzeyi ölçümünde kullanılan malzemeler | 36 |
| Resim 10: Kuyucuklarda oluşan renklemeler | 37 |
| Resim 11: Kuyucuklarda oluşan renklemeler | 37 |

ŐEKİL LİSTESİ:

Sayfa No:

Őekil 1: Hipospadias onarımında algoritma

14

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipospadias, üretral meatusun normale göre ektopik olarak penisin ventral yüzünde ve proksimalinde lokalize olduğu bir anomalidir (1). İç üretral katlantıların penil üretrayı oluşturmak üzere birbirine kaynaşmasının durduğu noktada hipospadias oluşur (1-4). Distal olgular proksimal olgulardan daha sıktır (2). En yaygın görüleni subkoronal pozisyonudur (1). Genel olarak 1/300 erkek yenidoğanda görülen genitoüriner anomalidir (2,5,6,7,8,9,10). Etiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (6,11). Vakaların %20-25'inde kalıtımın rol oynadığı düşünülmektedir (4,11,12,13). Hipospadiasla en sık birliktelik gösteren hastalıklar kriptoorşidizm ve inguinal hernidir (1,2). Hipospadiasın şiddeti ile ek anomali görülme sıklığı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır (1). Hipospadiasın tedavisi cerrahi olup, cerrahisinin hedefleri; hastanın ayaktayken işeyebilmesini mümkün kılmak için üretral meatusa penil uca gelecek şekilde yeniden pozisyon vermek, uygun çaplı bir üretra oluşturmak, normal görünümlü bir penis oluşturabilmek, cinsel ilişki için uygun olan düzgün bir penis oluşturmak, tüm bu işlemleri mümkün olduğu kadar az komplikasyonla başarmaktır (1,5). En sık görülen komplikasyon % 10-15 sıklıkla üretrokutanöz fistüldür. Bunu sırasıyla divertikül ve striktür takip eder (14).

Yara iyileşmesinde major rolü olan EGF 6000 Da, 53 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir (15-18). Orjinal olarak immatür farelerin submaxiller bezlerinden izole edilirler (15,16,18,19). İnsanlarda birçok dokuda bulunur, trombosit degranülasyonu sırasında salınır (20). Respiratuar, gastrointestinal, genitoüriner ve korneal epitel yüzeyinin iyileşmesinde ve rejenerasyonunda önemli rol oynar (15,16). Epidermal proliferasyonda stimülatör etkilidir (21).

Finasteride , 5 alfa redüktaz inhibitörü ve 4 azasteroidli testosteron analogudur. Enzimin aktif olduğu bölgesi için testosteron ile yarışarak 5 alfa redüktazı inhibe eder (22).

Çalışmamızda Finasteridin yukarıda anlattığımız etkilerinden dolayı hipospadias modeli oluşturarak EGF düzeyi ile yara iyileşmesi arasındaki ilişkiyi araştırdık. EGF'nin anlattığımız etkilerinden dolayı hipospadias cerrahisi sonrası üretradaki yeterli miktardaki EGF nin yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyebileceğini, yara iyileşmesini hızlandıracağını ve komplikasyon oranını azaltacağını düşünerek deneysel modelimizi oluşturduk.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOSPADİAS TARİHÇE:

Hipospadias kelimesi Latince “hipo” (aşağı) ve “spadon” (yarık,delik) kelimelerinden türetilmiştir (1).

Hipospadias cerrahisi ile ilgili ilk yazılı eser M. S. 100-200 yılları arasında yaşamış olan Helidorus ve Anthyllus’a aittir. Anthyllus ilk hipospadias cerrahisi olarak tanınır. Bu dönemde onarım mevcut meanın distalindeki penil shaftın amputasyonu şeklinde yapılmaktaydı (2,23).

Hipospadias tarihi, öncelikle penil kordinin düzeltildiği, sonrasında neoüretranın oluşturulduğu aşamalı onarımların yapıldığı proksimal defektler ile başlar. 1500 lü yıllarda ventrumdaki kısa ligamentin kesilmesi ile onarıma devam edildi. 1800 lü yılların sonlarında; kordinin anormal korpus kavernozum gelişimi ve ciltte gerginlik ile ilişkili olduğu anlaşıldı (24).

Mettauer 1842 yılında kurvatur tamiri için multipl subkutan insizyonları uygulamış , Bouisson 1861 yılında kurvaturun en keskin açılı noktasında transvers insizyon yaparak eğriliği düzeltilmiş ve ilk kez skrotal dokuyu kullanmıştır (2,23).

Hipospadias cerrahisinin modern çağını başlatan tübularizasyon tekniği ilk kez 1869 yılında Thiersch tarafından ekstrofi vesika onarımı sırasında tanımlanmış, 1874 yılında da Anger bu tekniği penoskrotal hipospadiasta uygulamıştır (5,24).

1874 yılında Duplay 3 aşamalı kordi serbestleştirilmesi ve ventral tüpün oluşturulmasını tanımlamıştır (5).

Duplay üretranın ventral yüzünün postoperatif epitelyal büyüme ile tam olarak oluşumuna güvenerek yalnızca parsiyel olarak kapatmıştır. Günümüzde ‘Thiersch ve Duplay tekniği’ olarak isimlendirilen teknik, cildin tübularizasyonu ile yeni üretra oluşturmak için kullanılmaktadır (24).

1898 te Beck ve Hacker glanüler hipospadias olgularını modern MAGPI onarımına çok benzeyen bir yöntemle onarmışlardır. 1917 de Bevan sonradan Horton-Devine 1’de kullanılan meatal tabanlı lokal flebi tanımlamışlardır (2).

Ombredanne, 1923 yılında ventral cilt flep tekniğini tarif etmiştir. Sonra bu teknik Mathieu tarafından popülerize edilen flip-flap tekniğinin öncüsü olmuştur.

1932 yılında Mathieu ventral flep tekniğini modifiye ederek meatal tabanlı flep ile distal hipospadias tamirine ilişkin tek seanslı tekniğini yayınlamıştır (23).

Humby 1941 yılında önkol, uyluk ve ağız içi mukozadan aldığı serbest greftlerle tek seansta hipospadias onarımını bildirmiştir.

1958 yılında Creevy, distal üretral meatusun gelişmemiş korpus spongiosumun fibröz doku içeriğinin, kalın bir bant ile örtülüp değişik görüldüğünü gözlemlemiştir. Kordi düzeltildikten sonra yeni üretra oluşturulmuştur (24).

1970 yılında Toksu ve Hodgson prepüsyumun iç yüzünden hazırladıkları vertikal vaskülarize tüpü, dorsalindeki deriden ayırmadan düğme iliği yöntemiyle ventral yüze taşımışlardır. 1971 yılında Asopa prepüsyumun iç yüzünden horizontal bir tüp oluşturmuş ve oluşturduğu bu tüpü ventral yüze taşıyarak onarım yapmıştır (2).

Hipospadiasın modern çağı Duckett'ın 1980 yılında ciddi hipospadiaslı olgularda transvers prepüsyal ada flep tekniğiyle birlikte glans kanalı tekniğini de kullanarak neouretra oluşturmasıyla başlar.

1980 li yıllara kadar proksimal hipospadias onarımı seanslar halinde yapılırken, distal hipospadias onarımına gerek görülüyordu (23).

1981 yılında Duckett subkoronal hipospadias olgularında meatal ilerletme ve glanüloplasti (meatal advancement and glanuloplasty Incorporated (MAGPI)) tekniğini tanımladıktan sonra distal hipospadiaslarda tedavi edilmeye başlandı ve bu tarihten itibaren çeşitli modifikasyonlar tanımlandı (2,23).

1989' da Rich ve arkadaşları distal üretral yatağa longitudinal orta hat insizyonu yaparak meatal kozmetiği sağlayan 'hinging'i tarif etmişlerdir. Bu yöntem 1980 yılında distal hipospadiaslar için flep kaydırılması sırasında yuvarlak açılımlı üretral meatus oluşturduğu için, yarı benzeri normal meatus görünümü sağlamak amacıyla tarif edilmiştir (5,25).

1994 yılında Snodgrass; Rich ve arkadaşlarının daha önce tanımladıkları orta hat insizyonunu meatus düzeyine kadar uzatarak üretral yatağa yaptığı derin orta hat insizyonu ile tübularizasyonun daha rahat ve gerginlik yaratmadan yapılabildiği TIPU tekniğini tanımlamıştır. Önceleri distal hipospadiaslarda kullanılan bu teknik, iyi sonuçların alınmasıyla proksimal hipospadiaslarda da yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (25).

Hipospadiasın cerrahi seçenekleri prepüsyal serbest greftler, flip-flap ve onlay prepüsyal island flepler gibi popüler tek aşamalı onarımlara geçiş ile genişlemiştir (24).

2.2. ANATOMİ

PENİS:

Penis 3 adet silindir şeklinde erektil dokudan oluşur. Dorsalde bir çift korpus kavernosa, diğeri korpus spongiozum üretradır. Korpus kavernozum üretra, üretrayı çevreler ve konik olarak genişleyerek distalde glans penis olarak sonlanır. 3 silindirik cismin üzeri cildin gevşekçe tutunduğu elastik liflerden zengin, düzensiz yapıda gevşek konnektif bir faysa ile örtülüdür (28).

Herbir korpus kavernozum sağlam bir kapsül yada kollagen liflerinin(içeride sirküler, dışarıda longitudinal) oluşturduğu tunika albuginea ile örtülüdür. Kavernozaalar arası kapsül median septum ile birleşir. İki adet korpus kavernozum arasında geçişe izin veren çok sayıda yarık benzeri alanlar vardır (29).

Küçük venlerin oluşturduğu düzensiz pleksus, albugineanın hemen altındadır.İki adet korpus kavernozumun inferiorunda endotel ile çevrili lakünler yada geniş boşlukların oluşturduğu bir ağ yapısı vardır. Organ gevşek olduğunda, lakünler trabeküler kasların tonusu ile kapalı tutulur ve yarık şeklinde görünürler (28).

Korpus kavernozum üretra da benzer yapıdadır, ancak albuginea incedir ve çok sayıda elastik lif içerir. Üretral lakünler mukozal pleksus venleri ile devam eder ve periferde albugineanın venöz ağı ile birleşirler (28,29).

Konik şeklindeki glans, organın distal parçasını oluşturur. Üzeri düz, pembe bir müköz membran ile örtülüdür. Santral ve ventral bölgesinde üretral meatus görülür (29).

Prepisyum, glansın üzerinde bir cilt katlantısıdır. Bu kas lifi demetlerinin oluşturduğu konnektif doku yapısındadır, çok ince bir epidermis tabakası ile örtülüdür. Prepisyum iç yüzünde ve glansta modifiye sebace glandlar vardır. Erektile doku venöz pleksuslardan yoğun bir yapıdadır, albuginea yoktur ve cilt erektil dokuya sıkıca yapışır (28).

Hipospadiaslı penisin anatomisi normal penisle; sünnet derisi , üretra ve üretral spongiosumun görüldüğü kısımlar hariç çok benzerdir (6).

Histolojik analizler sonucunda, hipospadiasta üretral tabakanın, üretral spongiosumun sinuzoidleriyle birlikte skarsız bir şekilde çok iyi vaskularize olduğu görülmüştür (26). Bu özellikler, hipospadias tedavisinde üretral plak ve anormal korpus spongiosumun birlikte başarılı bir şekilde kullanımını açıklayabilir (3,27).

Kan Damarları;

Penis başlıca internal pudental arterden gelen, dorsal arter çiftinden çıkan dallarla kanlanır. Ereksiyon boyunca lakünleri dolduran ana damarlar her bir korpus kavernozumuna uzunlamasına geçenlerden biri olan kavernöz arterlerdir ve bu kavernöz arterlerle ilişkili çok sayıda AV şant vardır. Ereksiyon sırasında kavernöz arterlerin mükül duvarları gevşediği zaman şantlar kontrakte olurlar ve kanın büyük kısmı korpus kavernozumuna doğru akar. Her bir kavernöz arterin dalları korpus kavernozumuna girdiğinde; kapiller yatağı besleyen küçük arterler verirler ve bu arterler 'helicine arterler' dir (28).

Lenfatikleri;

Penil şaft cildinde, prepisyumda, glansta, üretranın mukozal stromasında çok sayıda lenfatikler bulunur. Erektile dokunun daha derininde de lenfatik ağ vardır. Lenfatik drenaj inguinal lenf nodlarına olur (29).

Sinirleri;

Penis; spinal, parasempatik ve sempatik liflerle inerve olur. Papillalar içinde yer alan Meissner korpuskülleri, Pacinian korpuskülleri ve konnektif doku içindeki Krause'nin sonlanım tomurcuğu serbest duyuğu sağlayan kısımlardır (28,30).

Normal ve hipospadiyak peniste görülen sinirler arasında fark yoktur. Dorsal sinir, pudental sinirden doğar ve iki (süperior ve lateral) ayrılarak üretraya devam eder. Bunlar korpus kavernozumunda birleşir, daha sonra ayrılır, üretral spongiosumun birleşme yerinden kavernosol bölgenin üstüne doğru yayılır (6).

ÜRETRA:

Dişi ve erkek üretrası birçok yönden birbirinden farklıdır. Dişilerde kısa üretra idrarın mesaneden vestibüle olan pasajında son kısımdır. Relatif olarak uzun olan erkek üretrası hem idrar hemde seminal sıvının dışarıya atılımını sağlayan ürogenital duktus yapısındadır (28).

Erkek Üretrası

Prostatik, membranöz ve kavernöz olmak üzere 3 parçadan oluşur. 3-4 cm lik prostatik parça, prostat bezi tarafından çevrelenir ve bu parçanın dorsal duvarından konik şekilde çıkan verumontanum yada kollikulus seminalis lümen içine doğru genişler. Kollikulusun apeksinde kör olarak küçük bir açılım olan utrikulus prostatikus, embriyonik

mülleriyen duktusun kalıntısıdır. Utrikülün her iki yanına duktus deferensin terminal parçası olan ejakulatuar duktuslar yarık şeklinde açılırlar (28,29).

Membranöz parça en dar, en kısa kısımdır ve yaklaşık 1 cm uzunluğundadır. Kavernöz parça yaklaşık 15 cm uzunluğunda ve penis boyunca devam edip glansın ucuna açılır ve başladığı noktada lümen genişler, ampul şeklini alır. Daha sonra glansa kadar sabit çapta devam eder. Bu bölgede dorsoventral yönde lümen tekrar genişler ve ‘fossa navikularis’ adını alır (29).

Prostatik üretra mesane ile benzer olarak transizyonel epitel ile döşelidir. Membranöz ve kavernöz parçalar fossa navikularisin üst kısmına kadar epitel stratifiye squamöz yada psödostratifiye epitelle döşelidir. Eksternal üretranın açıldığı noktada stratifiye squamöz epitel cildin epidermisi ile devam eder (28).

Prostatik üretra, üretral lümeni kapalı tutan prostatın fibromüsküler dokusu tarafından sarılıdır. Membranöz parça, derin transvers perineal çizgili kas liflerinin oluşturduğu sfinkter ile çevrelenir. Kavernöz parça , korpus kavernozum üretra tarafından sarılır (29).

Üretra lümeninin derinlerinde çok sayıda lakünler görülür. Lakünler tüp şeklinde dalları ile glandların içerisine girerler ve bu glandlar Littre glandlarıdır. Bunlar korpus spongiozumu da penetre edebilirler. Müköz sekresyon yaparlar (28).

Hipospadiyak Üretra

Üretral orifis, normal üretral psödostratifiye kolumnar epitelle döşelidir ve bu bölge mesanenin transizyonel epiteliyle benzemektedir. Üretral orifis distalindeki deltada non-kornifiye stratifiye squamöz epitel azalmıştır. Merkezi glikojenden zengindir ve merkezin lateralinde eosinofilik stratifiye squamöz epitel artmıştır.

Üretral orifis distalindeki delta epitelinin altında küçük lenf damarları ve kan damarlarından zengin, ince fibrillerden oluşan konnektif doku yoğun olarak bulunur (31).

2.3. ETYOLOJİ:

Çoğu vakada hipospadias, belli bir neden olmadan sporadik olarak gelişir (1,4,32). Etiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (6,11). Vakaların %20-25' inde kalıtımın rol oynadığı düşünülmektedir (11-13).

Hipospadiasa özgün bir gen tanımlanamamıştır. Ailevi olguların poligenetik oldukları sanılmaktadır (1,2,32).

Hipospadias etiolojisi multifaktöriyeldir (1,11,12,13,33). Fetal testosteron penil ve üretral gelişimi stimüle eder (1,34).

Endojen endokrin defektler; 5 alfa redüktaz Tip 2 mutasyonları, adrenal bezlerle testislerde testosteron yapımındaki defektler ve androjen reseptör mutasyonlarını içerir (1,6,12,13,32,33,35). Endojen endokrin defektler sonucunda; testiküler disgenezi, erkek androjen üretiminde bozukluk ve erkek genital embriyolojisinde bozulma meydana gelir (33).

Çeşitli çalışmalar hipospadiaslı çocukların bazılarında hCG'ye azalmış testosteron yanıtı olduğunu göstermiştir (1,34).

Hipospadias etiolojisinde önemli risk faktörleri; İn vitro fertilizasyon(IVF) , düşük tehditleri sırasında anneye verilen androjen benzeri ilaçlar, çevresel ajanlar, ilerlemiş anne yaşı, babada subfertilite, babada sigara kullanımı, prematürite , monozigotik ikizlik ve düşük doğum ağırlığıdır (2,11, 12,32,36).

Çevresel faktörlerden en önemlisi sentetik kimyasal maddelerin yapımı ve kullanımınıdır (6,11).

İlk çocuklar için risk daha yüksektir. Özellikle erkek-erkek ikizlerde insidans daha yüksektir (4). İkizlerde hipospadiasın nedeni olarak plasental yetmezlik gösterilebilir (11,12).

Gebeliğin erken dönemlerinde progesteronlu hormonların kullanımı etken faktörlerdendir (2,4,12). Hipospadias ile oral kontraseptif kullanımı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (1,4).

Preeklampsisi olup sezeryan uygulanan annelerin bebeklerinde hipospadias riski artar (11).

Transkripsiyon aktive edici faktör 3 (ATF3) östrojenik veya antiandrojenik yanıtlara neden olduğundan hipospadias gelişimine neden olabilir (37,38).

Gebeliğin erken dönemlerinde östrojenik aktivitesi olan çevresel maddeler, pestisid içeren sebze ve meyveler, her gün süt veren ineklerin sütleri, bazı bitkiler ve farmasötiklere maruziyet hipospadias riskini arttırabilir (1, 6,12,32).

Valproik asit gibi antiepileptik ilaçlara annenin maruziyeti hipospadias riskini arttırabilir. DDT , vinklozolin ve dietilhexil fitalat gibi zenoandrojenlere maternal maruziyetin hayvan çalışmalarında hipospadiasa yol açtığı gösterilmiştir (1). Ancak insan çalışmalarındaki veriler yetersizdir.

2.4. HİPOSPADİAS EMBRİYOLOJİSİ VE İLİŞKİLİ ANOMALİLER:

Normal erkek cinsiyet karakter gelişimi 3 basamaktır;

1-Genetik

2-Gonadal

3-Somatik

Cinsiyet gelişiminde 3 fetal testiküler hormon salınımı önemlidir;

-Mülleriye inhibitör hormon

-Testosteron

-5 alfa dihidrotestosteron.

Bu hormonlar erkekte ürogenital bölge ve dış genitalerin farklılaşmasını sağlarlar. Fertilizasyon sırasında genetik cinsiyet otozomal X-Y kromozomları arasındaki etkileşime göre belirlenir (39).

İkinci basamak olarak genetik cinsiyet gonadal cinsiyeti oluşturur. Erkek üreme hücresi üzerindeki antijen, gonadal oluşumda rol oynayarak ovaryum veya testisin oluşumuna karar verir ve erkek üreme hücresinin gelişimi endoderimde vitellus kesesinde fetal yaşamın üçüncü haftasında başlar. Göçün nasıl kontrol edildiği, gonadlara yerleşmenin nasıl olduğu henüz saptanamamıştır. Göç eden germ hücreleri zamanla çoğalır ve gelişimin beşinci haftasında başlangıç germ hücreleri genital çizgiye girerler; göç durur (40). Göçten sonra primitif gonadların bulunduğu özel yerlerine ulaşırlar. Altıncı haftada erkek testisleri hızla gelişir, tubuli seminiferi oluşmaya başlar. Dokuzuncu haftada leydig hücreleri oluşur, endokrin fonksiyon başlar. Kromozomal cinsiyet ve gonadal cinsiyet tanımlandıktan sonra üçüncü basamakta gonadal cinsiyet somatik cinsiyeti oluşturur (39). Erkek-dişi dış görünümü şekillenmeye başlar (40). Gestasyonun altıncı haftasında genital tüberkül belirmeye başlar (1,4). Gestasyonun yedinci haftasından önce genital tüberküller dişi ve erkek olarak ayırt edilemez (6).

Tüberkül fetal testosteron etkisiyle öne doğru büyüyerek ürogenital sinüsü oluşturur. Ürogenital membran dış genital ve iç üretral katlantıların her iki yanında yer alır

(1,4). Tüberkülün alt yüzü boyunca paralel genital pliler oluşur. Plilerin arasındaki üretral oluk üretral yatağı oluşturur (4). Üretral oluğun her iki yanındaki genital kabartılardan skrotumlar oluşur (1).

Androjenler iç genital kıvrımların ürogenital sinüsten glansın hemen altına kadar proksimalden distale doğru tübularize olarak kapanmasını sağlar. İç genital kıvrımların tübularizasyonu ile penil üretra oluşur, gelişimini gestasyonun 14. haftasında tamamlar. İç üretral katlantıların penil üretrayı oluşturmak üzere birbirine kaynaşmasının durduğu noktada hipospadias oluşur (1-4).

Penis oluşurken prepisyum penisi çepeçevre saracak şekilde gelişir. Penis gelişimini 14. haftada tamamlamasına rağmen prepisyumun glansı çepeçevre sarmalaması 20. haftayı bulur. Hipospadiaslı penislerde prepisyum penisin ventral yüzüne göçünü tamamlayamaz. Ancak %5 hastada prepisyum normaldir (2).

2.5. EK ANOMALİLER:

Hipospadiasla en sık birliktelik gösteren ek anomali kriptoorşidizm ve inguinal hernidir (1,2).

Hipospadiaslı çocukların yaklaşık %8-10'unda kriptoorşidizm ve %9-15'inde inguinal herni görülmektedir (1). Üretral meatus ne kadar proksimaldeyse bu iki anomalinin hipospadiasa eşlik etme riski o kadar yüksektir (2).

Çocukta hipospadiasla birlikte iki taraflı kriptoorşidizm de varsa ve gonadlardan biri veya her ikisi de palpe edilemiyorsa cinsiyet anomalilerinin olabileceğinden şüphelenilmelidir (1,2,7).

Anterior ve posterior hipospadiaslı çocuklarda üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, vezikoüreteral reflü, pelvik veya atnalı böbrek, çapraz renal ektopi ve renal agenezi gibi üriner trakt anomalileri de gelişebilmektedir (1,7).

Eğer anomaliler bir, iki veya üç organ sisteminde birlikte gelişirse, renal anomalilerle ilişki sıklığı sırasıyla %7, %13 ve %37'dir (41,42).

Hipospadiasın, meatusun penoskrotal veya perineal yerleştiği ciddi formlarında paramezonefrik kanal artığı olan utrikulus maskülinus dilatasyonuna daha sık rastlanır (1,2).

Hipospadiasın şiddeti ile ek anomali görülme sıklığı arasında direkt ve doğru orantılı bir ilişki vardır (1).

2.6. SIKLIK:

Genel olarak 1/300 erkek yenidoğanda görülen genitöüriner bir anomalidir (2,5,6,7,8,9,10). Hipospadias sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir (4). Sıklıkla gelişmişlik düzeyi arasında farklılıklar yoktur. Yapılan çalışmalarda az gelişmiş ülkelerde hipospadias insidansında herhangi bir artış olduğu tespit edilememiştir (1).

Meatal pozisyona göre anterior (distal, glandüler, koronal, subkoronal), orta (midpenil) yada posterior (proksimal, penoskrotal, skrotal, perineal) olarak sınıflandırılabilir. En yaygın görüleni subkoronal pozisyonudur.¹ Distal olgular proksimal olgulardan daha sıktır (2). %35-50 sinde koronal yada daha proksimal yerleşimli üretral meatus vardır (8).

Olguların yaklaşık %60-65'i distal, %20-30'u midpenil, %10-15'i proksimaldir ve proksimal yerleşimli üretral meatus sıklıkla stenotik görünümde (1).

2.7. KLİNİK:

Hipospadias deformitesi gözden kaçması zor bir anomalidir (2). En sık olarak yenidoğan döneminde tanınmaktadır (4). Üretral meatus normale göre ektopik olarak penisin ventralinde ve daha proksimalde yerleşmiştir (1). Aileler sıklıkla çocuklarında 2 idrar deliği olduğunu sanarak başvururlar. Penisin sırtında toplanan ve ventral yüzde defektif olan sünet derisi yukarı çekildiğinde idrar deliği kolayca görülür (2,4).

Fizik muayenede dikkat edilecek noktalar;

- üretral meatusun yerinin saptanması
- kordi deformitesinin varlığı ve derecesi
- penil torsiyonun varlığı
- üretral meatusun distalindeki derinin mobilitesi ve kalınlığı
- penisin ve glansın büyüklüğü
- testislerin yerleşimi ve büyüklüğü (2,34).

Kordi; korpus spongiosumun atrofisi, tunika albuginea ve fasyasının fibrozisi, Buck's fasyasının ve ventral cildin gerginliği, penil şaft derisinin alttaki yapılara yapışık olması yada üretral yatağın korpora kavernozaaya bağlı olması nedeniyle oluşur. Penil ereksiyonla daha belirgin hale gelebilir. Proksimal hipospadiaslı olgularda daha sık görülmekle birlikte tüm hipospadias olgularında görülebilir (1).

İlk tanı konduğunda aile hikayesi ve gebelik süresince ilaç alım öyküsü sorgulanmalıdır. Bilinen aile hikayesi varsa , çocuğun gelecekteki risk faktörleri hakkında bilgilendirilmesi gerekir (4).

Her iki gonadı palpe edilemeyen hipospadiaslı çocuklar cinsiyet anomalileri açısından değerlendirilmelidir (4,34).

Hipospadiaslı küçük penisi olan yenidoğan ileride penil büyümenin yeterliliği açısından takip edilmelidir (4).

Klinik varyasyonlar hastalığın değişik şiddetteki formlarını içerir. Hipospadiaslı, dar meatuslu çocuklarda zayıf üriner akım olabilir ve bu geriye doğru kaçabilir. Glansta lokalize üretral meatusu olan hafif hipospadiaslı çocuklarda üriner akım normal olabilir (1).

Kordisi düzeltilmemiş çocuklarda ereksiyon ağırlı olabilir; hatta ağır olgularda cinsel ilişki mümkün olmayabilir. İnfertilite söz konusu olabilir (1,4).

2.8. DİAGNOSTİK DEĞERLENDİRME:

Öncelikle yapılması gereken, ambigu genitalya ve ilişkili anomalilerin erken tanınması ve düzeltilmesidir. İlk adım aile öyküsü ve soy ağacı analizi yapılarak değerlendirmeye başlanmasıdır. Sonraki adım penis ile skrotumun boyutu ve şekli, üretral orifisin yerleşiminin saptanmasıdır (39).

Posterior hipospadiası ve ek olarak en az bir organ sistemi anomalisi olan hastalar üriner trakt anomalileri için renal USG ile değerlendirilmelidir (1). Ek olarak genitografi ve Voiding sistoüretrografi ile müllerien kanal kalıntıları, serviks ve uterus varlığı tespit edilebilir (39).

Kriptorşidizm yada ambigu genitale olan hastalarda karyotipleme yapılmalıdır. Yapılması gereken diğer testler serum elektrolitleri, 17-hidroprogesteron, testosteron, LH, FSH, SHBG, abdominal USG, hCG stimülasyon testi ve androjen reseptör geninin ve 5-alfa redüktaz geninin moleküler genetik analizidir (1,39).

Endokrin testlerinin istenmesine öykü, fizik muayene ve anormal laboratuvar bulgularına göre karar verilmelidir. Mikropenisli hastalarda testosteron tedavisi denendikten sonra hipofizer değerlendirme yapılmalıdır (1).

2.9. TEDAVİ:

Hipospadias cerrahi olarak düzeltilmeyi gerektiren bir anomali olup cerrahide çeşitli hedefler vardır;

- Hastanın ayaktayken işeyebilmesini mümkün kılmak için üretral meatusa penil uca gelecek şekilde yeniden pozisyon vermek,
- Uygun çaplı bir üretra oluşturmak,
- Normal görünümlü bir penis oluşturabilmek,
- Cinsel ilişki için uygun olan düzgün bir penis oluşturmak,
- Yukarıda bahsedilen tüm bu işlemleri mümkün olduğu kadar az komplikasyonla başarmak (1,5).

Hipospadias onarımı için birçok operasyon tekniği tanımlanmıştır, fakat tüm hipospadias tipleri için uygun olan tek bir operasyon tekniği yoktur (1). Bu çeşitlilikteki amaç komplikasyonları azaltıp hasta için en uygun sonucun elde edilmesidir;

Cerrahi Teknik:

- 1- Kordi eksizyonu ile kurvatur deformitesinin düzeltilmesi
- 2- Glanuloplasti
 - a- Tünelizasyon Teknikleri(O tipi orifis, V tipi flep, W tipi flep)
 - b- 3 triangular fleple penisin onarımı
 - c- Oluğun 2 yanından veya ortasından 2 lateral fleple penisin onarımı
- 3- Üretranın rekonstruksiyonu
 - a- Üretranın düzeltilmesi
 - b- Lokal deri flepleri
 - c- Serbest deri greftleri
 - d- Uzak deri flepleri
- 4- Deri flepleri ile penisin ventral yüzündeki deri defektinin düzeltilmesi
 - a- Skrotum
 - b-Prepisyum (9).

Cerrahi düzeltmenin distal hipospadiaslı ve minimal deformiteli hastalarda psikolojik yararı da vardır (1).

Sağlıklı bir çocukta cerrahi onarım için ideal yaş yaklaşık 6-12 aylık arasındaki dönemdir (1,7,34).

Erken cerrahinin avantajları;

- Postoperatif bakımın daha kolay olması,
- Hijyenin daha iyi olması,
- Üriner kateterin yerinden oynama ihtimalinin daha az olması,
- Daha az yara yeri açılması korkusu,
- Analjezi ihtiyacının daha az olması,
- Daha az post-operatif duygusal sıkıntı,
- Ebeveyn-infant arasındaki bağlılığın daha iyi olması,
- Normal psikososyal gelişim sağlanması yer alır (1,43).

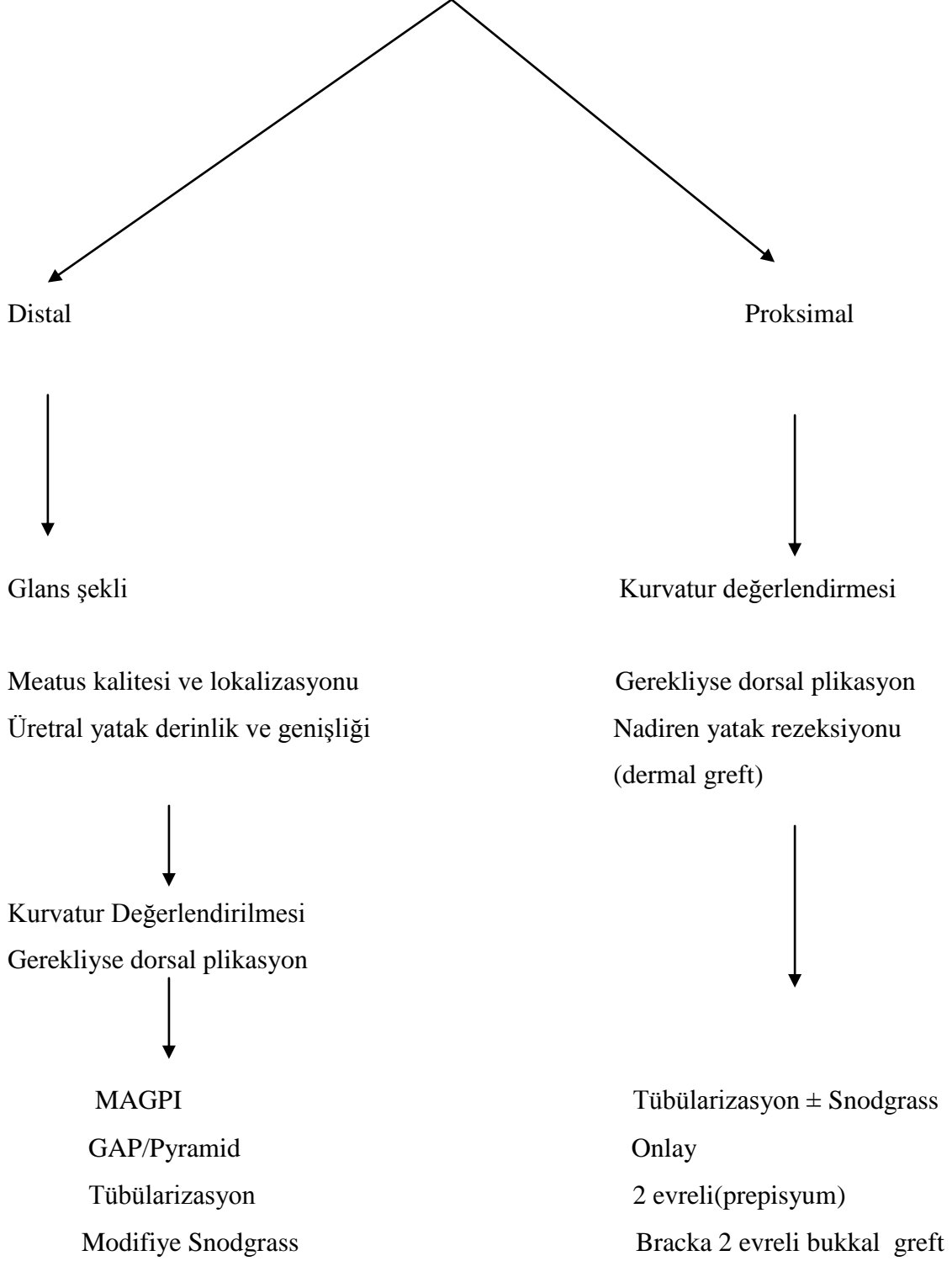
Penil boyut, çoğunlukla erken cerrahi düzeltme için kısıtlayıcı bir faktör değildir. Mikropenis bir problem gibi görünüyorsa yada onarım için yeterli sünnet derisi yoksa, preoperatif testosteron tedavisi, sonucu iyileştirebilir (1).

Cerrahi sadece hipospadias onarımı konusunda tecrübeli olan pediatrik ürolog yada pediatrik cerrah tarafından yapılmalıdır. Hipospadiaslı hastalarda sünnet önerilmez, çünkü üretroplasti yada penil şaft derisinin kurvarturunu oluşturmak için sünnet derisine ihtiyaç duyulabilir (1,44).

Hipospadias Onarımında Algoritma (6)

Üretral Yatak Hazırlanması

Deri ve dartosun diseksiyonu



Hipospadias sınıflandırmasına göre yapılan cerrahi teknikler şunlardır;

-Anterior Hipospadias;

-MAGPI tekniği

-GAP operasyonu

-Piramid prosedürü

-Mathieu yada Perimeatal Based Flap Prosedürü

-Tubularized Incised Plate Urethroplasty(TIPU)

-Posterior Hipospadias;

-Onlay Island Flap Onarımı

-Transverse Tubularized Island

-Flap Onarımı

-İki seansta onarım (23).

2.10. POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR:

Hipospadias onarımının erken komplikasyonları:

-Kanama,

-Hematom,

-Yara yeri enfeksiyonu,

-Yara açılması,

-Şaft derisinin nekrozu,

-Üriner trakt enfeksiyonu,

-Üriner retansiyondur (45).

Geç komplikasyonları;

1-Üretrokutanöz fistül

2-Meatal stenoz

3-Rekürren yada persistan korde,

4-Balanitis xerotica obliterans,

5-Üretrosel ,

6-Üretral divertikül

7-Üretral stenoz

8-İdrar akımında zayıflık

9-Megaloüretra,

10-Meatal retraksiyon

11-Penil deformitedir (1,6,10,45,46)

En sık görülen komplikasyon % 10-15 sıklıkla üretrokutanöz fistüldür. Bunu sırasıyla divertikül ve striktür takip eder (14). Tecrübeli ellerde distal, midpenil ve proksimal operasyonlarda görülen komplikasyon oranları sırasıyla <%5, %5-%10 ve %15 şeklindedir (1).

Cerrahin deneyimi, kullanılan operatif teknik, suture materyalinin tipi fistül oluşümünün sıklığını belirler (45).

Yeni uretranın distal kısmının obstruksiyonu, doku iskemisi, deride strangülasyon, suture hattında gerginlik, yara yerinde ödem, postoperatif infeksiyon, yara dudaklarında ayrılma, hipospadias cerrahisi sonrası üretrokutanöz fistül gelişimine neden olur (45,47). Rekürren fistüllerin büyük çoğunluğunun distal fistüllerde görüldüğü rapor edilmiştir (14).

Hipospadias cerrahisi teknik olarak dikkat ve çaba gerektirir; tekrarlayan operasyonlar daha fazla dikkat gerektirir. Genelde kapatmanın iç katmanında (epitelyal inversiyonda) absorbe olabilen poliglaktin (vicryl); diğer katmanlarda poliglikonat (maxon) kullanılır (14).

Üriner disfonksiyon, seksüel disfonksiyon, görünüş bozukluğu gibi komplikasyonlar nedeniyle hasta memnuniyetsizliği oluşmaktadır (7).

2.11. KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ

Anatominin bir sonucu olarak, hatalı onarımların çoğu meatal-tabanlı flap yada island tube üretroplastilerde yapılmıştır. Daha ağır spektrumdaki defektler nedeniyle birkaç olguda rekonstrüksiyonun ilk basamağı olarak tübülerize insize plate onarım(TIPU) kullanılmıştır (14).

Onarımın genel prensipleri şunlardır:

- Kateteri minimal kullanmak,
- Onarım sırasında basınç uygulamaktan kaçınmak,
- Mümkün olduğu kadar çok katmanda kapatılan dokuların kanlanımının iyi olmasını sağlamak,
- Epitelyal inversiyonla tek basamakta onarım,
- Operasyon mikroskobu değil loop büyütme kullanmak,

-Fistül yada divertikül onarımı yapmadan önce herhangi bir obstrüksiyon varsa bunu tespit edip rahatlatmak (14).

2.12. PROGNOZ:

Hipospadiaslı çocuklar normal bir puberte geçirir. Hastaların çoğunda testiküler ve androjene bağımlı son organ fonksiyonları normaldir. Seksüel fonksiyon da başarılı bir onarımdan sonra normal hale gelebilir (1,34).

Kriptorşidizm, kromozomal anomali yada varikosel gibi bir anomali eşlik etmediği takdirde hastalarda fertilitate etkilenmez. Başarılı bir cerrahi uygulanan hastaların çoğu tatmin edici bir cinsel yaşama sahiptir (1).

2.13. EGF(EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR):

EGF 6000 Da, üç disülfid bağı içeren, 53 aminoasitlik bir polipeptiddir (15,18,48). Bu protein EGF reseptörlerinde yarışmacı olan human type alpha transforming faktör(hTGF-alfa) ile hem sekansiyel hem de fonksiyonel olarak güçlü benzerlikler gösterir (48).

Orjinal olarak immatür farelerin submaxiller bezlerinden, farede ise kesici dişlerin döküntüleri ve prematüre göz açıklığından elde edilirler (15,16,18,19,49).

EGF insanlarda birçok dokuda bulunur, trombosit degranülasyonu sırasında salınır. Hücrelerin çoğunda EGF ye ait reseptör vardır ve en çok reseptör epitel hücrelerinde bulunur. Endotel hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücrelerinde de reseptör vardır. Epitel hücreleri, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özellik taşır (20). Angiogenezi ve kollagenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir (50). Gastrik asit sekresyonunu güçlü şekilde inhibe eder (21,51).

EGF, respiratuar, gastrointestinal, genitoüriner ve korneal epitel yüzeyinin iyileşmesinde ve rejenerasyonunda önemli rol oynar (15,16). Epidermal proliferasyonda stimülatör etkilidir (21). Yara iyileşmesinde major rol oynar (15-17).

Bir sitokindir ve doku diferansiyasyonu ile organogenezisi regüle eder (18). Deri, böbrek, prostat ve erkek genital sisteminde bulunur. Renal tübüler hücrelerce salgılanır ve insan idrarında büyük miktarda bulunur (15,16).

Embriyonik testis gelişiminde rol oynar (52,53). Spermatogenezin mayotik fazını stimüle ederek erkekte reproduktif fonksiyonda rol oynarken, sertoli ve leydig hücrelerinin aktivasyonu yoluyla spermatogenezini kontrol eder (18,54,55,56). Aynı zamanda FSH' la

stimüle edilen Tip A spermatogoniaların proliferasyonunu bloklayarak testiküler germ hücre diferansiyasyonunu inhibe eder (57).

Hipotalamik ve hipofizer hormonların sekresyonunu stimüle eder, hCG ve hC somatomamotropinin plasental üretimini ve adrenal kortizol üretimini artırır. Testiküler, ovaryan, tiroid hormon sekresyonunu inhibe eder (18).

Genitoüriner traktın maskülinizasyonu EGF aracılığıyla olur (15,16). Maskülinizasyonun ilk belirtileri, anüs ile genital yapılar arasındaki mesafenin artması, ardından fallusun uzaması, penil uretranın oluşumu ve prepisyumun gelişimidir (58,59).

Erkek fetüslerde Wolffian kanalını stabilize etme ve kısmen testiküler inişe aracılık etme yeteneğine sahiptir (16,60). EGF nin aşırı üretimi testiküler fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (18). Çevresel yaralanma gibi stimuluslara cevabı ve dengeyi sağlar (61).

EGF reseptör, birçok fonksiyonel parçası olan tek bir zincirden oluşmuştur. Bir parçası membran dış yüzeyinde gelen mesajları almak için, bir parçası da membranın iç yüzeyinde gelen mesajları hücrenin yönetim bölümlerine iletmek için bulunur. Dış parçası EGF yi bağlar; Düzinelerce sistein aminoasidinden oluşan iki adet globüler parça EGF'yi yakalar ve iki adet çubuk şeklinde kısım bağlar. Dış parça EGF'yi bağladığında şekli değişir ve reseptörün diğer reseptörlerle birleşmesine olanak sağlar (62).

EGF reseptörleri, EGFR, HER1, ERB B1 olup fonksiyonlarını stoplazmadaki tirozin kinaz aktivasyonu ile yaparlar (52,53). Özellikle heregulin reseptörleri malign transformasyon ve proliferasyon stimülasyonu ile ilgilidir (53). Epitelyal yara iyileşmesi boyunca endojen growth faktörlerle aktive olurlar (19).

EGFR dimerleri, spesifik bağlayıcılardan birine bağlandıktan sonra spesifik tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu gerçekleşir. Fosforile tirozin rezidüleri stoplazmik sinyal proteinleri olan fosfolipaz C, fosfotidilinozitol 3 kinaz, guazin trifosfataz aktif protein Ras' ın olduğu bölgeye bağlanır (19).

2.14. FİNASTERİDE:

Finasteride; 5 alfa redüktaz inhibitörü ve 4 azasteroidli testosteron analogudur. Enzimin aktif olduğu bölgesi için testosteron ile yarışarak 5 alfa redüktazı inhibe eder (22).

5 alfa redüktaz enziminin prostat ve diğer erkek genital yapılarında egemen formu olan Tip 2 şeklini selektif olarak inhibe eder (22,63,64,65,66,67,68,69). Enzimin saçlı deri dahil ciltte egemen olan Tip 1 şeklini de azda olsa inhibe eder (69).

Testosteronu azaltmaksızın dolaşımdaki dihidrotestosteronu azaltır (65). Dihidrotestosteronun prostattaki düzeyini yaklaşık %90, serumdaki düzeyini %63-78 oranında düşürür. Serum LH konsantrasyonunu yaklaşık %15 artırır (69). Finasteridin androjenik, östrojenik veya progestasyonel aktivitesi gösterilememiştir (22).

Yaygın olarak benign prostat hiperplazisi ve erkek androjenik alopesisinin tedavisi için kullanılır (22,63,65,67). Biyolojik yarılanma ömrü uzundur ve DHT supresyonu iki hafta sonra olur (65). Çoğunlukla hepatik olarak metabolize edilir, primer olarak safra yoluyla atılır ve insanlarda oral alındıktan sonra %39 u böbrekten atılır (64,65). CYP3A nın finasteride'in biyotransformasyonunda etkili major enzim olduğu gösterilmiştir (64).

In utero finasteride verilen erkeklerde , ürogenital sinüs ve rektum arasında, orta üretral yatağı oluşturan mezenkimal hücrelerde bozukluklar oluşur (70,71). Etkilenen olgularda vas deferens, epididim, seminal vezikül diferansiyasyonu normaldir ve wolffian yapıların gelişimi testosteron aracılığıyla gerçekleşir (66).

5 alfa redüktaz enzimi; prostat, karaciğer, genital deri ve erkek aksesuar sex bezlerinde üretilirken enzim testosteronu DHT'a dönüştürür (22,63,64,65,67). İkinci kromozomdaki SRD5A2 geni tarafından kodlanır. Androjen reseptör genindeki spesifik defektler izole hipospadiasla birliktelik gösterirken erkek eksternal genitalya ve prostatın gelişiminde 5 alfa redüktaz aktivitesi ile DHT üretiminin gerekli olduğu saptanmıştır (22,72).

5 alfa redüktaz Tip 2 nin üretimi , erkek fetuste 16-20. gestasyon haftalarında korpora kavernoza, spongiozum, deri ve iç prepisyumda lokalizedir, üretra epitel hücrelerinde yoktur (72). İnsanda 5 alfa redüktazın genetik eksikliği , erkek eksternal genital yapıda feminizasyona neden olurken 5 alfa redüktaz eksikliği olan erkek psödohermafroditlerde nonpalpabl prostat ve ambigus genitalya görülebilir (66,67).

Gebe ratlara in utero finasteride verilerek bildirilen malformasyonlar şunlardır;

- Hipospadias
- Prostat ve seminal vezikül ağırlığında azalma
- Testiküler inişte azalma
- Anogenital mesafede azalma,
- Meme ucu bozuklukları

-Erkek rat üreme sistemi malformasyonları (63-65).

Finasteridin yan etkileri; teratojenite, libido azalması ve impotans, ejakulasyon bozulması, memelerde büyüme ve duyarlılık olmasıdır (69).

2.15. REJENERASYON, YARA İYİLEŞMESİ, FİBROZİS:

Cerrahi rezeksiyon, yaralanmalar, çeşitli tipte kronik hasarlanmalarda oluşan doku hasarının onarımı temel olarak 2 süreçte incelenir;

-Rejenerasyon

-İyileşme (73).

Yara iyileşmesi birbirini izleyen süreçlerin sağlıklı bir şekilde tamamlanmasıyla gerçekleşir. Bu evreler;

-İnflamasyon

-Proliferasyon

-Remodelizasyon (52,74,75,76).

Rejenerasyon, kayıp yada ölü doku yerine aynı doku yapısının oluşturulmasını içerir. Yara iyileşmesi ise dokunun tekrar yenilenmesinden çok buranın fibroproliferatif yama ile kapanmasıdır. Amaç dokuyu orjinal yapısında restore etmektir. Rejenerasyon yeteneği olmayan dokularda onarım, skar oluşumuna neden olan konnektif doku depolanması yoluyla olur (73).

2.15.1. YARA İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ:

İnflamasyon (0-5. günler):

İnflamatuvar yanıt iki evre halinde gerçekleşir;

-Erken inflamasyon

-Geç inflamasyon

Erken inflamasyonda nötrofil infiltrasyonu ön planda iken, geç inflamasyonda makrofaj ve lenfositlerin infiltrasyonu vardır (52).

Yara ortamından kompleman faktörleri, IL-1, TNF- alfa, TGF-beta, trombosit faktör 4, bakteriyel ürünler gibi kemotaktik ajanlar salınır ve bunlar hücre migrasyonunu stimüle eder (77). Bu faktörlerin etkisiyle hasar bölgesinde birkaç saat içinde nötrofiller çoğalır. Nötrofillerin temel görevi; yara bölgesini kontamine eden bakterilerin ortamdan uzaklaştırılmasıdır (52).

Fibroblast growth faktör(FGF) ve Platelet-derived growth faktör(PDGF) nötrofillerin yaraya infiltrasyonunu uyarır. Yara alanına olan hücre kemotaksisini, hücrelerin fonksiyonel aktivasyon kazanması izler. Böylece büyüme faktörleri ile sitokinlerin üretimi artar ve makrofajlar aktive edilir. Başlangıçta trombositlerden salınan faktörler makrofaj aktivasyonu için ilk ve güçlü uyarıyı sağlarlar (77).

Aktif makrofajlar, fibroplazi ve anjiogenezi uyarıcı çok sayıda sitokin salgılar (78,79). Makrofajlar, yara dokusuna sızan spesifik antikorlar ve kompleman fiksasyon ürünleri yardımıyla opsonize olan bakterilerin yok edilmesinde görevlidirler. T lenfositler baskın olmak üzere yara ortamında B lenfositler de bulunur (52).

Proliferasyon(3-14.günler):

İnflamatuar evre sırasında yara bölgesine çekilmiş olan fibroblast ve endotel hücreleri çoğalmıştır (52).

Granülasyon dokusu çok sayıda yeni oluşmuş kan damarları içerir (73). Fibroblastlar; transforming growth faktor beta (TGF- beta) ve interleukin 1 (IL-1) etkisiyle çoğalırlar (75).

Fibroblastlar, doku rekonstruksiyonunda görev alacak olan yapısal proteinlerin (özellikle kollagen) üretiminden sorumludurlar. Kollagen yaralanmanın üçüncü gün dokuda görülmeye başlar. Üçüncü haftaya kadar miktarı hızla artar (52).

Kollagen sentezi, yara iyileşmesi sırasında lökositler ve fibroblastlar tarafından salınan sitokinler (IL 1, IL 13) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF, TGF-beta) gibi birçok faktörle artar (73).

Bazı fibroblastlar fenotipik değişimle myofibroblastlara dönüşürler. Kontraktıl özelliğinden dolayı yara dudaklarının birbirine yaklaşmasını sağlarlar.

Angiogenezi: İyileşmekte olan yaraya kan akımının sağlanması için gereklidir. Hasar sonrası hemostaz , inflamasyon ve angiogenezi erken olaylardır. FGF, vasküler EGF(VEGF) etkisi ile yaradaki damar duvarlarında kapiller tomurcuklar oluşur (52).

Sonunda granülasyon doku iskelesi, iğ şeklinde fibroblastlar, kollagen, elastik doku ve diğer ekstraselüler matriksin oluşturduğu skar dokusu yapısına dönüşür (73).

Olgunlaşma-Remodelizasyon(7.gün-1.yıl):

Ortalama üçüncü haftadan sonra başlayan bu fazda kollajenin yeniden modellenmesi ve matür skar oluşumu gerçekleşir (80).

Ekstraselüler matriks (ECM) oluştuktan sonra yeniden düzenlenir (52). ECM sentezi ve yıkımı arasındaki denge konnektif doku çatısının yeniden yapılanması ile sonuçlanır (73).

Yarada fibroblastlar tarafından sentezlenen ilk kollajen olan tip III kollajen, organize olmamış ve daha çok jel benzeri yapıdadır (81). Bu fazda tip III kollajen giderek yıkılır ve yerini tip I kollajene bırakır. Oluşan bu yeni kollajen lifleri uygulanan stres çizgilerine uygun dizilirler ve organize olurlar (80). Kollajen spesifik kollagenazlar tarafından parçalanır (79).

Kollajen yıkımı iyileşmenin erken döneminde başlar. Yaradaki kollagenaz kaynakları; fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri ve inflamatuvar hücrelerdir (76).

Sitokinler(IL 1, TNF), büyüme faktörleri(PDGF, FGF), fagositoz, fizik stres ile sekresyonları artar. TGF-Beta ve steroidler sentezini inhibe eder. Aktive kollagenazlar metalloproteinazlar tarafından hızla inhibe edilir. Proteazların kontrolü sağlanmış olur (73).

2.15.2. KUTANÖZ YARA İYİLEŞMESİ:

Epitelin yüzeysel yaraları tama yakın kendini yeniler, çok az skar dokusu kalır. Erişkindeki yara iyileşmesinin tersine fetal kutanöz yara iyileşmesi skar formasyonu oluşmadan gerçekleşir.

Kutanöz yara iyileşmesi üç faza ayrılır;

1-İnflamasyon(erken ve geç)

2-Reepitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu

3-Yara kontraksiyonu, ECM birikimi, remodelizasyon.

Kutanöz yara iyileşmesi primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır (73).

2.15.3. PRİMER YARA İYİLEŞMESİ:

Yara iyileşmesinin en basit örneklerinden biri cerrahi dikişlerle birleştirilmiş, enfekte olmayan temiz insizyonun iyileşmesidir. Bu insizyon epitel bazal membran devamlılığında fokal kesintiye ve az sayıda epitel ile bağ dokusu hücre kaybına yol açar.

Sonuç olarak epitelyal rejenerasyon fibrozisten fazladır ve dar insizyon mesafesi hızla fibrin ve pıhtılaşmış kanla dolar. Yüzeydeki dehidrasyon bir kabuk oluşturur ve iyileşen alanı korur (73).

1. gün→ İnsizyon kenarlarında nötrofiller görülür, fibrin pıhtı içine göç eder. 24-48 saatte her iki kenardan epitel hücreleri dermis boyunca göç ederek çoğalmaya başlar. Bunlar yüzeydeki kabuğun altında orta hatta birleşerek devamlı ince bir epitelyal tabaka oluşturur (73,75).

2-3. gün→ Nötrofillerin yerini büyük ölçüde makrofaj ve granülasyon dokusu alır. İnsizyon kenarlarında kollagen lifler belirgindir ve vertikal dizilimlidir. Epitel hücreleri çoğalmayı sürdürerek kalın epidermal tabaka oluşturur (76).

4-5. gün→ İnsizyon alanı granülasyon dokusuyla dolarken neovaskülarizasyon üst düzeye çıkar. Kollagen lifler artar. Yüzey keratinize olurken normal kalınlığını kazanır (73,75).

1. hafta→ Kollagen birikimi ve fibroblast proliferasyonu devam eder. Lökosit infiltrasyonu, ödem, artan vaskülarite azalır. İnsizyon skarında kollagen depolanmasında artış, vasküler kanallarda gerileme başlar (76).

1. ay→ Skar büyük ölçüde iltihap hücrelerinden yoksun hücresel bağ dokusu içerir. Normal epidermisle örtülür. İnsizyon hattındaki haraplanmış deri ekleri tümüyle kaybolur. Yara direnci zamanla artar (73).

2.15.4. SEKONDER YARA İYİLEŞMESİ:

İnfarktüs, iltihabi ülserasyon, apse oluşumu, büyük yara gibi hücre ve doku kaybının daha şiddetli olduğu durumlarda onarım olayı karmaşıklaşır. Parankim hücre rejenerasyonu orjinal yapının kazanılmasını sağlayamaz. Sonuçta yara kenarlarından aşırı granülasyon dokusu artışını zamanla ECM birikimi ve skarlaşma izler (75).

Sekonder İyileşmede Olup Primer İyileşmede Olmayan Özellikler;

- Büyük miktarda nekrotik artık, eksuda, fibrin bulunur ve iltihabi reaksiyon daha yoğundur.
- Daha fazla miktarda granülasyon dokusu ve daha fazla skar dokusu oluşur.
- Yara kontraksiyon fenomeni denilen; yaranın büzülmesi ve ilk boyutlarının % 5-10 una inmesi de sekonder iyileşmede görülür (76).

2.15.5. İYİLEŞMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

- İnfeksiyon**; Lokal doku harabiyetini artıran, iltihap evresini uzatarak iyileşmenin gecikmesine neden olan önemli etkidir.
- Beslenme**; Protein eksikliği yada vitamin C eksikliği gibi durumlar kollagen yapımını inhibe ederek iyileşmeyi geciktirir.
- Glukokortikoidler**; Fibrozisi azaltarak kötü yara direncine neden olurlar.
- Mekanik Faktörler**; Lokal basınç yada torsiyon artışı gibi durumlar yaranın açılmasına neden olur (80).
- Hipoksi**; Hafif lokal hipoksi yara iyileşme sürecini etkilemez fakat, hipoksi düzeyi arttıkça kollajen sentezi ve yara gerilme gücü olumsuz etkilenir.
- Yabancı Cisimler**; Metal, cam gibi yabancı cisimler iyileşmeyi engeller.
- Doku Zedelenme Tipi**; Tam onarım stabil ve labil hücrelerden oluşan dokularda görülürken, permanent hücrelerden oluşan doku hasarı skarlaşmayla sonuçlanır (80,81,82,83).
- Büyüme faktörleri**; ağırlıkları 4000–60000 dalton arasında değişen, çok az miktarları bile hücrel aktiviteleri etkileyebilen proteinlerdir (EGF, PDGF, FGF, TGF alfa ve beta , IL–1, IL–2, TNF –alfa v.b.) (84,85).

3. MATERYAL – METOD

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışmamıza ağırlıkları 180 ± 20 gr arasında değişen 40 adet Wistar Albino erişkin dişi rat ile başlanmıştır. Ratlar ILAR(Institutue of Laboratory Animal Resources) tarafından 1996 yılında yayınlanan ‘‘ Laboratuar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Rehberi’ne’’ uygun bakım ve araştırma koşullarında tutuldu. Ratların laboratuar ortamına adaptasyonu için 15 gün beklendi. Çalışma grubunu oluşturan dişi ratlar erkek ratlarla aynı kafese konuldu. Biraraya konulan erkek ve dişi ratlar çiftleşmiş kabul edilerek ertesı gün gebeliğın 1. günü olarak kabul edildi.

Gebe Ratlardan Kan Alınması:

Tüm gebe ratların gebeliklerinin 21. günü kuyruk venlerinden kan alındı ve EGF düzeylerine bakıldı. Gebe kalmayan ratlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan gebe ratlar randomize şekilde 3 gruba ayrıldı;

1. grup 10 adet gebe dişi rattan oluşturuldu. Bu gruba gebelik süresince herhangi bir işlem uygulanmadı.
2. grup 20 adet gebe dişi rattan oluşturuldu. Bu gruba gebeliklerinin 10-20. günleri arasında 25mg/kg’dan Finasteride (Dilaprost,Biofarma), mısır özü yağında eritilerek 6 Fr feeding kateter ile gavaj yoluyla (O/G) verildi.
3. grup 10 adet gebe dişi rattan oluşturuldu. Bu gruba gebeliklerinin 10-20. günleri arasında mısır özü yağı 6 Fr feeding kateter ile gavaj yoluyla (O/G) verildi.

Dilaprost’un Hazırlanması :

Çalışmada her gün uygulamadan hemen önce 25 mg/kg olacak şekilde Dilaprost mısır özü yağı içinde çözdürüldü. Bunun için 5 mg lık tabletlerden 10 tanesi 5 cc mısır yağında çözdürülerek çözelti(50 mg/5 cc) hazırlandı. Çözeltinin 1 cc sinde 10 mg Finasteride vardı. Çözeltiden 0.5 cc (25 mg/kg Finasteride) O/G kateter yoluyla verildi.

Tüm ratlar saat 09.00-11.00 arasında tartıldı. Tüm hayvanlara deney süresince standart laboratuar yemi ve şebeke suyu verildi.



Resim 1: Ratlara O/G takılması



Resim 2: O/G takılan ratlara Dilaprost uygulanması

Postnatal Erkek Yavruların Ayrılması:

Postnatal 54 tane(her gruptan 18 tane) erkek yavru ayrıldı. Dişi yavrular çalışmaya alınmadı. Erkek yavru ratlar 20 günlük olup biraz büyüdükten sonra, meme ucu sayıları ve yapıları, inmemiş testis varlığı, üretra yerleşimi ve penis yapısı loop yardımıyla makroskopik olarak incelendi.

Bu erkek yavrular da üç gruba ayrıldı;

Birinci grup(sham) 18 adet erkek yavru rattan oluşturuldu. Ratlara eter anestezisi uygulandıktan sonra üretra ventralleri eksize edilerek hipospadias modeli oluşturuldu. Bu ratlardan dokuzlu iki alt grup yapıldı.

İlk dokuzlu grup postoperatif 5. gün eter anestezisi uygulandıktan sonra üretralarından parça alınarak dokudaki EGF düzeyi, yara iyileşmesi ve oluşan komplikasyonlar değerlendirildi. Hepsinin torakotomi yoluyla kalplerinden kan alınarak EGF düzeylerine bakıldı ve ratlar sakrifiye edildi.

İkinci dokuz ratlık gruba da postoperatif 21. gün eter anestezisi uygulandıktan sonra üretralarından parça alınarak dokudaki EGF düzeyi, yara iyileşmesi ve oluşan komplikasyonlar değerlendirildi. Hepsinin torakotomi yoluyla kalplerinden kan alınarak EGF düzeylerine bakıldı ve ratlar sakrifiye edildi.

İkinci grup(Finasteride grubu) 18 adet erkek yavru rattan oluşturuldu. Bu ratlara eter anestezisi uygulandıktan sonra üretra ventralleri eksize edilerek hipospadias modeli oluşturuldu. Tüm ratlardan dokuzlu iki alt grup yapıldı.

İlk dokuzlu grup postoperatif 5. gün eter anestezisi uygulandıktan sonra üretralarından parça alınarak dokudaki EGF düzeyi, yara iyileşmesi ve oluşan komplikasyonlar değerlendirildi. Hepsinin torakotomi yoluyla kalplerinden kan alınarak EGF düzeylerine bakıldı ve ratlar sakrifiye edildi.

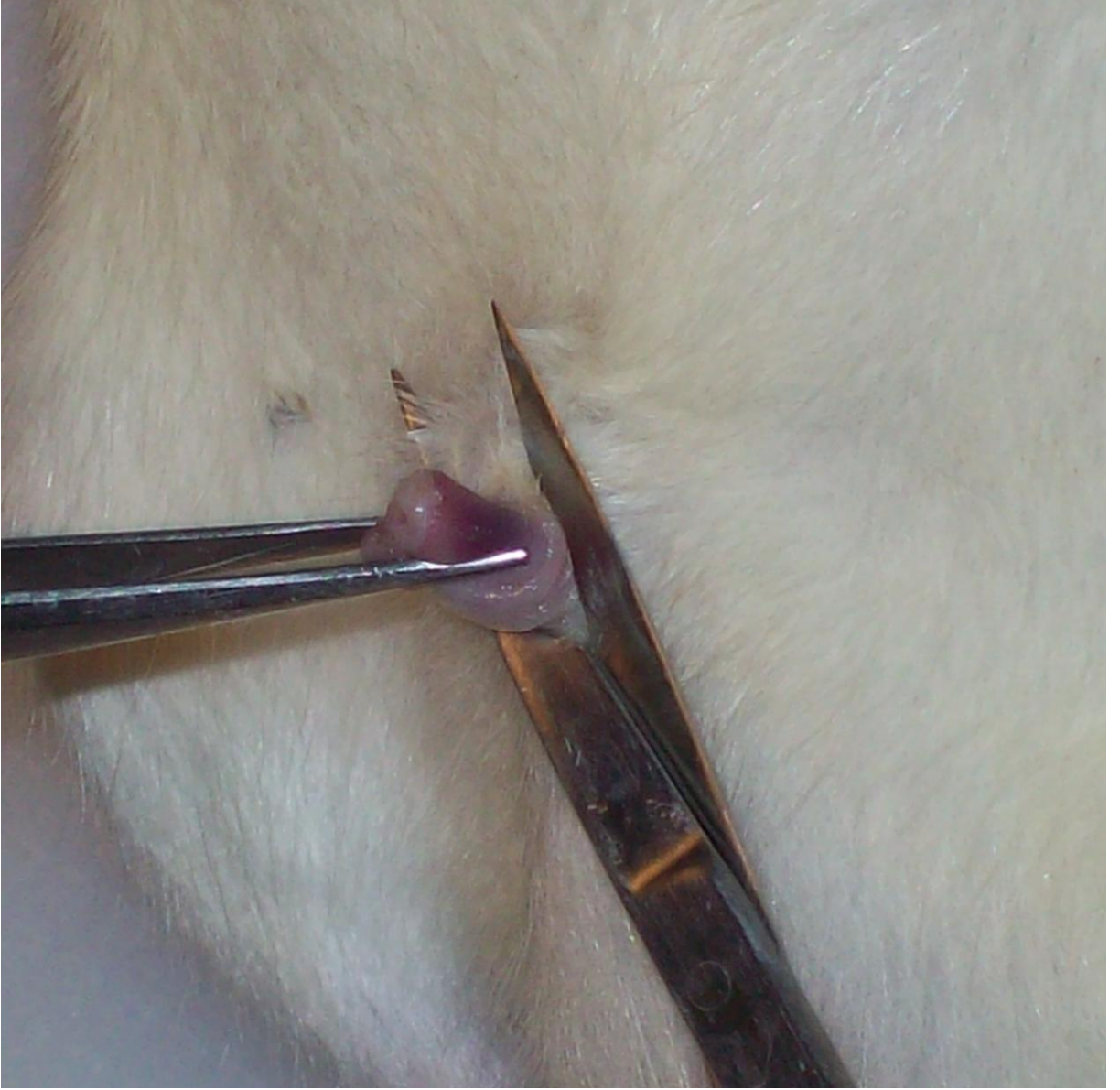
İkinci dokuz ratlık gruba da postoperatif 21. gün eter anestezisi uygulandıktan sonra üretralarından parça alınarak dokudaki EGF düzeyi, yara iyileşmesi ve oluşan komplikasyonlar değerlendirildi. Hepsinin torakotomi yoluyla kalplerinden kan alınarak EGF düzeylerine bakıldı ve ratlar sakrifiye edildi.

Üçüncü grup(kontrol) 18 adet erkek yavru rattan oluşturuldu. Ratlara eter anestezisi uygulandıktan sonra üretra ventralleri eksize edilerek hipospadias modeli oluşturuldu.

Bu ratlardan dokuzlu iki alt grup yapıldı.

İlk dokuzlu grup postoperatif 5. gün eter anestezisi uygulandıktan sonra üretralarından parça alınarak dokudaki EGF düzeyi, yara iyileşmesi ve oluşan komplikasyonlar değerlendirildi. Hepsinin torakotomi yoluyla kalplerinden kan alınarak EGF düzeylerine bakıldı ve ratlar sakrifiye edildi.

İkinci dokuz ratlık gruba da postoperatif 21. gün eter anestezisi uygulandıktan sonra üretralarından parça alınarak dokudaki EGF düzeyi, yara iyileşmesi ve oluşan komplikasyonlar değerlendirildi. Hepsinin torakotomi yoluyla kalplerinden kan alınarak EGF düzeylerine bakıldı ve ratlar sakrifiye edildi.



Resim 3: Yavru ratların üretralarından parça alınması



Resim 4: Torakotomi yoluyla ratların kalbinden kan alınması

Doku EGF Düzeyi Ölçümü:

Ratlardan alınan tam kat üretra dokuları %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda fikse edildi. Her dokudan alınan örnekler rutin doku takibi sonrasında parafine gömüldü. Parafin bloklardan dört mikronluk kesitler hazırlandı. Hematoksilen-eozin ve masson-trikrom ile boyandı. İmmunohistokimyasal boyama için parafin bloklardan hazırlanan kesitler poly-L-lysin kaplı lamlara alındı. Kesitler deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemi sonrası endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için %3'lük H₂O₂'de 15 dakika bekletildi. Antikoron nonspesifik bağlanmasını önlemek için protein blokajı uygulandı. Ardından primer antikör olan EGF (DAKO M3563, 1/200 dilüsyonda) ile bir saat inkübe edildi. Primer antikora bağlanan sekonder antikör ile 15 dakika ve streptavidin-biotin-peroksidaz enzim kompleksi ile 15 dakika inkubasyon işlemleri gerçekleştirildi. Her bir aşamanın bitiminde kesitler phosphate buffer solution (PBS) ile yıkandı. Renklendirici olarak 3,3'-diaminobenzidine (DAB) ile inkübe edilen kesitlere hemotoksilen ile zemin boyaması yapılarak lamelle kapatıldı.

EGF varlığı boyanma şiddetine göre;

Yok: 0,

Hafif:1,

Orta: 2,

Şiddetli: 3 olarak değerlendirildi.

Hematoksilen-eozin boyalı histolojik kesitler ışık mikroskobu kullanılarak enflamasyon varlığı açısından değerlendirildi.

Enflamasyon derecesine göre:

Yok: 0,

Hafif: 1,

Orta: 2,

Şiddetli: 3 olarak değerlendirildi.

Benzer şekilde masson-trikrom boyalı kesitler ile fibrozis varlığı değerlendirildi. Fibrozis de yoğunluğuna göre;

Yok: 0,

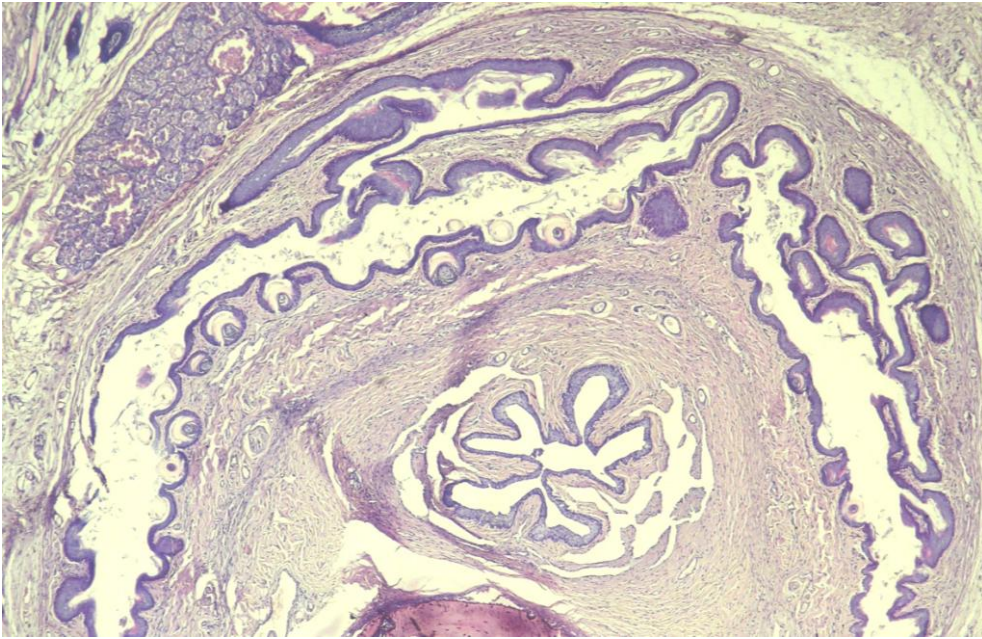
Hafif: 1,

Orta: 2,

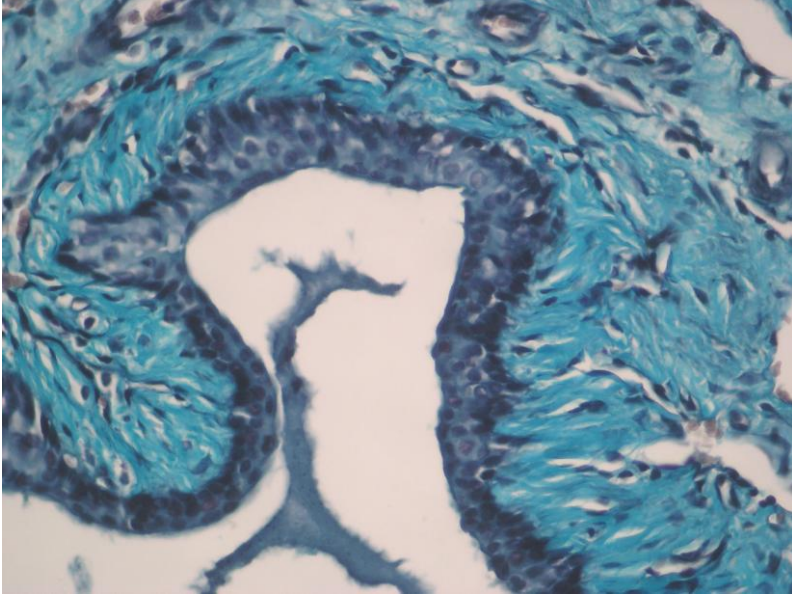
Şiddetli: 3 arasında derecelendirildi.



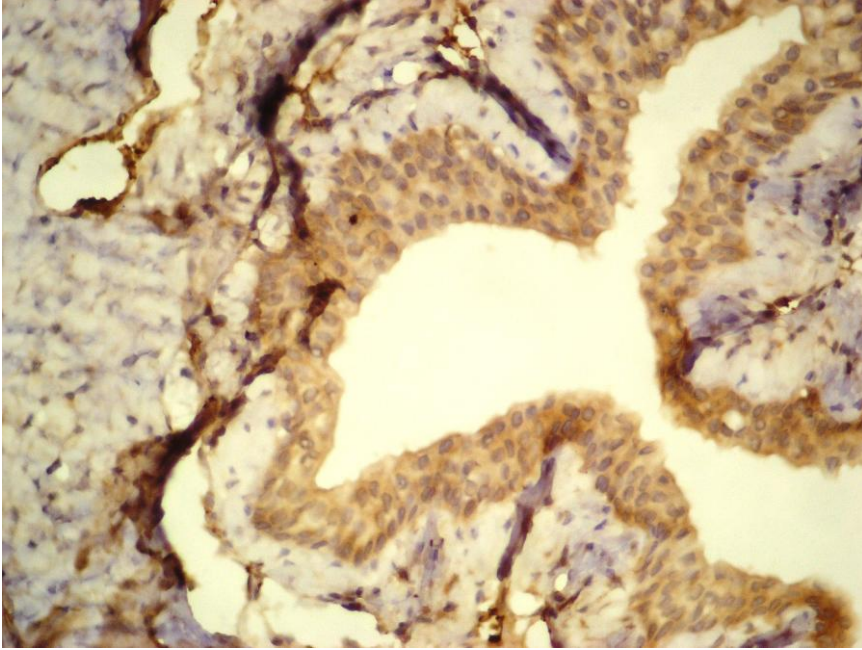
Resim 5: Hematoksilen-eozin boyalı histolojik kesit(X100)



Resim 6 : Hematoksilen-eozin boyalı histolojik kesit(X4)



Resim 7: Masson-trikrom boyalı histolojik kesit(X400)



Resim 8: EGFR boyalı histolojik kesit(X400)

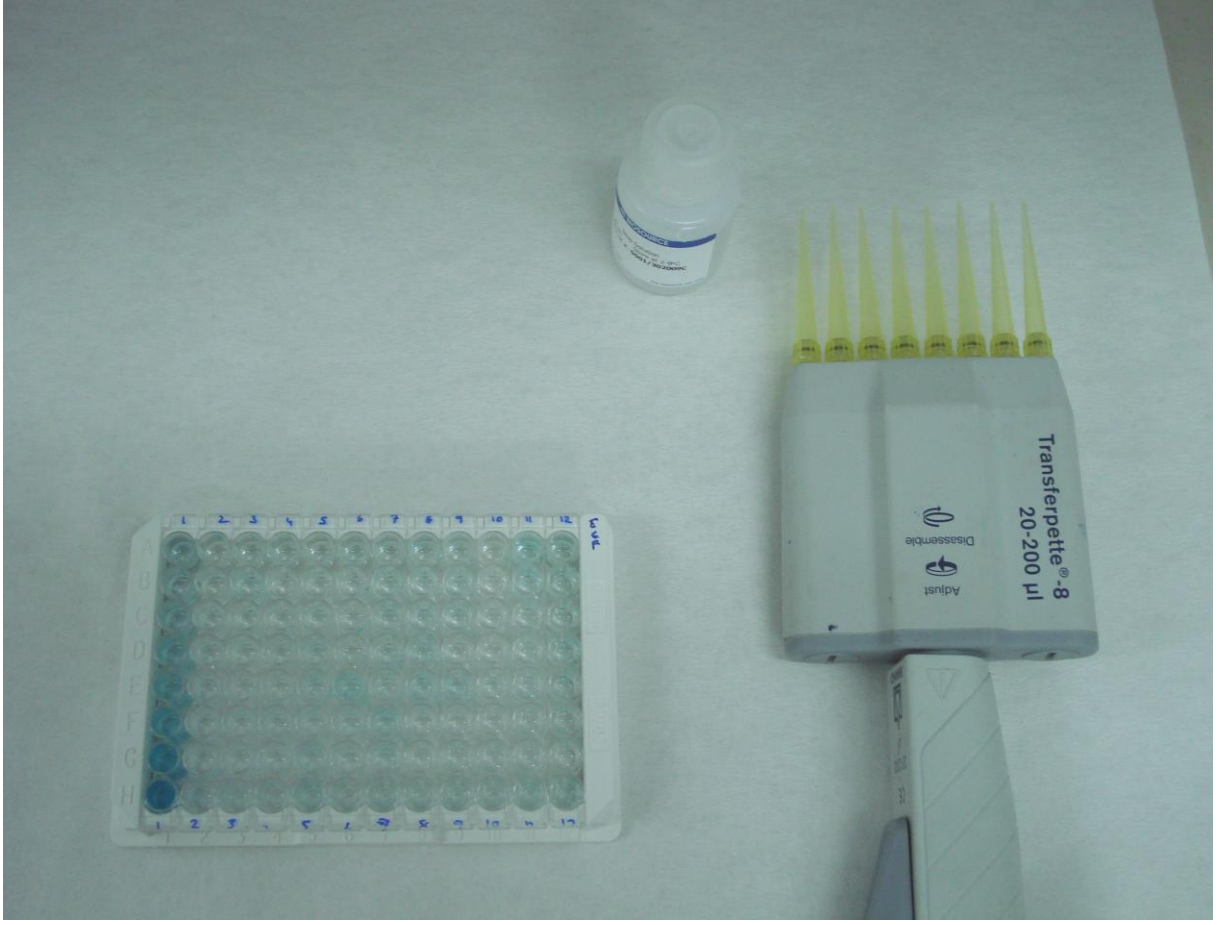
Kan EGF Düzeyi Ölçümü:

Rat serumlarındaki EGF konsantrasyonunu saptamak için ticari ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) kiti kullanıldı(Biosource,KHG0062/KHG0061, Camarillo, California , USA).

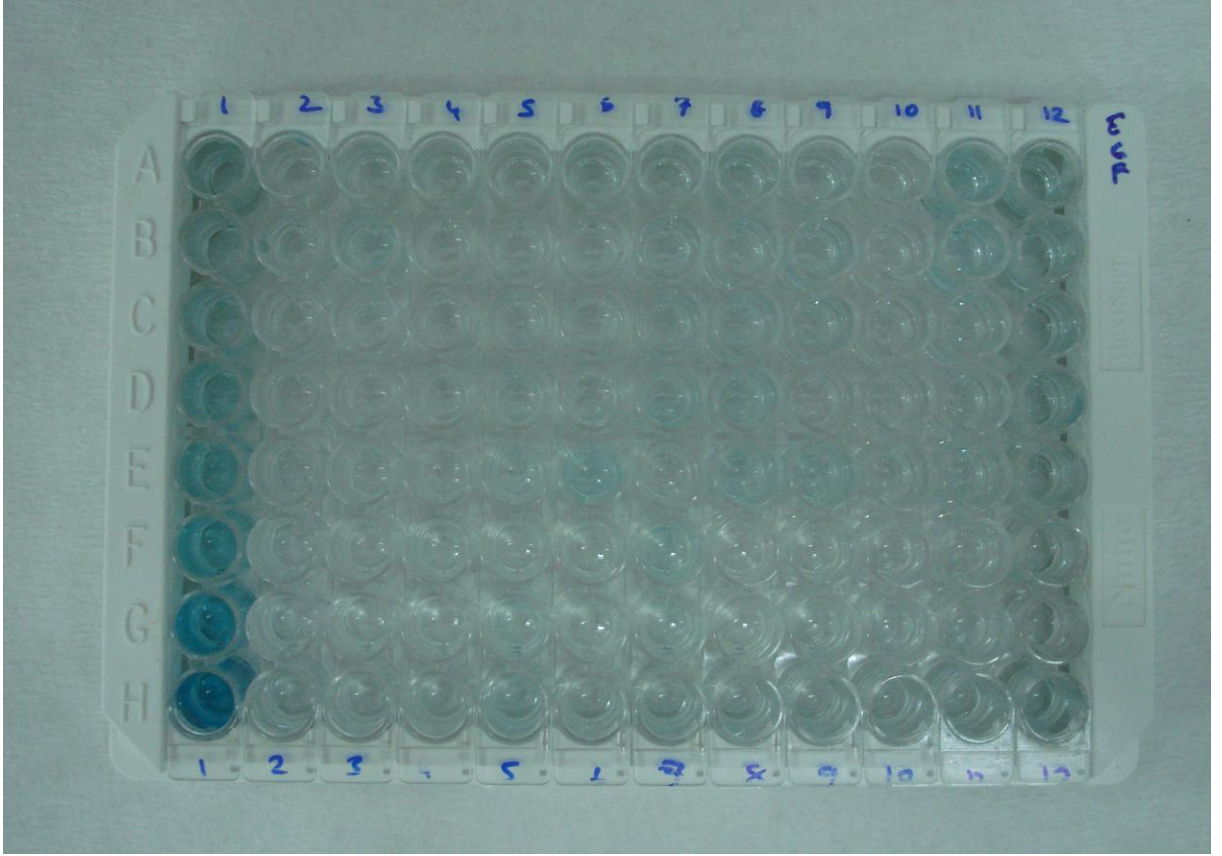
Rat ELISA kiti bulamadığımızdan dolayı insan ELISA kiti kullandık. Bu durumun sonuçlarımızı etkilediğini düşünmekteyiz.

İnsan ve rat serumu arasındaki homoloji daha önce yapılan çalışmalarda % 69.3 olarak tespit edilmiştir (**Accession # U04842**) .

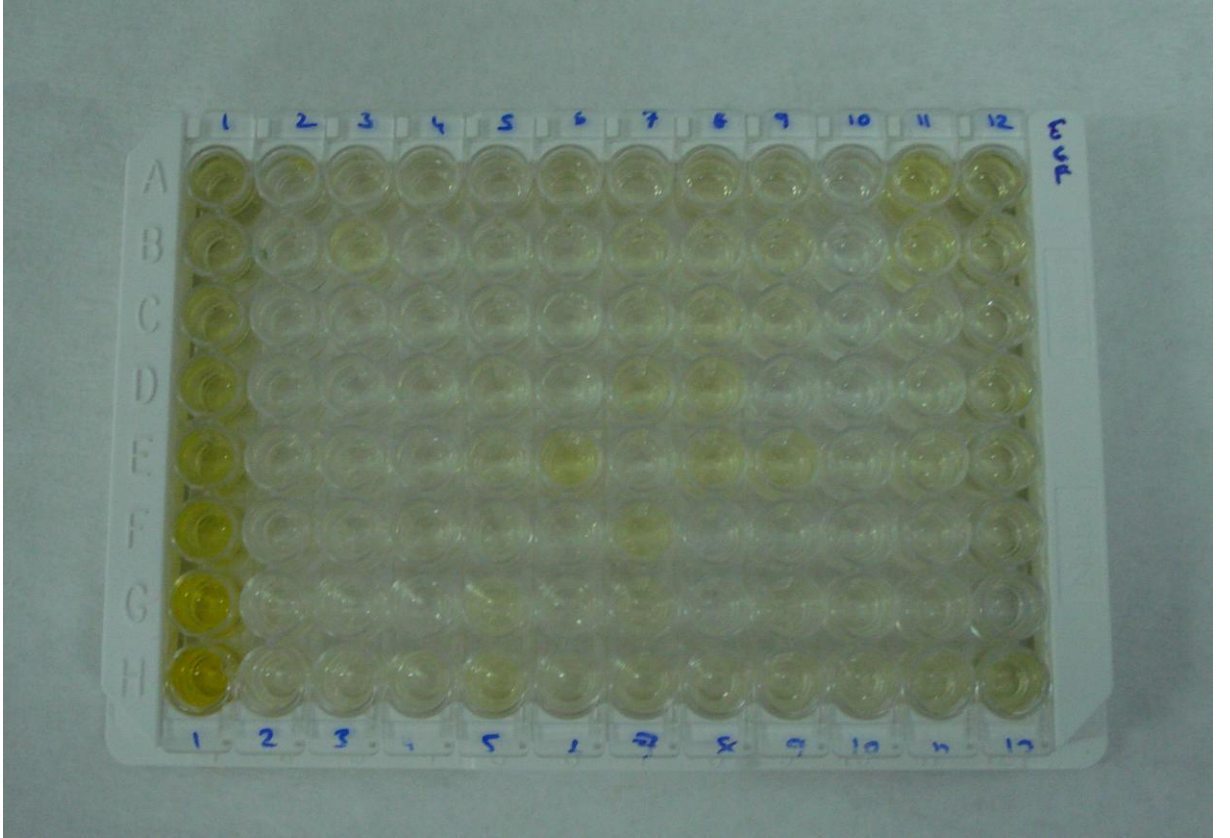
Bu yöntem, solid faz sandviç enzim immünessey prensibine dayanmaktadır. Sonuçlar standart grafiğe göre değerlendirilir ve pg/ml olarak verilir.



Resim 9: Kan EGF düzeyi ölçümünde kullanılan malzemeler



Resim 10: Kuyucuklarda oluşan renklemeler



Resim 11: Kuyucuklarda oluşan renklemeler

İstatistiksel Analiz :

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 14.0 programı kullanıldı. Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U tek yönlü varyans analizi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR:

Enflamasyon Skoru:

Postoperatif 5. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $1,00\pm0,86$, postoperatif 21. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,11\pm0,33$ olarak saptandı. Buna göre kontrol grubunda postoperatif 5. günde enflamasyon, postoperatif 21. günden anlamlı olarak fazlaydı ($P < 0.05$) (Sonuçlar Tablo I ve IV'te gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $1,00\pm0,86$ (Tablo I) , postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,0\pm0,0$ (Tablo III) olarak saptandı. Buna göre kontrol grubunda enflamasyon Finasteride verilen gruptan anlamlı olarak fazlaydı ($P < 0.05$) (Sonuçlar Tablo IV'te gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün mısır yağı verilen gruptaki yavru ratlardan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $1,33\pm1,00$, postoperatif 21. gün mısır yağı verilen yavru ratlardan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,0\pm0,0$ olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupta postoperatif 5. günde enflamasyon, postoperatif 21. günden anlamlı olarak fazlaydı ($P < 0.05$) (Sonuçlar Tablo II ve IV'te gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün mısır yağı verilen gruptaki yavru ratlardan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $1,33\pm1,00$ (Tablo II), postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,0\pm0,0$ (Tablo III) olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupta enflamasyon Finasteride verilen gruptan anlamlı olarak fazlaydı ($P < 0.05$) (Sonuçlar Tablo IV'te gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,0\pm0,0$, postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,0\pm0,0$ olarak saptandı. Buna göre Finasteride verilen grupta postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün arasında enflamasyon açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo III ve IV'te gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat grupları arasında enflamasyon açısından anlamlılık saptandı. İstatistiksel olarak anlamlılık Finasteride verilen grupta enflamasyonun az olmasından kaynaklanıyordu (χ^2_{K-W} (Kruskal-Wallis testi), $P < 0.05$) (Tablo IV).

Postoperatif 21. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,11\pm0,33$ (Tablo I) , postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,0\pm0,0$ (Tablo III) olarak saptandı. Buna göre kontrol grubuyla Finasteride verilen grup arasında enflamasyon açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo IV'te gösterilmektedir).

Postoperatif 21. gün mısır yağı verilen yavru ratlardan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,0\pm0,0$ (Tablo II), postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin enflamasyon skoru ortalaması $0,0\pm0,0$ (Tablo III) olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupla Finasteride verilen grup arasında enflamasyon açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo IV'te gösterilmektedir).

Postoperatif 21. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat grupları arasında enflamasyon açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (χ^2_{K-W} , $P > 0.05$) (Tablo IV).

Tablo I: Kontrol grubundaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki enflamasyon skorları

| Kontrol grubu | PO 5. gün | PO 21.gün |
|----------------------|------------------|------------------|
| 1. rat | 3 | 0 |
| 2. rat | 0 | 0 |
| 3. rat | 1 | 0 |
| 4. rat | 1 | 1 |
| 5. rat | 0 | 0 |
| 6. rat | 1 | 0 |
| 7. rat | 1 | 0 |
| 8. rat | 1 | 0 |
| 9. rat | 1 | 0 |
| Ortalama | 1,00±0,86 | 0,11±0,33 |

Tablo II: Mısır yağı verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki enflamasyon skorları

| Mısır yağı grubu | PO 5. gün | PO 21.gün |
|-------------------------|------------------|------------------|
| 1. rat | 1 | 0 |
| 2. rat | 0 | 0 |
| 3. rat | 2 | 0 |
| 4. rat | 0 | 0 |
| 5. rat | 1 | 0 |
| 6. rat | 1 | 0 |
| 7. rat | 2 | 0 |
| 8. rat | 2 | 0 |
| 9. rat | 3 | 0 |
| Ortalama | 1,33±1,00 | 0,0±0,0 |

Tablo III: Finasteride verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki enflamasyon skorları

| Finasteride grubu | PO 5. gün | PO 21.gün |
|--------------------------|------------------|------------------|
| 1. rat | 0 | 0 |
| 2. rat | 0 | 0 |
| 3. rat | 0 | 0 |
| 4. rat | 0 | 0 |
| 5. rat | 0 | 0 |
| 6. rat | 0 | 0 |
| 7. rat | 0 | 0 |
| 8. rat | 0 | 0 |
| 9. rat | 0 | 0 |
| Ortalama | 0,0±0,0 | 0,0±0,0 |

Tablo IV: Tüm grupların enflamasyon skoru ortalama değerleri

| Ortalama değerler | Kontrol | Finasteride | Mısır yağı |
|--------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| 5. gün | 1,00±0,86 | 0,0±0,0 | 1,33±1,00 |
| 21. gün | 0,11±0,33 | 0,0±0,0 | 0,0±0,0 |

Postoperatif 5. gün kontrol grubu ve mısır yağı verilen grupta enflamasyon postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan anlamlı olarak fazlaydı (P <0.05).

Fibrozis Skoru:

Postoperatif 5. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,0\pm 0,0$, postoperatif 21. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,0\pm 0,0$ olarak saptandı. Buna göre kontrol grubunda postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo V ve VIII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,0\pm 0,0$ (Tablo V) , postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,11\pm 0,33$ (Tablo VII) olarak saptandı. Buna göre kontrol grubuyla Finasteride verilen grup arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo VIII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün mısır yağı verilen gruptaki yavru ratlardan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,0\pm 0,0$, postoperatif 21. gün mısır yağı verilen yavru ratlardan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,0\pm 0,0$ olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupta postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo VI ve VIII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün mısır yağı verilen gruptaki yavru ratlardan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,0\pm 0,0$ (Tablo VI), postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,11\pm 0,33$ (Tablo VII) olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grubuyla Finasteride verilen grup arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo VIII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,11\pm 0,33$, postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,22\pm 0,44$ olarak saptandı. Buna göre Finasteride verilen grupta postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo VII ve VIII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat grupları arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (χ^2_{K-W} , $P > 0.05$) (Tablo VIII).

Postoperatif 21. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,0\pm 0,0$ (Tablo V), postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,22\pm 0,44$ (Tablo VII) olarak saptandı. Buna göre

kontrol grubuyla Finasteride verilen grup arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo VIII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 21. gün mısır yağı verilen yavru ratlardan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,0 \pm 0,0$ (Tablo VI) , postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin fibrozis skoru ortalaması $0,22 \pm 0,44$ (Tablo VII) olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupla Finasteride verilen grup arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo VIII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 21. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat grupları arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (χ^2_{K-W} , $P > 0.05$) (Tablo VIII).

Tablo V: Kontrol grubundaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki fibrozis skorları

| Kontrol grubu | PO 5. gün | PO 21.gün |
|----------------------|------------------|------------------|
| 1. rat | 0 | 0 |
| 2. rat | 0 | 0 |
| 3. rat | 0 | 0 |
| 4. rat | 0 | 0 |
| 5. rat | 0 | 0 |
| 6. rat | 0 | 0 |
| 7. rat | 0 | 0 |
| 8. rat | 0 | 0 |
| 9. rat | 0 | 0 |
| Ortalama | 0,0±0,0 | 0,0±0,0 |

Tablo VI: Mısır yağı verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki fibrozis skorları

| Mısır yağı grubu | PO 5. gün | PO 21.gün |
|-------------------------|------------------|------------------|
| 1. rat | 0 | 0 |
| 2. rat | 0 | 0 |
| 3. rat | 0 | 0 |
| 4. rat | 0 | 0 |
| 5. rat | 0 | 0 |
| 6. rat | 0 | 0 |
| 7. rat | 0 | 0 |
| 8. rat | 0 | 0 |
| 9. rat | 0 | 0 |
| Ortalama | 0,0±0,0 | 0,0±0,0 |

Tablo VII: Finasteride verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki fibrozis skorları

| Finasteride grubu | PO 5. gün | PO 21.gün |
|--------------------------|------------------|------------------|
| 1. rat | 0 | 1 |
| 2. rat | 0 | 1 |
| 3. rat | 0 | 0 |
| 4. rat | 0 | 0 |
| 5. rat | 0 | 0 |
| 6. rat | 1 | 0 |
| 7. rat | 0 | 0 |
| 8. rat | 0 | 0 |
| 9. rat | 0 | 0 |
| Ortalama | 0,11±0,33 | 0,22±0,44 |

Tablo VIII: Tüm grupların fibrozis skoru ortalama değerleri

| Ortalama değerler | Kontrol | Finasteride | Mısır yağı |
|--------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| 5. gün | 0,0±0,0 | 0,11±0,33 | 0,0±0,0 |
| 21. gün | 0,0±0,0 | 0,22±0,44 | 0,0±0,0 |

Kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen grup arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$).

EGF Skoru:

Postoperatif 5. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $1,66\pm 1,00$, postoperatif 21. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $1,00\pm 0,0$ olarak saptandı. Buna göre kontrol grubunda postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün arasında doku EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo IX ve XII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $1,66\pm 1,00$ (Tablo IX), postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $1,33\pm 0,86$ (Tablo XI) olarak saptandı. Buna göre kontrol grubuyla Finasteride verilen grup arasında doku EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün mısır yağı verilen gruptaki yavru ratlardan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $1,22\pm 0,44$, postoperatif 21. gün mısır yağı verilen yavru ratlardan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $0,88\pm 0,33$ olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupta postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün arasında doku EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo X ve XII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün mısır yağı verilen gruptaki yavru ratlardan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $1,22\pm 0,44$ (Tablo X), postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $1,33\pm 0,86$ (Tablo XI) olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupla Finasteride verilen grup arasında doku EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $1,33\pm 0,86$, postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $0,88\pm 0,60$ olarak saptandı. Buna göre Finasteride verilen grupta postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün arasında doku EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XI ve XII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat gruplarının doku EGF düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (χ^2_{K-W} , $P > 0.05$) (Tablo XII).

Postoperatif 21. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $1,00\pm 0,0$ (Tablo IX), postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan

biyopsilerin EGF skoru ortalaması $0,88\pm0,60$ (Tablo XI) olarak saptandı. Buna göre kontrol grubuyla Finasteride verilen grup arasında doku EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 21. gün mısır yağı verilen yavru ratlardan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $0,88\pm0,33$ (Tablo X) , postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan biyopsilerin EGF skoru ortalaması $0,88\pm0,60$ (Tablo XI) olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupla Finasteride verilen grup arasında doku EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XII'de gösterilmektedir).

Postoperatif 21. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat gruplarının doku EGF düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (χ^2_{K-W} , $P > 0.05$) (Tablo XII).

Tablo IX: Kontrol grubundaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki doku EGF skorları

| Kontrol grubu | PO 5. gün | PO 21.gün |
|----------------------|------------------|------------------|
| 1. rat | 1 sitoplazmik | 1 luminal |
| 2. rat | 1 | 1 |
| 3. rat | 3 | 1 |
| 4. rat | 3 | 1 |
| 5. rat | 2 | 1 |
| 6. rat | 2 | 1 |
| 7. rat | 2 | 1 |
| 8. rat | 0 | 1 |
| 9. rat | 1 | 1 |
| Ortalama | 1,66±1,00 | 1,00±0,0 |

Tablo X: Mısır yağı verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki doku EGF skorları

| Mısır yağı grubu | PO 5. gün | PO 21.gün |
|-------------------------|------------------|------------------|
| 1. rat | 1 | 1 |
| 2. rat | 2 | 1 |
| 3. rat | 1 | 1 |
| 4. rat | 1 | 1 |
| 5. rat | 2 | 1 |
| 6. rat | 1 | 0 |
| 7. rat | 1 | 1 |
| 8. rat | 1 | 1 |
| 9. rat | 1 | 1 |
| Ortalama | 1,22±0,44 | 0,88±0,33 |

Tablo XI: Finasteride verilen gruptaki yavru ratların postoperatif 5. ve 21. günlerdeki doku EGF skorları

| Finasteride grubu | PO 5. gün | PO 21.gün |
|--------------------------|------------------|------------------|
| 1. rat | 2 | 1 |
| 2. rat | 1 | 1 |
| 3. rat | 2 | 0 |
| 4. rat | 1 | 1 |
| 5. rat | 1 | 1 |
| 6. rat | 1 | 1 |
| 7. rat | 1 | 2 |
| 8. rat | 0 | 0 |
| 9. rat | 3 | 1 |
| Ortalama | 1,33±0,86 | 0,88±0,60 |

Tablo XII: Tüm grupların doku EGF skoru ortalama değerleri

| Ortalama değerler | Kontrol | Finasteride | Mısır yağı |
|--------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| 5. gün | 1,66±1,00 | 1,33±0,86 | 1,22±0,44 |
| 21. gün | 1,00±0,0 | 0,88±0,60 | 0,88±0,33 |

Kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen grup arasında doku EGF skoru açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$).

Kan EGF sonuçları:

Kontrol grubu gebe ratlardan gebeliklerinin 21. günü alınan kandaki EGF skoru ortalaması $3,98\pm 0,72$ (Tablo XIII) , Finasteride verilen gebe gruptan 21. gün alınan kandaki EGF skoru ortalaması $3,52\pm 0,43$ (Tablo XV) olarak saptandı. Buna göre kontrol grubunda kan EGF düzeyi Finasteride verilen gruptan anlamlı olarak fazlaydı ($P < 0.05$) (Sonuçlar Tablo XVI'da gösterilmektedir).

Mısır yağı verilen gruptaki gebe ratlardan gebeliklerinin 21. günü alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,05\pm 1,16$ (Tablo XIV) , Finasteride verilen gebe gruptan 21. gün alınan kandaki EGF skoru ortalaması $3,52\pm 0,43$ (Tablo XV) olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupla Finasteride verilen grup arasında kan EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XVI'da gösterilmektedir).

Kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen gebe rat gruplarının gebeliklerinin 21. günü alınan kanlarındaki EGF düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (χ^2_{K-W} , $P > 0.05$) (Tablo XVI).

Postoperatif 5. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $3,73\pm 0,67$, postoperatif 21. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,60\pm 0,609$ olarak saptandı. Buna göre kontrol grubunda postoperatif 21. gün kan EGF düzeyi, postoperatif 5. günden anlamlı olarak fazlaydı ($P < 0.05$) (Sonuçlar Tablo XVII ve XX'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $3,73\pm 0,67$ (Tablo XVII) , postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,59\pm 0,72$ (Tablo XIX) olarak saptandı. Buna göre kontrol grubuyla Finasteride verilen grup arasında kan EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XX'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün mısır yağı verilen gruptaki yavru ratlardan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $3,78\pm 0,89$, postoperatif 21. gün mısır yağı verilen yavru ratlardan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,42\pm 0,65$ olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupta postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün arasında kan EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XVIII ve XX'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün mısır yağı verilen gruptaki yavru ratlardan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $3,78\pm 0,89$ (Tablo XVIII) , postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan

alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,59\pm 0,72$ (Tablo XIX) olarak saptandı. Buna göre Finasteride verilen grupta kan EGF düzeyi mısır yağı verilen gruptan anlamlı olarak fazlaydı ($P < 0.05$) (Sonuçlar Tablo XX'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün Finasteride verilen gruptan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,59\pm 0,72$, postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,21\pm 1,22$ olarak saptandı. Buna göre Finasteride verilen grupta postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün arasında kan EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XIX ve XX'de gösterilmektedir).

Postoperatif 5. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat grubunun kanlarındaki EGF düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (χ^2_{K-W} , $P > 0.05$) (Tablo XX).

Postoperatif 21. gün kontrol grubu yavru ratlardan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,60\pm 0,609$ (Tablo XVII), postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,21\pm 1,22$ (Tablo XIX) olarak saptandı. Buna göre kontrol grubuyla Finasteride verilen grup arasında kan EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XX'de gösterilmektedir).

Postoperatif 21. gün mısır yağı verilen yavru ratlardan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,42\pm 0,65$ (Tablo XVIII), postoperatif 21. gün Finasteride verilen gruptan alınan kandaki EGF skoru ortalaması $4,21\pm 1,22$ (Tablo XIX) olarak saptandı. Buna göre mısır yağı verilen grupla Finasteride verilen grup arasında kan EGF düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Sonuçlar Tablo XX'de gösterilmektedir).

Postoperatif 21. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat grubunun kanlarındaki EGF düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (χ^2_{K-W} , $P > 0.05$) (Tablo XX).

Tablo XIII: Kontrol grubu gebe ratlardaki kan EGF düzeyi

| Kontrol gebe rat | Gebeliğin 21.günü kan EGF(pg/ml) |
|-------------------------|---|
| 1. rat | 3,00 |
| 2. rat | 4,12 |
| 3. rat | 3,42 |
| 4. rat | 3,77 |
| 5. rat | 3,77 |
| 6. rat | 3,77 |
| 7. rat | 4,26 |
| 8. rat | 3,56 |
| 9. rat | 4,47 |
| 10. rat | 5,66 |
| Ortalama | 3,98±0,72 |

Tablo XIV: Mısır yağı verilen gebe ratlardaki kan EGF düzeyi

| Mısır yağlı gebe rat | Gebeliğin 21.günü kan EGF(pg/ml) |
|-----------------------------|---|
| 1. rat | 4,12 |
| 2. rat | 3,56 |
| 3. rat | 3,42 |
| 4. rat | 3,21 |
| 5. rat | 6,92 |
| 6. rat | 3,77 |
| 7. rat | 3,84 |
| 8. rat | 4,68 |
| 9. rat | 3,84 |
| 10. rat | 4,68 |
| Ortalama | 4,01±1,06 |

Tablo XV: Finasteride verilen gebe ratlardaki kan EGF düzeyi

| Finasteridli gebe rat | Gebeliğin 21.günü kan EGF(pg/ml) |
|------------------------------|---|
| 1. rat | 3,28 |
| 2. rat | 3,49 |
| 3. rat | 3,42 |
| 4. rat | 3,63 |
| 5. rat | 3,49 |
| 6. rat | 3,91 |
| 7. rat | 3,70 |
| 8. rat | 5,03 |
| 9. rat | 3,14 |
| 10. rat | 3,07 |
| 11. rat | 3,63 |
| 12. rat | 3,35 |
| 13. rat | 3,56 |
| 14. rat | 3,98 |
| 15. rat | 3,63 |
| 16. rat | 3,07 |
| 17. rat | 3,35 |
| 18. rat | 3,35 |
| 19. rat | 3,21 |
| 20. rat | 3,63 |
| Ortalama | 3,51±0,42 |

Tablo XVI: Tüm gebe rat gruplarının kan EGF ortalama değerleri

| Ortalama değerler | Kontrol | Finasteride | Mısır yağı |
|--------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| 21. gün | 3,98±0,72 | 3,51±0,42 | 4,01±1,06 |

Kontrol grubundaki gebe ratların kan EGF düzeyi Finasteride verilen gebe rat grubundan anlamlı olarak fazlaydı (P <0.05).

Tablo XVII: Kontrol grubu yavru ratlardaki postoperatif 5. ve 21. günlerdeki kan EGF düzeyi

| Kontrol yavru rat | PO 5. gün | PO 21. gün |
|--------------------------|------------------|-------------------|
| 1. rat | 4,54 | 4,68 |
| 2. rat | 4,40 | 4,61 |
| 3. rat | 2,86 | 3,42 |
| 4. rat | 2,93 | 5,31 |
| 5. rat | 3,52 | 4,53 |
| 6. rat | 4,11 | 3,92 |
| 7. rat | 4,37 | 4,18 |
| 8. rat | 3,96 | 4,43 |
| 9. rat | 2,99 | 3,81 |
| Ortalama | 3,73±0,67 | 4,60±0,609 |

Tablo XVIII: Mısır yağı verilen yavru ratlardaki postoperatif 5. ve 21. günlerdeki kan EGF düzeyi

| Mısır yağlı yavru rat | PO 5. gün | PO 21. gün |
|------------------------------|------------------|-------------------|
| 1. rat | 2,72 | 3,70 |
| 2. rat | 2,93 | 4,68 |
| 3. rat | 3,91 | 3,42 |
| 4. rat | 3,91 | 3,84 |
| 5. rat | 4,40 | 4,61 |
| 6. rat | 4,05 | 5,31 |
| 7. rat | 3,28 | 5,10 |
| 8. rat | 5,66 | 4,26 |
| 9. rat | 3,21 | 4,89 |
| Ortalama | 3,78±0,89 | 4,42±0,65 |

Tablo XIX: Finasteride verilen yavru ratlardaki postoperatif 5. ve 21. günlerdeki kan EGF düzeyi

| Finasteridli yavru rat | PO 5. gün | PO 21. gün |
|-------------------------------|------------------|-------------------|
| 1. rat | 3,63 | 3,14 |
| 2. rat | 5,80 | 3,35 |
| 3. rat | 4,33 | 3,84 |
| 4. rat | 4,26 | 3,56 |
| 5. rat | 4,40 | 3,70 |
| 6. rat | 3,91 | 4,12 |
| 7. rat | 4,40 | 6,85 |
| 8. rat | 5,10 | 5,66 |
| 9. rat | 5,52 | 3,70 |
| Ortalama | 4,59±0,72 | 4,21±1,22 |

Tablo XX: Tüm yavru rat gruplarının kan EGF ortalama değerleri

| Ortalama değerler | Kontrol | Finasteride | Mısır yağı |
|--------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| 5. gün | 3,73±0,67 | 4,59±0,72 | 3,78±0,89 |
| 21. gün | 4,60±0,609 | 4,21±1,22 | 4,42±0,65 |

Postoperatif 5. gün Finasteride verilen yavru rat grubunda kan EGF düzeyi mısır yağı verilen gruptan anlamlı olarak fazlaydı (P <0.05).

5. TARTIŞMA

Dokularda yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon, remodelizasyon gibi birbirini izleyen süreçlerin sağlıklı bir şekilde tamamlanmasıyla gerçekleşmektedir (52,74,75,76).

Yara iyileşmesinde dokunun tekrar yenilenmesinden çok buranın fibroproliferatif yama ile kapanması söz konusudur (73). Kollagen, yaralanmanın üçüncü gün dokuda görülmeye başlar ve üçüncü haftaya kadar miktarı hızla artar. İyileşmekte olan yaraya kan akımının sağlanması için angiogenez olması gerekir. FGF(Fibroblast Growth Faktör), vasküler EGF(Vasküler Epidermal Growth Faktör) etkisi ile yaradaki damar duvarlarında kapiller tomurcuklar oluşur (52).

Kollagen spesifik kollagenazlar tarafından parçalanır (79). Proteazların kontrolü metalloproteinazlar tarafından sağlanır (73).

İnsan fetüsü üretrasıyla ilgili yapılan çalışmada, hipospadiak penislerdeki anormal distal üretra ve glansta normal penise göre artmış vaskülarite olduğu gösterilmiştir. Artan bu damarlanma, insizyon sonrası üretranın neden çok iyi iyileştiğini açıklamaya yardımcı olabilir (90). Ayrıca üretral yatak içine fibröz doku uzantıları yoktur (91).

Histolojik analizler sonucunda, hipospadiasta üretral tabakanın, üretral spongiosumun sinuzoidleriyle birlikte skarsız bir şekilde çok iyi vaskülarize olduğu görülmüştür (26). Bu özellikler, hipospadias tedavisinde üretral plak ve anormal korpus spongiosumun birlikte başarılı bir şekilde kullanımını açıklayabilir (3,27).

Hipospadias toplumda çok seyrek rastlanmayan bir anomali olup tedavisi cerrahidir. Hipospadias cerrahisinden sonra da yara iyileşmesi aynı mekanizmalar ve aynı prensipler doğrultusunda olur. Hipospadias cerrahisinde çok çeşitli teknikler kullanılmakta olup bunun nedenlerinden biri de komplikasyon oranını azaltmaktır (86,87).

Cerrahin deneyimi, kullanılan operatif teknik ve suture materyalinin tipi fistül oluşumunun sıklığını belirler (45).

Cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyon %10-15 sıklıkla üretrokutanöz fistüldür. Bunu sırasıyla divertikül ve striktür takip eder (14). Tecrübeli ellerde distal, midpenil ve proksimal hipospadias onarımlarından sonra görülen komplikasyon oranları sırasıyla <%5, %5-%10 ve %15 şeklindedir (1).

Üretral striktürün etyolojisinde sıklıkla travma ve enfeksiyon vardır. Ayrıca aşırı kollajen sentezi sonucunda fibrozis geliştiği ileri sürülmektedir. Skar dokusu içinde kollajen Tip III'ün azaldığı, Tip I'in artmış olduğu saptanmıştır (89).

Bleustein ve arkadaşlarının(92) köpeklerde yaptığı çalışmada üretral striktür oranı %1,5 olarak belirtilmiştir.

Hafez ve arkadaşlarının(87) tavşanlarda yaptığı çalışmada kullanılan teknik ve sütür materyaline bağlı üretrokutanöz fistül insidansı %6-20 olarak bulunmuştur.

Snodgrass ve arkadaşlarının(86) yaptığı çalışmada TIPU sonrası fistül oranı %5.7-11 olarak gösterilmiştir.

TIP üretroplastide yara iyileşmesinin, insizyon kenarlarının ayrı kalması sağlanarak skar dokusu oluşmadan reepitelizasyon ile olduğu gösterilmiştir (88,90).

Bleustein ve arkadaşlarının(87,90,92) köpeklerde yaptıkları çalışmada; üretroplastisi sonrası üretral lümenin skar dokusu olmadan re-epitelizasyon yoluyla iyileştiğini ve insizyon bölgesinde normal dokunun geliştiğini göstermişlerdir. İyileşme bölgesinde normal görünümlü konnektif doku, periüretral alanda kan damarları ve perivasküler desmoplastik değişiklikler göstermeyen lenfositik infiltrasyon bulguları olduğunu izlemişlerdir.

Lopes ve arkadaşları da(87,92) deneysel olarak yaptıkları üretroplastisi sonrası üretradaki yara iyileşmesini incelemişlerdir. Aldıkları kesitlerde yara kenarlarından epitel hücre göçünün postoperatif 2. gün başladığını, reepitelizasyonun postoperatif 5. gün tamamlandığını ve postoperatif 21. gün kollajen birikiminin minimum olduğunu göstermişlerdir.

Yine Lopes ve arkadaşları(93) immatür domuzlarda yaptıkları insizyon ve tübularizasyon sonrası yara iyileşmesini değerlendirmişlerdir. Sonuçta kollajen birikimi ve skar gelişiminin az olduğu, normal reepitelizasyon sürecini görmüşlerdir.

Deneysel olarak oluşturulan hipospadias modellerinde, dorsal üretral yatağın vertikal insizyonundan sonra hiçbir skar dokusunun olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte ventral sütür yerlerinde bazı inflamatuvar yanıtlar görülmüştür (92,93). Bunun sonucunda hipospadias onarımından sonra sütüre edilen bölgelerde desmoplastik ve inflamatuvar değişiklikler görülebileceği söylenebilir.

Hayvan deneylerinde ayrıca yeniden reepitelizasyonun üretral plate insizyonundan 2 gün sonra başladığı ve 5. günle birlikte hemen hemen tamamlandığı görülmüştür (94)

Gilliver ve arkadaşlarının(95) yaptığı çalışmada kastrasyon yapılmış erkek farelerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kutanöz yara iyileşmesi hızlanmış, inflamatuvar cevap azalmış, makrofaj invazyonu azalmış, matrix kollagen depolanması artmıştır. Sistemik tedavi şeklinde androjen reseptör antagonisti verilmesiyle yara iyileşmesinin hızlandığı ve inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir.

Yine Gilliver ve arkadaşlarının(96) yaptığı başka bir çalışmada da ratlarda 5 alfa redüktaz inhibisyonu ile insizyonel yara iyileşmesinin hızlandığı, inflamatuvar hücre göçünün azaldığı ve lokal inflamatuvar hücre göçünün düzenlendiği gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda; Postoperatif 5. gün kontrol ve Finasteride gruplarından alınan dokularda; kontrol grubunda enflamasyonu Finasteride verilen gruptan anlamlı olarak fazla saptadık. Aynı şekilde postoperatif 5. gün mısır yağı verilen grupta enflamasyonu Finasteride verilen gruptan anlamlı olarak fazla saptadık. Postoperatif 21. gün üç grup arasında enflamasyon açısından anlamlı bir fark saptamadık. Yukarıda anlattığımız Gilliver ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla paralel olarak Finasteride'in enflamasyonu azaltıcı etkisinden dolayı kontrol ve sham gruplarında enflamasyonu daha fazla saptadık. Ayrıca kontrol grubunda ve mısır yağı verilen grupta postoperatif 5. günde enflamasyon, postoperatif 21. günden anlamlı şekilde fazla olarak bulundu. Bu durum zaten yara iyileşmesinin beklenen sonucuydu.

Yine çalışmamızda postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. gün 3 grup arasında dokulardaki fibrozisi istatistiksel olarak karşılaştırdık. Sonuçta 3 grup arasında fibrozis açısından anlamlı bir fark saptamadık. Bu sonuçları yukarıda anlattığımız Gilliver ve arkadaşlarının yaptığı Finasteride' in yara iyileşmesini hızlandırıp, inflamasyonu azalttığını gösteren çalışmalarla açıklayabiliriz.

EGF, insanlarda birçok dokuda bulunur ve trombosit degranülasyonu sırasında salınır. Epitel hücreleri, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özellik taşır (46). Angiogenezi ve kollagenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir (50).

EGF respiratuvar, gastrointestinal, genitoüriner ve korneal epitel yüzeyinin iyileşmesinde ve rejenerasyonunda önemli rol oynar (15,16). Epidermal proliferasyonda stimülatör etkilidir (21). Yara iyileşmesinde major rol oynar (15-17).

Zieske ve arkadaşları(19) yaptıkları çalışmada, EGF ve EGF ailesinin; hücre migrasyonu, proliferasyonu, bazal membran ve ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezini uyararak epidermal yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir.

Genitoüriner traktın maskülinizasyonu EGF aracılığıyla olur (15,16). Maskülinizasyonun ilk belirtileri, anüs ile genital yapılar arasındaki mesafenin artması, ardından fallusun uzaması, penil üretranın oluşumu ve prepisyumun gelişimidir (58,59).

Cohen ve arkadaşları(15) yaptıkları çalışmada; sünnet yaptıkları 22 çocuğun sünnet derileri ve hipospadias cerrahisi yaptıkları 16 çocuğun deri biyopsilerini EGF dansiteleri açısından incelemişlerdir. İncelemeler sonucunda hipospadias üretrasına yakın penil deride EGF dansitesinin normal prepisyumlu çocuklardakinden anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. EGF üretimindeki defekt, penil gelişimin embriyonik süreci boyunca mevcuttur. Periüretral derideki EGF'nin yetersiz üretimi yara iyileşmesini olumsuz etkiler.

Gupta ve arkadaşlarının(16) yaptığı çalışmanın sonucunda EGF nin testosteron bağımlı fetal Wolffian kanal gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Testosteron farklı dokularda EGF reseptörünü indükler, EGF sentezini sağlar.

Yine Cohen ve arkadaşlarının(15) çalışması sonucunda EGF üretimindeki değişikliklerin hipospadias cerrahisini takiben postoperatif komplikasyonlarla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Gupta ve arkadaşlarının(17) yaptığı diğer bir çalışmayla da EGF'nin testosterona bağlı üreme sisteminin farklılaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda ; kontrol grubu, Finasteride grubu ve sham grubu arasında, postoperatif 5. gün ve postoperatif 21. günlerde, üretralarından alınan dokulardaki EGF düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığını saptadık. EGF düzeyinde anlamlı değişiklikler olmaması; postoperatif yara iyileşmesinde sorun olamaması ve buna bağlı komplikasyonların oluşmamasını açıklayabilir. Ancak postoperatif 5. ve 21. günlerde kontrol grubuna nazaran Finasteride grubunda doku EGF düzeyini daha düşük olarak saptadık. Eğer Finasteride dozunu Bowman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi 100 mg/kg olarak verseydik anlamlı sonuçlar elde edebilirdik.

Yine çalışmamızda gebe ratlardan 21. gestasyon günlerinde aldığımız kanlarda; kontrol grubundaki kan EGF düzeyini Finasteride verilen gruptan anlamlı olarak fazla saptadık. Sonuç olarak gebe ratların Finasteride'e maruz kalmasıyla kan EGF düzeyinde azalma olmuş ancak bunun hiçbir şekilde yavru ratlarda bir etkisine rastlanmamıştır. Bu durumu da verdiğimiz Finasteride dozunun düşük olmasıyla ve rat kiti yerine insan kiti (hibridizasyon %69,3) kullanmamızla açıklayabiliriz.

Finasteride , 5 alfa redüktaz inhibitörü ve testosteron analogudur. Enzimin aktif olduğu bölgesi için testosteron ile yarışarak 5 alfa redüktazı inhibe eder (22). 5 alfa redüktaz enziminin Tip 2 şeklini selektif olarak inhibe eder (22,63,64,65,66,67,68,69). Testosteronu azaltmaksızın dolaşımdaki dihidrotestosteronu azaltır (65).

In utero finasteride verilen erkeklerde , ürogenital sinüs ve rektum arasında, orta üretral yatağı oluşturan mezenkimal hücrelerde bozukluklar oluşur (70,71).

Monti ve arkadaşlarının(97) yaptığı çalışmada benign prostat hiperplazili hastalara Finasteride 5 mg/kg dozdan 3 ay boyunca verilmiş. Sonucunda en çok periüretral bölgede olmak üzere intermediate ve subkapsüler bölgede DHT ve EGF nin anlamlı olarak konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir.

Bowman ve arkadaşlarının(6) yaptığı çalışmada gebe ratlara gestasyonun 12-21. günlerinde gavaj yoluyla 0.01-0.1-10-100 mg/kg/gün Finasteride verilmiş. 0.1 mg/kg/gün Finasteride verilenlerde anogenital mesafede azalma, meme ucu bozuklukları, 10 mg/kg/gün Finasteride verilenlerde prostatın ağırlığında anlamlı azalma , 100 mg/kg/gün Finasteride verilenlerde %73 ektopik testis oluşurken , 1 mg/kg/gün Finasteride verilenlerde %30, 10 mg/kg/gün Finasteride verilenlerde %48, 100 mg/kg/gün Finasteride verilenlerde %88 hipospadias görülmüştür.

Imperato ve arkadaşlarının(66) yaptığı çalışmada in-utero ratlara 25-320 mg/kg/gün dozlarında Finasteride uygulanmış. 25 mg/kg/gün Finasteride dozunda perineal üretral açıklımlı ciddi hipospadias oluşmuş. 24 mg/kg/gün Finasteride dozunda prostat boyutu önemli miktarda azalmış, eksternal genitaler feminize olmuş. Eksternal genitalerin tümüyle feminizasyonu hiçbir dozda sağlanamamış. 50 mg/kg/gün Finasteride verilen grupta inmemiş testis %8.3, 320 mg/kg/gün Finasteride verilen grupta inmemiş testis %11.7 sinde saptanmıştır.

Biz çalışmamızda 25 mg/kg/gün Finasteride gavaj yoluyla uyguladık. 54 erkek yavru rattan hiçbirinde ektopik testis, inmemiş testis, meme ucu bozukluğu, anogenital mesafede azalma oluşmadı.

Sonuçta; gebe ratlara Finasteride verilmesiyle yavrularda ürogenital sistemde az sayıda hipospadias oluşumu dışında değişiklik saptanmadı. Yine yavru ratların üretralarında EGF düzeyi anlamlı olarak değişmedi. Postoperatif olarak dokudaki EGF den bağımsız yara iyileşmesinde anlamlı farklılıklar saptanmadı.

Çalışmamızdaki amacımız; Finasteride'e maruz kalan ratlardaki eksternal genital yapı değişikliklerini incelemek, bu ratlarda hipospadias modeli oluşturarak postoperatif dönemde üretra dokularındaki EGF miktarını ölçmek, EGF ile orantılı olarak postoperatif 5. ve 21. günlerde yara iyileşmesini görerek komplikasyonlarla ilişkisini saptamaktır.

Çalışmamızda Finasteride dozunun düşük olması, EGF ölçümleri için rat kiti yerine daha az homoloji gösteren insan kitinin kullanılmış olması, yavru ratlara verilen yemin değiştirilmesi gibi faktörler yapılan diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde etmemize yol açmış olabilir. Bütün bunlara bağlı Finasteride verilen grupta ratların hiçbirinde ektopik testis, inmemiş testis, meme ucu bozukluğu, anogenital mesafede azalma oluşmadı ve yavru ratların doku EGF düzeyleri azaldı ancak diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark oluşmadı. Finasteride verilen grupta, Finasteride'in yara iyileşmesini hızlandırıcı ve inflamasyonu azaltıcı etkilerinden dolayı enflamasyonu diğer gruplardan düşük olarak bulduk. Kontrol grubu gebe ratlarda kan EGF düzeyinin fazla olması Finasteride maruz kalan gebe ratlarda kan EGF düzeyinin azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızla Finasteride'in ürogenital sistemi morfolojik olarak etkilemediğini, kan EGF ve doku EGF düzeylerini anlamlı şekilde düşürmediğini ancak yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olduğunu gösterdik. Bununla birlikte yavru rat gruplarında kan EGF düzeyleri arasında fark olmaması, kan EGF düzeyi ölçümünün bize yol gösterici olmayacağını gösterdi.

6. SONUÇ:

Yaptığımız çalışmanın sonucunda;

- 1- Kontrol grubunda postoperatif 5. günde enflamasyon, postoperatif 21. günden anlamlı olarak fazlaydı.
- 2- Postoperatif 5. gün kontrol grubunda enflamasyon Finasteride verilen gruptan anlamlı olarak fazlaydı.
- 3- Mısır yağı verilen grupta postoperatif 5. günde enflamasyon, postoperatif 21. günden anlamlı olarak fazlaydı.
- 4- Postoperatif 5. gün mısır yağı verilen grupta enflamasyon Finasteride verilen gruptan anlamlı olarak fazlaydı.
- 5- Postoperatif 5. ve 21. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat grupları arasında fibrozis açısından istatistiksel bir fark yoktu.
- 6- Postoperatif 5. ve 21. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat gruplarının doku EGF düzeyleri arasında istatistiksel bir fark yoktu.
- 7- Kontrol grubu gebe ratlarda gebeliğin 21. günündeki kan EGF düzeyi Finasteride verilen gebe grubundan anlamlı olarak fazlaydı.
- 8- Kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen gebe rat gruplarının gebeliklerinin 21. günü alınan kanlarındaki EGF düzeyleri arasında istatistiksel bir fark yoktu.
- 9- Postoperatif 5. ve 21. gün kontrol grubu, mısır yağı verilen grup ve Finasteride verilen yavru rat grubunun kanlarındaki EGF düzeyleri arasında istatistiksel bir fark yoktu.

Çalışmamızda Finasteride dozunun düşük olması, EGF ölçümleri için rat kiti yerine daha az homoloji gösteren insan kitinin kullanılmış olması, yavru ratlara verilen yemin değiştirilmesi gibi faktörler yapılan diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde etmemize yol açmış olabilir.

Bütün bunlara bağlı Finasteride verilen grupta ratların hiçbirinde ektopik testis, inmemiş testis, meme ucu bozukluğu, anogenital mesafede azalma oluşmadı ve yavru ratların doku EGF düzeyleri azaldı ancak diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark oluşmadı. Finasteride verilen grupta, Finasteride'in yara iyileşmesini hızlandırıcı ve inflamasyonu azaltıcı etkilerinden dolayı enflamasyonu diğer gruplardan düşük olarak bulduk. Kontrol grubu gebe ratlarda kan EGF düzeyinin fazla olması Finasteride maruz kalan gebe ratlarda kan EGF

düzeinin azaldığını göstermektedir. Ancak yavru rat gruplarında kan EGF düzeyleri arasında fark olmaması, kan EGF düzeyi ölçümünün bize yol gösterici olmayacağını gösterdi. Önerimiz; Finasteride ile ilgili çalışma yapılacaksa efektif sonuçlar elde edebilmek için yüksek dozda Finasteride kullanılmasının gerektiğidir.

Sonuçlarımızın diğer çalışmalardan farklı olması nedeniyle yapılacak olan yeni çalışmalar soru işaretlerinin giderilmesini sağlayacaktır.

7. ÖZET:

Gebe Ratlarda 5-alfa Redüktaz İnhibitörü(Dilaprost; Biofarma) Kullanımının, Doğan Erkek Yavrularda Androjen Bağımlı Genital Organlarda Oluşturduğu Değişikliklerin Makroskopik Olarak İncelenmesi ve Oluşturulan Hipospadias Modelinde Kan ve Üretral Dokudaki Epidermal Growth Faktör(EGF) Düzeyinin Yara İyileşmesi Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması

Hipospadias üretral meanın normale göre ektopik olarak penisin ventral yüzünde ve proksimalde lokalize olduğu bir anomalidir. Tedavisi cerrahidir. Cerrahinin hedefleri; fonksiyonel ve kozmetik açıdan kabul edilebilir bir penis oluşturmak ve bunu yaparkende mümkün olduğu kadar az komplikasyonla başarmaktır. Postoperatif dönemde en sık görülen komplikasyon üretrokutanöz fistüldür. Biz çalışmamızda hipospadias modeli oluşturarak cerrahi sonrası üretra dokusundaki ve kandaki EGF miktarlarının yara iyileşmesine etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda 40 adet gebe Wistar Albino erişkin dişi rata gebeliklerinin 10-20. günlerinde Finasteride, mısır yağı verildi, bir grup kontrol grubu yapıldı. Gebe ratların gebeliklerinin 21. gününde kanları alınarak EGF düzeylerine bakıldı. Doğan yavru erkek ratlardan her gruptan 18 tane alınarak üretra ventralleri eksize edildi ve kanları alınarak, hem üretrada hem de kanda EGF düzeyleri ölçüldü. Postoperatif yara iyileşmesi enflamasyon ve fibrozis açısından değerlendirildi. Gruplar arası parametrelerin değerlendirilmesi için Mann-Whitney U tek yönlü varyans analizi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Sonuçta ; gebe ratlara Finasteride verilmesiyle yavrularda ürogenital sistemde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. 54 erkek yavru rattan hiçbirinde ektopik testis, inmemiş testis, meme ucu bozukluğu, anogenital mesafede azalma oluşmadı. Yavru ratların üretralarında EGF düzeyi anlamlı olarak değişmedi ($p > 0.05$). Postoperatif olarak dokudaki EGF den bağımsız yara iyileşmesinde (enflamasyon, fibrozis) anlamlı farklılıklar saptanmadı. Kontrol grubundaki gebe ratların kan EGF düzeyi, Finasteride verilen gebe ratlardakinden anlamlı olarak fazlaydı ($P < 0.05$). Sonuç olarak bizim çalışmamızda Finasteride'e maruz kalmış yavru ratların dokularındaki EGF düzeyinde anlamlı farklılıklar olmaması ve Finasteride'in yara iyileşmesi üzerine olan hızlandırıcı ve inflamasyonu azaltıcı etkilerinden dolayı yavru ratlar arasında yara iyileşmesi açısından anlamlı farklılıklar saptamadık. Çalışmamızla Finasteride'in ürogenital sistemi morfolojik olarak etkilemediğini, kan EGF ve

doku EGF düzeylerini anlamlı şekilde düşürmediğini ancak yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olduğunu gösterdik. Yavru rat gruplarında kan EGF düzeyleri arasında fark olmaması, kan EGF düzeyi ölçümünün bize yol gösterici olmayacağını gösterdi.

Anahtar Kelimeler; Hipospadias, Finasteride, EGF, yara iyileşmesi

Yeşim Aksu Serbest, Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Aydın

8. SUMMARY:

Macroscopic Investigation of The Changes In Androgen-Dependent Genital Organs of Male Rat Offspring Caused by Administration of 5-Alpha Reductase Inhibitor (Dilaprost; Biopharma) To Pregnant Rats and The Effect of the Epidermal Growth Factor (EGF) Level Within The Blood and Urethral Tissue In a Hypospadias Model

Hypospadias is an anomaly where the external urethral meatus is localized ectopically on the ventral side and proximal part of the penis. Its treatment is surgical. The aims of the surgery are to create a functional and cosmetically acceptable penis and to succeed this with least complications. The most common complication seen during postoperative period is urethrocutaneous fistula. In this study, we created a model of hypospadias and investigated the effects of postoperative EGF levels within blood and urethral tissue on wound healing.

In our study, we administered finasteride and corn oil to 40 pregnant adult Wistar Albino rats on 10th-20th days of pregnancy. One group was reserved for control group. Blood samples were taken from rats on 21st day of pregnancy and EGF levels were measured. Eighteen male rat offsprings were taken from each group and ventral parts of their urethras were excised. Blood samples were taken and EGF levels were measured in both urethra and blood samples. Postoperative wound healing was evaluated regarding inflammation and fibrosis. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis one-way analysis of variance tests were used in order to evaluate intergroup variables. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Eventually, after administration of finasteride to pregnant rats, no significant changes were detected in the urogenital systems of their offspring. None of the 54 male offspring developed ectopic testis, undescended testis, nipple abnormalities and decrease in anogenital distance. EGF levels within the urethras of rat offspring did not change significantly ($p > 0.05$). Postoperatively, wound healing independent of tissue EGF (inflammation, fibrosis) did not differ significantly. Blood EGF levels of pregnant rats in control group were significantly higher than that of finasteride administered pregnant rats ($p < 0.05$). In conclusion, in our study, we didn't detect any significant differences in terms of wound healing; because there weren't any significant differences in tissues of rat offspring exposed to finasteride and finasteride has accelerating and inflammation-reducing effect on wound healing. We demonstrated that finasteride does not affect the urogenital system morphologically and does not decrease the blood and tissue EGF levels. However, it

accelerates the wound healing process. The presence of no significant difference between rat offspring groups regarding showed that blood EGF level measurements could not guide us.

Key words: hypospadias, finasteride, EGF, wound healing

Yeşim Aksu Serbest, Adnan Menderes University, Department of Pediatric Surgery, Aydın

9. KAYNAKLAR:

1. Leung AK, Robson WL. Hypospadias: an update. *Asian J Androl.* 2007 Jan; 9(1): 16-22
2. Can Başaklar. Hipospadias. Akgür F, Avanoğlu A (ed.ler). *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. II. Cilt. Birinci Baskı.* Ankara: Özkan matbaacılık, 2006: 1571-1659
3. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol.* 1994 Feb; 151(2): 464-5.
4. Barry Belman, MD, MS; Lowell R. King, MD; Stephen A. Kramer, MD. *Clinical Pediatric Urology. Fourth Edition; Chapter 32, Hypospadias and chordee.* 1061-1092.
5. Yazici M, Copcu E, Etensel B, Culhaci N, Balkaya M, Ozkisacik S, Gürsoy H. Comparison of double vertical incision with various tubularization techniques and its clinical application. *Urol Int.* 2003; 71(3): 299-305.
6. Baskin LS, Ebbers MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg.* 2006 Mar; 41(3): 463-72.
7. Manzoni G, Bracka A, Palminteri E, Marrocco G. Hypospadias surgery: when, what and by whom? *BJU Int.* 2004 Nov; 94(8): 1188-95.
8. Kolon TF, Gonzales ET Jr. The dorsal inlay graft for hypospadias repair. *J Urol.* 2000 Jun; 163(6): 1941-3.
9. Baran CN, Tiftikcioglu YO, Ozdemir R, Baran NK. What is new in the treatment of hypospadias? *Plast Reconstr Surg.* 2004 Sep 1; 114(3): 743-52.
10. Wilcox D, Snodgrass W. Long-term outcome following hypospadias repair. *World J Urol.* 2006 Aug; 24(3): 240-3. Epub 2006 Mar 8.
11. Morera A, Valmalle A, Asensio M, Durand P. A study of risk factors for hypospadias in the Rhone-Alpes region (France). *Journal of Ped Urology.* 2006; 2: 169-177.
12. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeney LA, de Gier RP, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr.* 2007 Jul; 166(7): 671-8. Epub 2006 Nov 14.
13. Silver RI. What is the etiology of hypospadias? A review of recent research. *Del Med J.* 2000 Aug; 72(8): 343-7.
14. Snyder CL, Evangelidis A, Hansen G, St Peter SD, Ostlie DJ, Gatti JM, Gittes GK, Sharp RJ, Murphy JP. Management of complications after hypospadias repair. *Urology.* 2005 Apr; 65(4): 782-5.
15. el-Galley RE, Smith E, Cohen C, Petros JA, Woodard J, Galloway NT. Epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor in hypospadias. *Br J Urol.* 1997 Jan; 79(1): 116-9.

16. Gupta C, Jaumotte J. Epidermal growth factor binding in the developing male reproductive duct and its regulation by testosterone. *Endocrinology*. 1993 Oct; 133(4): 1778-82.
17. Gupta C, Siegel S, Ellis D. The role of EGF in testosterone-induced reproductive tract differentiation. *Dev Biol*. 1991 Jul; 146(1): 106-16.
18. Kassab M, Abd-Elmaksoud A, Ali MA. Localization of the epidermal growth factor (EGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in the bovine testis. *J Mol Histol*. 2007 Jun; 38(3): 207-14. Epub 2007 May 11.
19. Zieske JD, Takahashi H, Hutcheon AE, Dalbone AC. Activation of epidermal growth factor receptor during corneal epithelial migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 May; 41(6): 1346-55.
20. Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW, Ross R. Effects of growth factors in vivo. I. Cell ingrowth into porous subcutaneous chambers. *Am J Pathol*. 1987 Dec; 129(3): 601-13.
21. Carpenter G, Cohen S. Epidermal Growth Factor: Minireview. *The J. Of Biol. Chemistry*. 1990 May; 265(14): 7709-7712.
22. Rittmaster RS, Antonian L, New MI, Stoner E. Effect of finasteride on adrenal steroidogenesis in men. *J Androl*. 1994 Jul-Aug; 15(4): 298-301.
23. Murat Dayanç. Hipospadias. Erduran D, Peker A (ed.ler). *Güncel Çocuk Ürolojisi*. Birinci Baskı. Ankara 2004: 295-321
24. Snodgrass WT. Tubularized incised plate hypospadias repair: indications, technique, and complications. *Urology*. 1999 Jul; 54(1): 6-11.
25. Borer JG, Bauer SB, Peters CA, Diamond DA, Atala A, Cilento BG Jr, Retik AB. Tubularized incised plate urethroplasty: expanded use in primary and repeat surgery for hypospadias. *J Urol*. 2001 Feb; 165(2): 581-5.
26. Erol A, Baskin LS, Li YW, Liu WH. Anatomical studies of the urethral plate: why preservation of the urethral plate is important in hypospadias repair. *BJU Int*. 2000 Apr; 85(6): 728-34.
27. Cheng EY, Vemulapalli SN, Kropp BP, Pope JC 4th, Furness PD 3rd, Kaplan WE, Smith DP. Snodgrass hypospadias repair with vascularized dartos flap: the perfect repair for virgin cases of hypospadias? *J Urol*. 2002 Oct; 168(4 Pt 2): 1723-6; discussion 1726.
28. Douglas E. Kelly, Ph.D., Richard . Wood, Ph.D., Allen C. Enders, Ph.D. *Microscopic Anatomy*. Chapter 19, 687-722.

29. Stephen S. Stenberg, M.D. Histology for Pathologists. Barreta J, Caballero C. (eds). Lippincott-Raven, 2. Baski. Chapter 44. 1997; 1039-1050
30. Yucel S, Baskin LS. Identification of communicating branches among the dorsal, perineal and cavernous nerves of the penis. *J Urol.* 2003 Jul; 170(1): 153-8.
31. Van der Putte SC. Hypospadias and associated penile anomalies: a histopathological study and a reconstruction of the pathogenesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007; 60(1): 48-60. Epub 2006 Sep 7.
32. Thomas DF. Hypospadiology: science and surgery. *BJU Int.* 2004 Mar; 93(4): 470-3.
33. Silver RI. Endocrine abnormalities in boys with hypospadias. *Adv Exp Med Biol.* 2004; 545: 45-72.
34. Belman AB. Hypospadias update. *Urology.* 1997 Feb; 49(2): 166-72.
35. Gearhart JP, Linhard HR, Berkovitz GD, Jeffs RD, Brown TR. Androgen receptor levels and 5 alpha-reductase activities in preputial skin and chordee tissue of boys with isolated hypospadias. *J Urol.* 1988 Nov; 140(5 Pt 2): 1243-6.
36. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J Med Genet.* 1990 Sep; 27(9): 559-63.
37. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect.* 2001 Nov; 109(11): 1175-83.
38. Pedram A, Razandi M, Aitkenhead M, Hughes CC, Levin ER. Integration of the non-genomic and genomic actions of estrogen. Membrane-initiated signaling by steroid to transcription and cell biology. *J Biol Chem.* 2002 Dec 27; 277(52): 50768-75. Epub 2002 Oct 7.
39. Eberle J, Schweikert U, Marberger H, Bartsch G. Diagnosis and management of patients with posterior hypospadias. *World J Urol.* 1987; 5: 194-200.
40. Bruce M. Carslon. Human Embryology and Developmental Biology. Chapter 16, Urogenital System. 393-427.
41. Khuri FJ, Hardy BE, Churchill BM. Urologic anomalies associated with hypospadias. *Urol Clin North Am.* 1981 Oct; 8(3): 565-71.
42. Cerasaro TS, Brock WA, Kaplan GW. Upper urinary tract anomalies associated with congenital hypospadias: is screening necessary? *J Urol.* 1986 Mar; 135(3): 537-8.

43. Eberle J, Uberreiter S, Radmayr C, Janetschek G, Marberger H, Bartsch G. Posterior hypospadias: long-term followup after reconstructive surgery in the male direction. *J Urol*. 1993 Nov; 150(5 Pt 1): 1474-7.
44. Stokowski LA. Hypospadias in the neonate. *Adv Neonatal Care*. 2004 Aug; 4(4): 206-15.
45. Sunay M, Dadali M, Karabulut A, Emir L, Erol D. Our 23-year experience in urethrocutaneous fistulas developing after hypospadias surgery. *Urology*. 2007 Feb; 69(2): 366-8.
46. Marrocco G, Vallasciani S, Fiocca G, Calisti A. Hypospadias surgery: a 10-year review. *Pediatr Surg Int*. 2004 Mar; 20(3): 200-3. Epub 2004 Apr 9.
47. Hansson E, Becker M, Aberg M, Svensson H. Analysis of complications after repair of hypospadias. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2007; 41(3): 120-4.
48. Montelione GT, Wüthrich K, Nice EC, Burgess AW, Scheraga HA. Identification of two anti-parallel beta-sheet conformations in the solution structure of murine epidermal growth factor by proton magnetic resonance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Nov; 83(22): 8594-8.
49. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. 1: *Prog Retin Eye Res*. 2000 Jan; 19(1): 113-29.
50. Brown GL, Curtsinger LJ, White M, Mitchell RO, Pietsch J, Nordquist R, Schultz GS. Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF-beta. *Ann Surg*. 1988 Dec; 208(6): 788-94.
51. Kasselberg AG, Orth DN, Gray ME, Stahlman MT. Immunocytochemical localization of human epidermal growth factor/urogastrone in several human tissues. *J Histochem Cytochem*. 1985 Apr; 33(4): 315-22.
52. Levine E, Cupp AS, Miyashiro L, Skinner MK. Role of transforming growth factor-alpha and the epidermal growth factor receptor in embryonic rat testis development. *Biol Reprod*. 2000 Mar; 62(3): 477-90.
53. Cupp AS, Skinner MK. Expression, action, and regulation of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor during embryonic and perinatal rat testis development. *J Androl*. 2001 Nov-Dec; 22(6): 1019-29.
54. Tsutsumi O, Kurachi H, Oka T. A physiological role of epidermal growth factor in male reproductive function. *Science*. 1986 Aug 29; 233(4767): 975-7.

55. Kurokawa S, Kojima Y, Mizuno K, Nakane A, Hayashi Y, Kohri K. Effect of epidermal growth factor on spermatogenesis in the cryptorchid rat. *J Urol*. 2005 Dec; 174(6): 2415-9.
56. Blottner S, Schön J, Jewgenow K. Seasonally activated spermatogenesis is correlated with increased testicular production of testosterone and epidermal growth factor in mink (*Mustela vison*). *1: Theriogenology*. 2006 Oct; 66(6-7): 1593-8. Epub 2006 Feb 14.
57. Haneji T, Koide SS, Tajima Y, Nishimune Y. Differential effects of epidermal growth factor on the differentiation of type A spermatogonia in adult mouse cryptorchid testes in vitro. *J Endocrinol*. 1991 Mar; 128(3): 383-8.
58. J. Jirasek, J. Raboch and J. Uher. The relationship between the development of gonads and external genitals in human fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1968; 101: 830.
59. F.J. Hinman, Penis and male urethra. In: F.J. Hinman, Editor, *Atlas of urosurgical anatomy*. WB Saunders, Philadelphia 1993; 418–470.
60. Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ, Husmann DA. Alterations in maternal epidermal growth factor (EGF) effect testicular descent and epididymal development. *Urology*. 1994 Mar; 43(3): 375-8.
61. Wilson SE, He YG, Lloyd SA. EGF, EGF receptor, basic FGF, TGF beta-1, and IL-1 alpha mRNA in human corneal epithelial cells and stromal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Apr; 33(5): 1756-65.
62. Goodsell DS. The molecular perspective: epidermal growth factor. *Oncologist*. 2003; 8(5): 496-7.
63. Bowman CJ, Barlow NJ, Turner KJ, Wallace DG, Foster PM. Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. *Toxicol Sci*. 2003 Aug; 74(2): 393-406. Epub 2003 May 28.
64. Carlin JR, Christofalo P, Arison BH, Ellsworth RE, Rosegay A, Miller RR, Chiu SH, VandenHeuvel WJ. Disposition and metabolism of finasteride in dogs. *Drug Metab Dispos*. 1997 Jan; 25(1): 100-9.
65. Pole M, Koren G. Finasteride. Does it affect spermatogenesis and pregnancy? *Can Fam Physician*. 2001 Dec; 47: 2469-70.
66. Imperato-McGinley J, Sanchez RS, Spencer JR, Yee B, Vaughan ED. Comparison of the effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies. *Endocrinology*. 1992 Sep; 131(3): 1149-56.

67. Prahallada S, Tarantal AF, Harris GS, Ellsworth KP, Clarke AP, Skiles GL, MacKenzie KI, Kruk LF, Ablin DS, Cukierski MA, Peter CP, vanZwieten MJ, Hendrickx AG. Effects of finasteride, a type 2 5-alpha reductase inhibitor, on fetal development in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Teratology*. 1997 Feb; 55(2): 119-31.
68. Makridakis N, Reichardt JK. Pharmacogenetic analysis of human steroid 5 alpha reductase type II: comparison of finasteride and dutasteride. *J Mol Endocrinol*. 2005 Jun; 34(3): 617-23.
69. Oğuz Kayaalp. Androjenler, anabolik steroidler ve antiandrojenik ilaçlar. 81. konu. *Tıbbi Farmakoloji*. 11. Baskı. 1151-1163.
70. Anderson CA, Clark RL. External genitalia of the rat: normal development and the histogenesis of 5 alpha-reductase inhibitor-induced abnormalities. *Teratology*. 1990 Nov; 42(5): 483-96.
71. Clark RL, Anderson CA, Prahallada S, Robertson RT, Lochry EA, Leonard YM, Stevens JL, Hoberman AM. Critical developmental periods for effects on male rat genitalia induced by finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993 Mar; 119(1): 34-40.
72. Kim KS, Liu W, Cunha GR, Russell DW, Huang H, Shapiro E, Baskin LS. Expression of the androgen receptor and 5 alpha-reductase type 2 in the developing human fetal penis and urethra. *Cell Tissue Res*. 2002 Feb; 307(2): 145-53. Epub 2001 Nov 27.
73. Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath; Abul K. Abbas, MBBS; Nelson Fausto, MD. Robbins and Cotran, *Pathologic Basis of Diseases*(Chapter 3), 87-118
74. Dubay DA, Franz MG. Acute wound healing: the biology of acute wound failure. *Surg Clin North Am*. 2003 Jun; 83(3): 463-81.
75. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg Clin North Am*. 2003 Jun; 83(3): 483-507.
76. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am*. 1997 Jun; 77(3): 509-28.
77. Beezhold DH, Personius C. Fibronectin fragments stimulate tumor necrosis factor secretion by human monocytes. *J Leukoc Biol*. 1992 Jan; 51(1): 59-64.
78. Heppleston AG, Styles JA. Activity of a macrophage factor in collagen formation by silica. *Nature*. 1967 Apr 29; 214(5087): 521-2.

79. Murphy G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1995 Oct; 266: 55-60.
80. Hunt TK, Knighton Dr, Goodson WN. Yara iyileşmesi. Akgül H (Çeviri Editörü), Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Kitabevi, Ankara 1985, 125–138.
81. Sayek _: Temel Cerrahi. İkinci Baskı. Günes Kitabevi. Ankara, 1996, 266–276.
82. Robbins. Yara İyileşmesi. Kumar, Cotran (eds). Temel Patoloji. Yedinci Baskı. ???
83. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol.* 1994 Apr; 130(4): 489-93.
84. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg.* 2001 Feb; 38(2): 72-140.
85. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol.* 1994 Jan-Mar; 12(1): 157-69.
86. Snodgrass W, Koyle M, Manzoni G, Hurwitz R, Caldamone A, Ehrlich R. Tubularized incised plate hypospadias repair for proximal hypospadias. *J Urol.* 1998 Jun; 159(6): 2129-31
87. Hafez AT, Herz D, Bağli D, Smith CR, McLorie G, Khoury AE. Healing of unstented tubularized incised plate urethroplasty: an experimental study in a rabbit model. *BJU Int.* 2003 Jan; 91(1): 84-8
88. Bhatnagar V, Lal R, Agarwala S, Mitra DK. Bladder-neck repair in urinary bladder exstrophy. *Pediatr Surg Int.* 1999; 15(3-4): 290-3.
89. Gearhart JP, Leonard MP, Burgers JK, Jeffs RD. The Cantwell-Ransley technique for repair of epispadias. *J Urol.* 1992 Sep; 148(3): 851-4.
90. Baskin LS, Erol A, Li YW, Cunha GR. Anatomical studies of hypospadias. *J Urol.* 1998 Sep; 160(3 Pt 2): 1108-15; discussion 1137.
91. Snodgrass W, Patterson K, Plaire JC, Grady R, Mitchell ME. Histology of the urethral plate: implications for hypospadias repair. *J Urol.* 2000 Sep; 164(3 Pt 2): 988-9; discussion 989-90.
92. Bleustein CB, Esposito MP, Soslow RA, Felsen D, Poppas DP. Mechanism of healing following the Snodgrass repair. *J Urol.* 2001 Jan; 165(1): 277-9.
93. Genç A, Taneli C, Günşar C, Türkdoğan P, Yilmaz O, Arslan OA, Mir E. Histopathological evaluation of the urethra after the Snodgrass operation: an experimental study in rabbits. *BJU Int.* 2002 Dec; 90(9): 950-2.

94. Lopes JF, Schned A, Ellsworth PI, Cendron M. Histological analysis of urethral healing after tubularized incised plate urethroplasty. *J Urol.* 2001 Sep; 166(3): 1014-7.
95. Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemost.* 2003 Dec;90(6):978-85.
96. Gilliver SC, Ashworth JJ, Mills SJ, Hardman MJ, Ashcroft GS. Androgens modulate the inflammatory response during acute wound healing. *J Cell Sci.* 2006 Feb 15;119(Pt 4):722-32. Epub 2006 Jan 31.
97. Monti S, Sciarra F, Adamo MV, Toscano V, Trotta MC, Martini C, Lanzara S, Silverio FD. Prevalent decrease of the EGF content in the periurethral zone of BPH tissue induced by treatment with finasteride or flutamide. *J Androl.* 1997 Sep-Oct;18(5):488-94.