

토끼 후두 내 삽입한 풍선도관에 대한 단기 조직 반응

인제대학교 의과대학 상계백병원 이비인후과학교실,¹ 흉부외과학교실²

유영삼¹ · 최 찬¹ · 김동원²

= Abstract =

Soft Tissue Response of Rabbit Larynx to Implanted Foley Catheter for Short Duration

Young Sam Yoo, MD¹, Chan Choi, MD¹ and Dong Won Kim, MD²

¹Departments of Otolaryngology Head and Neck Surgery; ²Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

Objectives : This study was aimed to investigate soft tissue reaction such as inflammation, immune reaction of rabbit larynx to implanted foley catheter. **Methods :** After 8 rabbits were anesthetized, their thyroid cartilage and trachea were exposed through a skin incision and a 6 French foley catheter was inserted into the thyroid cartilage via cricothyroid membrane and ballooned with normal saline (0.1 mL). The other end of catheters were ligated and cut. The wound was closed keeping catheter under the skin. Two rabbits were used as normal control. Larynges were removed for pathologic examination at 4weeks and 8 weeks of the study respectively. **Results :** Ten rabbits were euthanized for gross and pathologic examination (5 rabbits after 4 weeks and 5 rabbits after 8 weeks). All rabbits survived the study periods and inflammations or foreign body reactions were minimally found on pathologic examinations. **Conclusions :** Foley catheter could be useful and safe material for vocal fold medialization in rabbit models.

KEY WORDS : Rabbit · Larynx · Medialization laryngoplasty · Foley catheter.

서 론

성대 마비는 다양한 원인으로 발생한다. 주 증상인 애성과 오연을 치료하기 위해 성대를 내전시키는 시술을 많이 한다. 시술 방법의 하나로 성대주입술이 있는데 여러 물질이 사용되고 있다. 다른 방법으로 제 1형 갑상성형술은 갑상연골의 창을 통하여 보형물을 삽입하여 마비된 성대를 내전된 상태로 고정시키는 술식으로 현재까지 가장 보편적으로 시행되고 있다.¹⁾

내전에 사용되는 이상적인 보형물은 다루기가 쉽고 마비된 성대를 원하는 만큼 정확하게 내전시킬 수 있어야 하며 성대의 점막 운동을 보전시켜야 한다.

논문접수일 : 2010년 10월 27일
심사완료일 : 2011년 3월 15일
책임저자 : 유영삼, 139-707 서울 노원구 상계7동 761-1
인제대학교 의과대학 상계백병원 이비인후과학교실
전화 : (02) 950-1104 · 전송 : (02) 935-6220
E-mail : entyoo@empal.com

또한 수술 후 세밀한 조정이 쉽고 면역반응이나 거부반응이 없어서 생체 적합성이 뛰어나야 하며 일단 고정되면 시간이 지나도 이동이나 탈출이 없어야 한다.²⁾ 현재까지 테플론, silastic block, 자가연골, polytetrafluoroethylene(Gore-Tex), Gelfoam, 우형 콜라겐, 자가지방 및 titanium 등 다양한 재료가 소개되고 있으나 모든 조건을 만족시킬 수 있는 보형물은 아직 없다.^{3,4)} 앞서 언급한 재료를 이용하여 시술하면 다시 시술하지 않는 한 성대의 내전 정도를 조절할 수 없고 삽입한 물질의 제거가 어려운 경우도 있다. 최근 개발된 Calcium hydroxyapatite(CaHA)는 Ca₅(PO₄)₃(OH) hexagonal crystal mineral로서 의료계에서는 이소골의 재건, 갑상기관연골 재건, 하악골의 재건, 인공 고관절, 안구 인공 대체물, 치과용 나사 등에서 사용되고 있는데 생체적합성이 뛰어난 무기질로 알려져 있다. Cummings 등이 prefabricated hydroxylapatite를 제1형 갑상성형술의 보형물로 개발한 후, 성대마비 치료에 사용되고 있다.^{5,6)}

저자는 성대내전 시술 전후에 성대의 내전 정도를 조절할 수 있는 방법을 찾던 중 풍선도관이 비뇨기과, 심장 내과, 신

경외과 등 여러 분야의 시술에 사용되고 풍선 도관의 풍선 주입량을 조절하는 기능이 활용되고 있음에 주목하였고⁷⁾ 기존 연구에서 인간의 사체에서 얻은 후두에서 풍선도관으로 성대의 내전이 가능함을 확인한 바 있다.⁸⁾ 이에 동물 실험에서 실리콘 재질의 풍선도관을 이용하여 안전성, 조직적합성 등을 살펴 보고자 8주간의 단기 연구를 시행하였다.

연구재료 및 방법

1. 대상 및 재료

실험 동물은 암컷 뉴질랜드 흰 토끼로 총 10마리이고 체중이 약 2,500 gm 정도였으며 모두 건강하였다. 이식물로 6 Fr 크기의 Foley catheter(세운메디칼, 한국)를 사용하였다. 10마리 중 2마리는 정상 대조군으로 아무 처치 없이 사육했다. 10마리 중 총 8마리를 실험군으로 사용하였다. 4마리는 4주 차 실험군, 다른 4마리는 8주 차 실험군, 나머지 2마리는 각 주수에 해당하는 대조군으로 사용하였다.

2. 실험방법

흰 토끼의 다리 근육에 동물용 마취제인 Ketamine chloride(유한, 서울, 한국, 1~3 µL/mL) 100 mg(2 mL)를 근주하여 마취를 하였다. 토끼를 양와위로 눕힌 자세에서 목을 신전시켜 후두부 노출을 용이하게 하였다. 털을 깎고 75% 알코올로 피부소독을 한 후 3 cm 정도 절개하고 갑상연골을 확인 후 피하조직들을 박리하여 갑상연골의 상연으로부터 2~3번째 기관륵까지 노출시켰다. 갑상연골과 운상 연골 사이를 조심스럽게 박리한 후 갑상연골 내측으로 기도가 노출되지 않도록 풍선도관을 1 cm 정도 삽입한 후 풍선 내로 증류수 약

0.1 mL를 주입하였다(Fig. 1). 도관의 고정을 확인 후 중간 부위를 절찰하고 도관의 나머지 부분을 제거하였다. 도관은 피하조직에 매몰 후 피부봉합을 실시하였다. 수술 직 후부터 3일간 동물용 항생제인 Amoxycillin 0.5 mg을 근주 하였으며 4주, 8주째 각각 5마리씩 안락사 시켜 토끼의 후두 부위를 적출하였고 육안 관찰 후 병리 조직검사를 시행하였다.

병리 조직은 도관 삽입 위치를 중심으로 다음의 6가지 변수를 기준으로 검사를 하였는데, 섬유성 피막형성, histiocyte, foreign body giant cell, eosinophil, neutrophil, lymphoplasmacyte의 침윤 정도를 평가 기준으로 삼았고 반정량적인 방법으로 등급을 매겼다(Table 1).⁹⁾

결 과

전체 실험 기간 중 토끼의 건강 상태는 정상이었고 육안상 이상 소견은 관찰되지 않았다. 4주군 4마리 중 2마리의 후두에서 기관 내로 도관이 뚫고 들어와 있는 것이 관찰되었지만 동물들은 실험을 마치는 4주까지 정상적으로 잘 생존하였고 8주군 4마리도 모두 생존하였다.

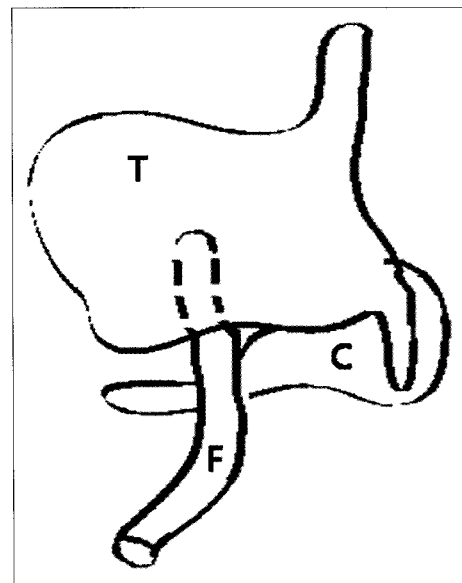


Fig. 1. Insertion of foley catheter through cricothyroid space. T : thyroid cartilage, C : cricoid, F : foley catheter.

Table 1. Semiquantitative classification of histopathologic findings

Grading	Findings
0	No findings, no infiltration, no capsule formation
1	Slight
2	Slight to moderate
3	Moderate
4	Moderate to severe
5	Severe changes

Table 2. Histologic findings of rabbit larynges

	Peri-tubal fibrous capsule	Chronic inflammation				Foreign body giant cell	Other
		Histiocytes	Neutrophil	Eosinophil	Lymphoplasma cells		
4 weeks	Control						
	Rabbit-1	(-)				(+)	
	Rabbit-2	(+)		1+			
8 weeks	Control						
	Rabbit-3	(+)	1+				
	Rabbit-4	(+)	2+		1+	(+)	Foam cell (+)

튜브가 갑상연골 내측으로 정확히 삽입된 4주군 2마리와 8주군 2마리에서는 적출 후두에서 성대의 내전을 확인할 수 있었으며 토끼를 사육하는 동안에 도관의 위치 확인을 위한 내시경은 시행하지 않았다.

대조군 토끼의 후두는 염증 소견 없이 정상이었다(Table

2, Fig. 2).

4주군 토끼 4마리 중 2 마리에서 풍선도관이 기도 내로 노출된 2마리는 실험군에서 제외하였다. 나머지 2마리는 풍선도관이 갑상연골과 진성대 사이의 공간에 위치해 있었다. 풍선도관이 갑상연골과 진성대 사이에 거치된 2마리의 병리 조

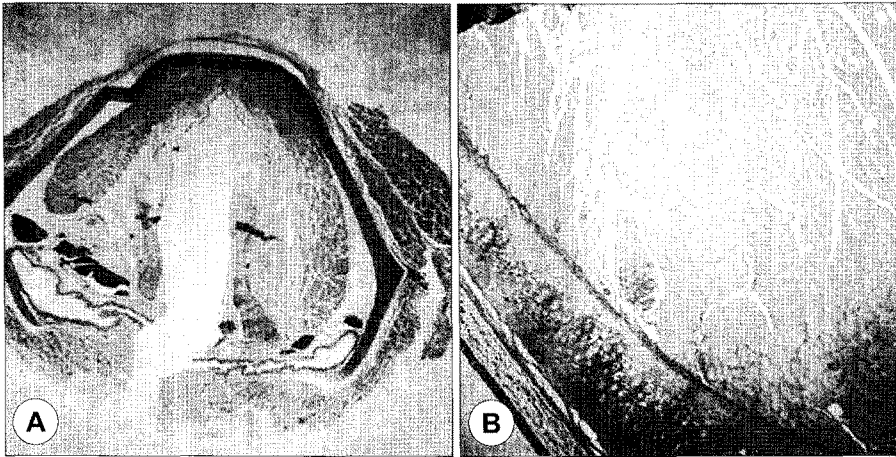


Fig. 2. Normal Vocal cord of control group at 8 weeks. A : Normal, H&E, $\times 10$. B : Normal, H&E, $\times 100$.

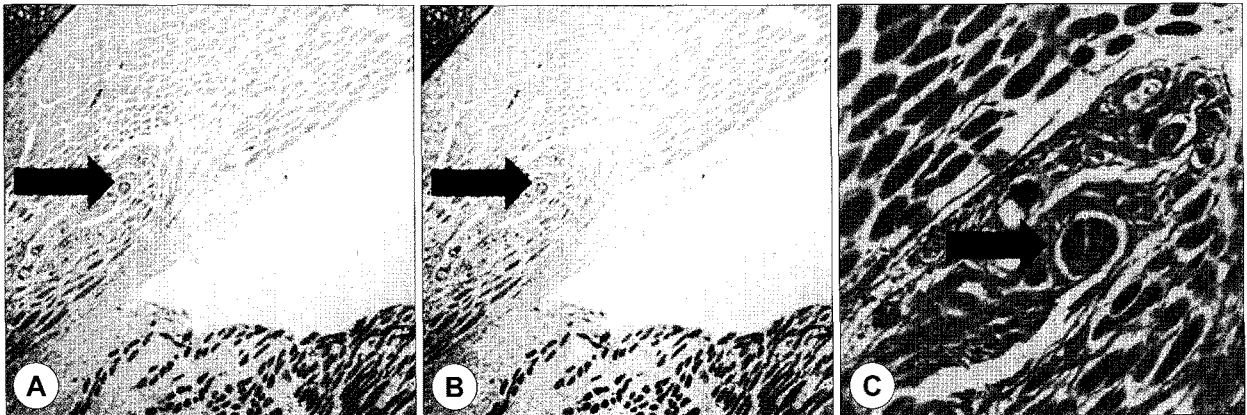


Fig. 3. Rabbit larynx at 4 weeks. A : Defect remained after catheter retention without capsule formation, arrow, H&E, $\times 10$. B : Giant cell in vocalis muscle, arrow, H&E $\times 100$. C : Giant cell in vocalis muscle, arrow, H&E $\times 400$.

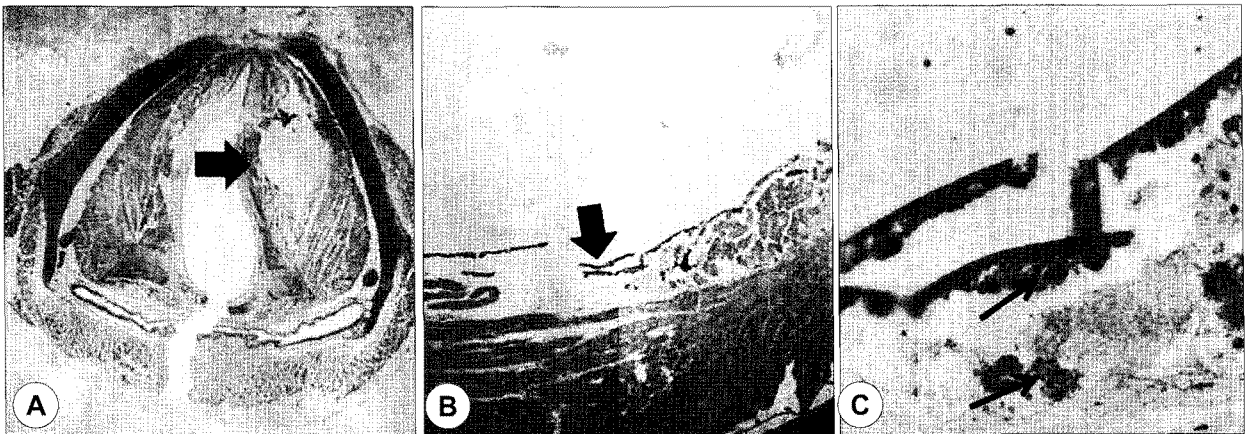


Fig. 4. Rabbit larynx at 4 weeks. A : Defect remained after catheter retention with capsule formation, arrow, H&E, $\times 10$. B : Capsule and catheter. white arrow : catheter, black arrow : capsule, H&E, $\times 100$. C : Neutrophils (arrows) are visible under the capsule, H&E, $\times 400$.

직 검사 상 풍선도관이 거치된 부위의 근육 층에 튜브가 삽입된 형태대로 구멍이 유지되었다(Fig. 3, 4).

4주군의 토끼-1은 도관 주위의 만성 염증 반응이 관찰되지 않았고 섬유성 피막 형성도 없었으며 거대세포만 관찰되었다.

4주군의 토끼-2는 도관 주위에 피막이 형성되었고 중성구만 grade 1 정도로 보이는 만성 염증 소견을 보였다(Table 2,

Fig. 3, 4).

8주군 4마리 중 2마리는 풍선도관이 후두와 피부 사이로 편이 되어 후두의 원하는 위치에 없어서 실험군에서 제외하였다.

8주군의 나머지 2마리는 도관이 후두내의 근육과 갑상연골 사이에 위치하였다. 토끼-3은 섬유성 피막 층에서 histiocyte가 관찰되었고 토끼-4는 섬유성 피막에 histiocyte, lymphoplasma cell 그리고 foam cell이 관찰되었다. 염증 정도는

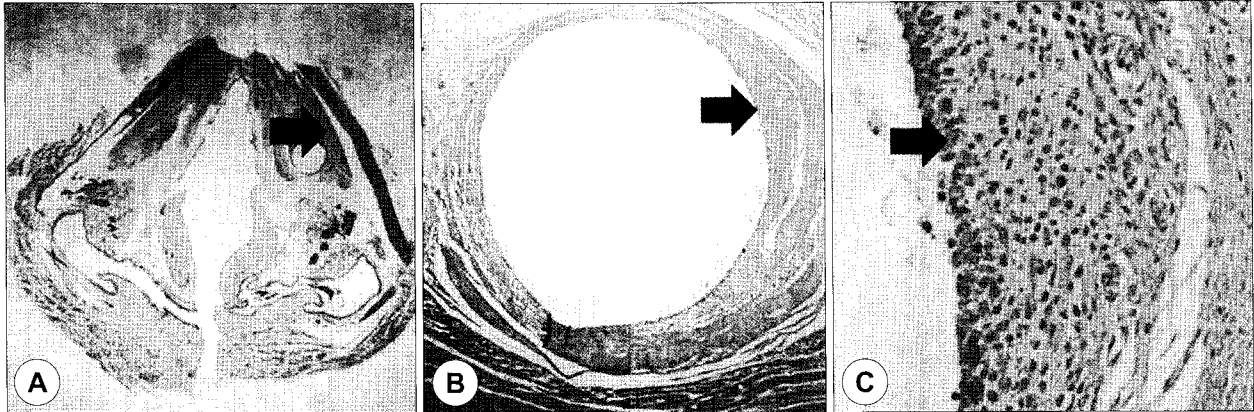


Fig. 5. Rabbit larynx at 8 weeks. A : Defect remained after catheter retention, arrow, H&E, $\times 10$. B : Well-formed capsule, arrow, H&E, $\times 10$. C : Histiocytes are visible around the capsule, arrow, H&E, $\times 400$.

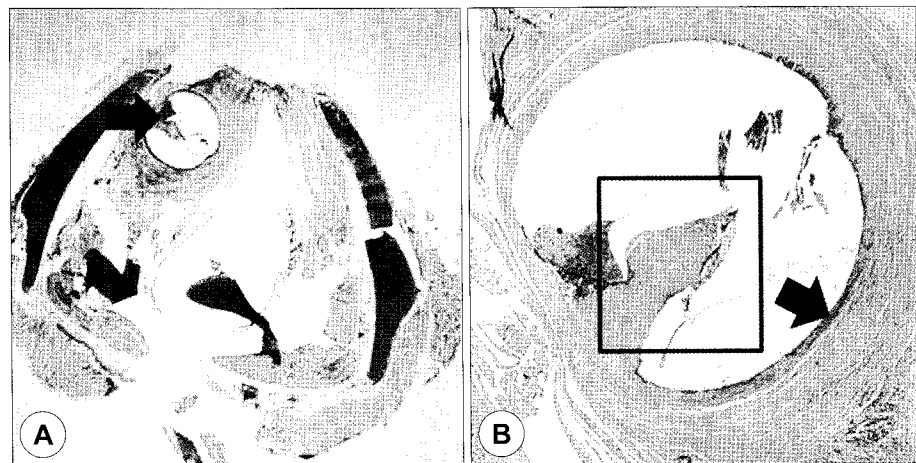


Fig. 6. Rabbit larynx at 8 weeks. A : Defect remained after catheter retention with capsule formation, arrow, H&E, $\times 10$. B : Fibrous capsule is clearly visible, arrow, H&E, $\times 100$. Square in center is enlarged in Fig. 7.

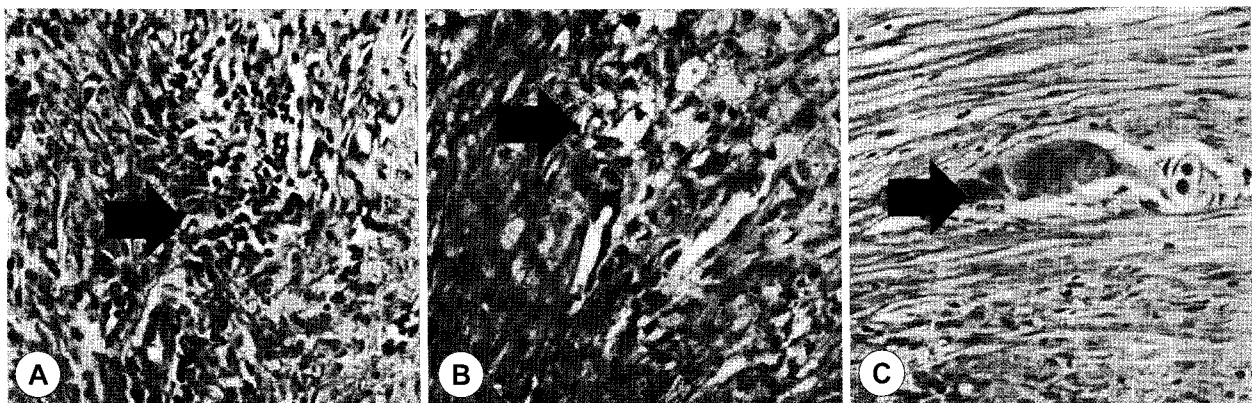


Fig. 7. Rabbit larynx at 8 weeks, enlarged view of square area of Fig. 6. A : Lymphoplasma cells, arrow, H&E, $\times 400$. B : Foam cells, arrow, H&E, $\times 400$. C : Foreign body giant cell, arrow, H&E, $\times 4$.

각각 grade 1, grade-2로 관찰되었다(Table 2, Fig. 5-7).

고 찰

일 측 성대마비 환자의 치료 방법은 흡인의 정도, 건강 상태, 그리고 환자의 삶의 질과 사회적 활동도 등을 고려하여 정한다. 치료법으로는 일정 기간 관찰하며 지켜보는 것부터 음성 치료, 후두골격 수술 및 성대 주입술까지 매우 다양하다.

그 중에서 성대 주입술은 주입하는 물질에 따라 여러 가지 방법이 소개되어 왔다.¹⁰⁻¹²⁾

기존에 주입물로 많이 사용되고 있는 Gelfoam은 1978년 보고 이후 오랫동안 안전하게 사용되어 왔지만 6주에서 8주 사이에 대개 생체 내에서 완전히 흡수되므로 환자의 증상을 응급으로 완화시키는 임시 방편으로 사용되고 있으며 높은 점도로 인해 특별히 고안된 굵은 주사기로 주입하여야 하는 등 시술 전 일련의 전 치치가 필요하다.¹³⁾

우형 콜라겐은 주입 후 5개월 정도 성대에 흡수되지 않고 유지하지만 면역반응의 가능성이 높아 술 전 피부반응 검사를 시행하여야 하며 술 후 면역반응이 생기게 되면 심각한 합병증인 기도 폐쇄까지도 올 수 있으므로 사용 상 제한이 있다.⁴⁾

자가 지방 주입술의 경우는 1991년 보고되었으며 주입술 시행 직전에 지방 흡입술 혹은 복부 절개를 통하여 피하 지방을 채취하여 물기를 빼고 주입기에 넣어 사용되고 있다. 지방은 채취가 용이하고 자기 조직이라는 장점을 지니고 있으나 시술 후 3~6개월 후에 대부분 흡수되어 첫 주입 시 30~50%를 과교정해야 하는 단점이 있다. 과도한 주입으로 술 후 호흡곤란 등의 합병증을 일시적으로 호소할 수도 있다.¹⁴⁾

최근 주목을 받는 CaHA(calcium hydroxylapatite)는 액체 형태의 제재를 성대 내에 주사를 놓거나 상품으로 미리 만들어진 CaHA block을 갑상성형술식으로 삽입하는 방법으로 사용되고 있다. 이 재료들은 이물반응이나 거부 반응 등이 없어 많이 사용되는 재료이다.

풍선도관은 심장내과 심혈관 성형 수술이나 신경외과에서 동맥류 치료에 많이 사용되고 있으며 그 일종인 Foley catheter (도뇨관) 역시 소변의 배설을 목적으로 요관에 거치시키는데 사용되고 있는데 인체에 해가 없으며 가격이 저렴하고 조작이 간편해 많이 사용되고 있다.¹⁵⁾

본 연구에서 풍선 도관을 토끼 후두에 거치 시킨 후 4주 및 8주 후의 조직 변화를 검사하였는데 2개의 실험군에서 사용 가능한 후두는 각각 2개였다. 본 연구가 작은 실험군을 대상으로 한 단기간의 실험이긴 하지만 전체적이 윤곽은 잡을 수 있으리라 생각한다. 전 기간에 걸쳐 풍선도관에 대한 염증 반응이나 면역반응 등은 grade 1~2정도로 미약하였고 도관

주위에 섬유화를 동반한 피막형성이 되었고 기타 심각한 부작용 등은 관찰되지 않았다. 도관이 제 위치를 이탈한 이유는 수술 기술상의 문제와 도관이 토끼 후두에 비하여 큰 점이 원인으로 보인다. 본 연구에서 실험군으로 사용할 수는 없었지만 4주군에서 도관이 기도 내로 빠져 나온 토끼도 4주간 생존하였고 도관이 발견되지 않은 8주군 토끼 2마리는 조직 처리 과정에서 도관이 없어진 것으로 보인다. 실리콘 재질의 안전성은 본 연구에서 언급한 토끼 후두에서 염증반응, 이물 반응을 조직병리학적으로 살펴 본 연구들이 대부분이고 실험 기간도 12개월이 최장 기간이었고 심한 염증 반응이나 이물 반응은 없었고 경미한 반응만 있었다.^{9,16)} 실리콘은 수십 년 전부터 유방 성형 및 비 성형에 많이 사용되어 왔고 최근 유방 성형을 받은 환자에서 피막을 중심으로 임파관 발생에 대한 보고가 있지만 많은 예가 아니라 계속 연구가 필요하다. 또한 실리콘 이식물이 관절염 등의 면역질환을 유발할 수 있다는 논란이 되고 있으나 명백한 증거는 아직 없다.¹⁸⁾ 또한, 척추손상 환자에서 도뇨관을 장기간 거치시 방광 점막의 편평세포 변이(squamous metaplasia)가 발생하는 보고가 있고 이를 줄이고자 도뇨관의 크기를 줄이고 도뇨관을 단기간 거치시키는 방법으로 대안이 제시되고 있다.¹⁹⁾ 후두에 풍선도관을 유지시키는 경우는 아직 치료법으로 확정된 상황이 아니라 장기 혹은 단기 거치를 고려할 수는 없지만 단기 거치 후 제거를 하는 방향으로 잡는다면 성대 점막이나 근육의 조직학적인 변화나 변성을 우려할 필요가 없을 것이다. 단, 실리콘을 이용한 유방성형 후 암 발병에 대한 보고가 나오는 상황이므로 추후 나오는 결과를 살펴야 하지만 현재까지 후두에 삽입한 실리콘으로 인한 발암에 대한 보고는 없다.

또한 풍선도관의 일부가 후두에서 벗어나 기도로 나오는 경우 인체에서는 불편감을 호소하여 풍선도관을 제거를 하게 될 것이므로 방광 내 거치된 도뇨관의 경우처럼 점막 변이를 유발시킬 가능성은 없다고 본다.

저자의 방법은 도관과 풍선의 부피에 의해서 성대내전 효과가 생긴다는 원리를 응용한 것이다. 저자가 사용한 풍선 도관은 생체 내에 장기간 거치시킬 수는 없는 비뇨기관용 도뇨관이지만 신경외과의 동맥류 치료에 사용하는 실리콘 재질의 풍선 도관은 풍선을 이탈시켜 혈관 내에 거치된 상태로 치료하므로 재료를 적절히 선택하면 장기간 거치에도 문제가 없다 하겠다.²⁰⁾ 장시간 거치 시에는 풍선이 새거나 터지는 것을 막을 수 없으므로 장기간 거치 가능한 재료의 개발이 필요하고 아니면 풍선 안에 CaHA같은 물질을 주입한 후 풍선만 제거하여 CaHA만 성대 내에 남도록 하여 수술 효과를 장기간 유지하도록 하는 방법을 강구해야 할 것이다. 풍선 도관

을 일시적으로만 사용한다면 풍선의 재료는 몸에서 녹아 흡수되는 재료이거나 일정 시간 경과 후 제거할 수 있는 장치로 개발해야 할 것이다. CaHA이외에도 기존에 사용하던 물질 중 Gore-tex, 지방 그리고 기타 다른 물질들도 풍선도관과 같이 활용할 수 있는지 연구해 보아야 할 것이다.

또한 일정한 시간만 거치 후 풍선도관을 제거한다 하더라도 피부 밖으로 관을 노출시켰을 때 감염의 가능성이 있으므로 인체에 앞서 동물 모델을 이용한 실험으로 장기간 관찰을 통한 합병증의 유무에 대해서도 살펴보아야 하겠다. 또한 본 연구에서는 노관 내 거치를 목적으로 사용되고 있는 풍선도관을 이용하였지만 특수 목적의 더 작은 풍선 도관의 개발이 필요하다.

향후 갑상성형술에 사용 가능한 풍선도관에 관한 특성을 정리한다면 풍선재료가 영구적으로 가고 생체 적합한 재료로 만들거나 제거가 용이한 설계가 필요하고, 생체 내에서 분해되는 재료도 고려해야 할 것이다. 풍선이 영구적으로 부풀 상태를 유지하는 기술을 개발하거나 풍선 안에 기존에 갑상성형술에 사용하는 물질을 삽입하여 효과를 볼 수 있게 해야 한다. 현재의 기술 수준을 고려한다면 풍선도관을 원하는 위치에 거치시킨 후 풍선의 상태를 조절하여 적당한 음성이 나오는 것을 확인 후 2차로 풍선 도관 내에 영구적으로 유지되는 물질을 주입 후 자리 잡은 다음 풍선 도관을 제거하는 방법을 강구하면 될 것이다.

풍선도관을 이용한 갑상성형술의 예상되는 장점은 첫째로 인체 내에서 면역반응이나 염증반응이 적어 무해하고, 둘째, 시술 후 풍선량(풍선이 부푸는 양)을 조절할 수 있는 장치를 피부밖에 거치시켜 목소리의 조절이 가능하며, 셋째, 제거가 용이하고, 넷째, 성대의 고유 점막에 손상을 주지 않아 점막의 고유진동에 영향을 미치지 않으며, 다섯째, 가격이 저렴하고, 마지막으로 수술적 조작이 간편하다. 특히 풍선량의 조절을 몸 밖에서 할 수 있다는 점은 기존 재료들에 없는 장점이어서 유용한 재료로써 가능성이 있어 보인다.

결 론

풍선도관은 토끼의 후두 내에 삽입되었을 때 거부반응은 없었고 염증반응 등이 미미하여 갑상성형술의 재료로 고려해도 되리라 생각한다.

중심 단어 : 토끼·후두·후두성형술·도노관.

본 논문은 2010년도 인제대학교 학술연구구성비 보조에 의한 것임 (This work was supported by Grant from Inje University, 2010).

REFERENCES

- 1) Isshiki N, Morita H, Okamura H, Hiramoto M. *Thyroplasty as a new phonosurgical technique. Acta Otolaryngol* 1974;78(5-6):451-7.
- 2) Cashman S, Simpson CB, McGuff HS. *Soft tissue response of the rabbit larynx to Gore-Tex implants. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(11):977-82.
- 3) McCulloch TM, Hoffman HT. *Medialization laryngoplasty with expanded polytetrafluoroethylene. Surgical technique and preliminary results. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(5 Pt 1):427-32.
- 4) Takayama E, Ikeda M, Tsuru S, Ogura M, Kitahara S, Inouye T, et al. *Is injectable collagen truly safe? J Laryngol Otol* 1992;106(8): 704-8.
- 5) Rosen CA, Thekdi AA. *Vocal fold augmentation with injectable calcium hydroxylapatite: short-term results. J Voice* 2004;18(3):387-91.
- 6) Chhetri DK, Jahan-Parwar B, Hart SD, Bhuta SM, Berke GS. *Injection laryngoplasty with calcium hydroxylapatite gel implant in an in vivo canine model. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113(4):259-64.
- 7) Kurre W, Berkefeld J. *Materials and techniques for coiling of cerebral aneurysms: how much scientific evidence do we have? Neuro-radiology* 2008;50(11):909-27.
- 8) Yoo YS, Choi C, Kim HJ. *New thyroplasty technique using balloon catheter. J Korean Logo Phon* 2007;18(2):118-21.
- 9) Ustundag E, Boyaci Z, Keskin G, Kaur A, Ozkarakas H. *Soft tissue response of the larynx to silicone, Gore-Tex, and irradiated cartilage implants. Laryngoscope* 2005;115(6):1009-14.
- 10) Tucker HM. *Complications after surgical management of the paralyzed larynx. Laryngoscope* 1983;93(3):295-8.
- 11) McCulloch TM, Hoffman HT, Andrews BT, Karnell MP. *Arytenoid adduction combined with Gore-Tex medialization thyroplasty. Laryngoscope* 2000;110(8):1306-11.
- 12) Gray SD, Bielamowicz SA, Titze IR, Dove H, Ludlow C. *Experimental approaches to vocal fold alteration: introduction to the minithyrotomy. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(1):1-9.
- 13) Schramm VL, May M, Lavorato AS. *Gelfoam paste injection for vocal cord paralysis: temporary rehabilitation of glottic incompetence. Laryngoscope* 1978;88(8 Pt 1):1268-73.
- 14) Mikaelian DO, Lowry LD, Sataloff RT. *Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis. Laryngoscope* 1991;101(5):465-8.
- 15) Mwapatayi BP, Hockings A, Hofmann M, Garbowski M, Sieunarine K. *Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis. J Vasc Surg* 2008; 47(2):461-9.
- 16) Flint PW, Corio RL, Cummings CW. *Comparison of soft tissue response in rabbits following laryngeal implantation with hydroxylapatite, silicone rubber, and Teflon. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(5):399-407.
- 17) Sahoo S, Rosen PP, Feddersen RM, Viswanatha DS, Clark DA, Chadburn A. *Anaplastic large cell lymphoma arising in a silicone breast implant capsule: a case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med* 2003;127(3):e115-8.
- 18) Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. *Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. N Engl J Med* 2000;342(11):781-90.
- 19) Vaidyanathan S, Mansour P, Soni BM, Singh G, Sett P. *The method of bladder drainage in spinal cord injury patients may influence the histological changes in the mucosa of neuropathic bladder - a hypothesis. BMC Urol* 2002;2:5.
- 20) Kaufman SL, Strandberg JD, Barth KH, Gross GS, White RI Jr. *Therapeutic embolization with detachable silicone balloons: long-term effects in swine. Invest Radiol* 1979;14(2):156-61.