

**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLARAK ÜRETRAL HASAR OLUŞTURULAN RATLARDA, YARA  
İYİLEŞMESİ VE FİBROZİS GELİŞİMİ ÜZERİNE VERAPAMIL' İN ETKİSİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR. TAYFUN ŞAHİNKANAT**

**DR. ALİ OSMAN KILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KAHRAMANMARAŞ/2009**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen ve her zaman desteklerini eksik etmeyen hocalarım Doç. Dr. Sefa RESİM'e, Yrd. Doç. Dr. Bülent ALTUNOLUK'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın her aŐamasında sabırla destek olan ve yol gösteren değerli hocam ve tez danıŐmanım Yrd. Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT'a teşekkür ederim.

Yine bu çalışma sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Harun IRALIK'a teşekkür ederim.

Nefroloji rotasyonunda iken tezimi yetiŐtirebilmem konusunda çok yardımcı olan değerli hocalarım Doç. Dr. Ekrem DOĞAN ve Doç. Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU'na teşekkür ederim.

İstatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ali ÇETİNKAYA ile yine tezimin proje aŐamasında yardımcı olan Doç. Dr. Davut ÖZBAĞ hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca çalıŐmalarım ve uzmanlık eğitimim süresi boyunca beraber çalıŐtıđımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü sıkıntımı paylaşan, büyük bir özveriyle bana destek olan aileme teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan eŐim AyŐe Bilge'ye ve varlığıyla hayatımıza renk katan kızım Gökçe Beren'e teşekkür ederim

**Dr. Ali Osman KILIÇ**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ .....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	V
KISALTMA LİSTESİ.....	VI
ÖZET, ANAHTAR KELİMELER.....	VII
ABSTRACT, KEYWORDS .....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Üretranın Embriyolojik Gelişimi .....	3
2.2 Üretranın Anatomisi .....	4
2.2.1 Erkek Üretrası .....	4
2.2.2 Kadın Üretrası .....	6
2.3 Üretra Darlığının Patolojisi .....	7
2.4 Üretra Darlığının Etyolojisi.....	8
2.4.1 Konjenital .....	8
2.4.2 İnflamatuvar .....	9
2.4.3 İskemik.....	9
2.4.4 Travmatik .....	10
2.4.4.1 Künt Perineal Yaralanma .....	10
2.4.4.2 Penetran Üretral Yaralanma .....	10
2.4.4.3 İyatrojenik Üretral Yaralanma .....	10
2.4.4.4 Pelvik Fraktürle Birlikte Üretral Yaralanma .....	10
2.5 Üretra Darlığının Tanısı .....	11
2.5.1 Klinik Tanı .....	11
2.5.2 Radyolojik Tanı.....	11
2.5.3 Endoskopik Tanı .....	13
2.6 Üretra Darlığının Tedavisi .....	13
2.6.1 Cerrahi Onarım.....	13

2.6.1.1	Rejeneratif Prosedürler.....	13
2.6.1.2	Anastomotik Onarımlar.....	14
2.6.1.3	Yerine Koyma Üretroplastisi .....	14
2.6.2	Cerrahi Dışı Onarım .....	15
2.6.2.1	Üretral Dilatasyon .....	15
2.6.2.2	Optik İnternal Üretrotomi.....	16
2.6.2.3	Stent Yerleştirilmesi .....	18
2.7	Çalışmada Kullanılan Etken Maddeler .....	19
2.7.1	Verapamil .....	19
<b>3.</b>	<b>MATERYAL METOD .....</b>	<b>20</b>
3.1	Deney Hayvanları.....	20
3.2	Üretra Hasar Modeli.....	20
3.3	Deney Grupları.....	22
3.4	Kullanılan İlaçlar.....	22
3.5	Histopatolojik Olarak İncelenmesi.....	23
3.6	İstatistik .....	23
<b>4.</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>24</b>
4.1	Histopatolojik Bulgular .....	24
4.8.1	Üretral Dokunun HE (Hemotoksilen-Eozin) ve Mason-Trikrom İle Boyanma Özellikleri .....	24
4.8.2	HE ve Mason-Trikrom İle Boyanan Üretral Dokunun Fibrozis Skorları....	24
4.8.3	HE ve Mason-Trikrom İle Boyanan Üretral Dokunun HYM (Hemosiderin Yüklü Makrofaj) Skorları .....	25
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>32</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ.....</b>	<b>40</b>
	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>41</b>

## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I: Deney gruplarının histopatolojik değerlendirme sonuçları .....	27
Tablo II: Doku kesitlerinin gruplara göre fibrozis açısından histopatolojik analiz sonuçları.....	28
Tablo III: Doku kesitlerinin gruplara göre HYM açısından histopatolojik analiz sonuçları.....	30

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Üretranın Anatomisi.....	5
Şekil 2. Retrograt üretrogram, Üretral striktür (Okla işaretli).....	12
Şekil 3. Optik üretrotomi ekipmanı.....	18
Şekil 4. Optik üretrotom soğuk bıçağı takılmış haliyle.....	18
Şekil 5. Penil cildin deglove edilmesi .....	21
Şekil 6. Deglovasyonun tamamlanması .....	21
Şekil 7. Makasla üretranın kesilmesi.....	21
Şekil 8. Kesi yerinden kateterin çıkmış hali.....	21
Şekil 9. Kesinin saat 6 hizasından sütürasyonu.....	21
Şekil 10. Kesinin sütürasyon sonrası görünümü .....	21
Şekil 11. Normal görünüm (HE, X100) .....	26
Şekil 12. Normal görünüm (Mason-trikrom, X100) .....	26
Şekil 13. Hafif dereceli fibrozis (HE, X100) .....	26
Şekil 14. Hafif dereceli fibrozis (Mason-trikrom, X100).....	26
Şekil 15. Hafif dereceli HYM infiltrasyonu (inflamasyon)(HE, X100) .....	26
Şekil 16. Orta dereceli HYM infiltrasyonu (inflamasyon)(HE, X100).....	26
Şekil 17. Orta dereceli fibrozis (HE, X40).....	26
Şekil 18. Şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu (HE, X100).....	26
Şekil 19. Grupların fibrozis yönünden histopatolojik mean skor±standard sapma değerlerinin grafiksel gösterimi .....	28
Şekil 20. Grupların fibrozis yönünden histopatolojik median skorlarının grafiksel gösterimi.	29
Şekil 21. Grupların HYM yönünden histopatolojik mean skor±standard sapma değerlerinin grafiksel gösterimi.....	30
Şekil 22. Grupların HYM yönünden histopatolojik median skorlarının grafiksel gösterimi... 31	

## KISALTMA LİSTESİ

HE: Hemotoksilen-Eozin

i.ü.: İntraüretral

irrig.: İrrigasyon (irrigation)

HYM: Hemosiderin Yüklü Makrofajlar

i.u.: intraurethral (İntraüretral)

HLM: Hemosiderin Laden Macrophage (Hemosiderin yüklü makrofaj)

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

OİÜ: Optik İnternal Üretrotomi

KKB: Kalsiyum Kanal Bloker

BXO: Balanitis xerotica obliterans

Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum

PMNL: Polimorfonüveli lökosit

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Besin ve İlaç Dairesi)

## ÖZET

### **DENEYSEL OLARAK ÜRETRAL HASAR OLUŞTURULAN RATLARDA, YARA İYİLEŞMESİ VE FİBROZİS GELİŞİMİ ÜZERİNE VERAPAMİL'İN ETKİSİ**

Bu çalışmanın amacı, verapamilin ratlarda oluşturulan travmatik üretral hasarın iyileşmesi esnasında oluşan inflamasyon ve fibrozis üzerine etkilerine araştırmak ve karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda 40 adet wistar cinsi rat kontrol grubu n=5 diğer gruplar n=7 olacak şekilde 6 farklı gruba ayrıldı. Kontrol grubuna sadece penil cilt deglovasyonu uygulandı. Sham grubunun penil ciltleri deglove edilerek, üretraları makasla kesildi ve sütüre edildi. Bu işlem tedavi grubu olan diğer 4 gruba da uygulandı. Grup 3'e 8 mg/kg/sc/gün, grup 4'e 2,5 mg/20 ml/i.ü.irrig./gün, grup 5'e 10 mg/20 ml/i.ü.irrig./gün ve grup 6'ya 10 mg/20 ml/i.ü.irrig./gün+8 mg/kg/sc/gün verapamil tedavisi 10 gün boyunca verildi. 21 gün sonra tüm ratlar sakrifiye edilip penektomileri yapıldı. Penislerden kesitler hazırlandı, inflamasyon ve fibrozisi değerlendirmek için hemosiderin yüklü makrofaj (HYM) ve konnektif doku yönünden histopatolojik analizleri yapıldı. Gruplardan elde edilen veriler birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Grup 5 ve grup 6'da sham grubuna kıyasla fibrozisin anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık ( $p<0.05$ ). Tedavi gruplarında sham ve kontrol grubuna kıyasla HYM bakımından anlamlı fark saptayamadık ( $p>0.05$ ). Bulgularımız verapamilin tek başına lokal olarak yüksek dozda veya sistemik uygulamayla kombine edilmesi halinde yara iyileşmesi sürecinde oluşan fibrozisi belirgin derecede azalttığını gösterdi. Verapamilin inflamasyonu azaltıcı etkisi olabilir ancak bu etkisi belirgin değildir.

Sonuç olarak verapamil travmatik üretral yara iyileşmesi sonucu oluşan fibrotik striktür gelişimini azaltabilir.

**Anahtar kelimeler: Üretral hasar, Yara iyileşmesi, Fibrozis, Verapamil**



## ABSTRACT

### EFFECT OF VERAPAMIL ON HEALING AND FIBROSIS IN RATS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED URETHRAL DAMAGE

The purpose of this study was to investigate and compare the effect of verapamil on fibrosis and inflammation which occurs during the traumatic urethral wound healing in rats with experimentally induced urethral damage.

Fourty wistar rats were divided into six groups in our study. Five rats were allocated to the control group and seven rats allocated to other five groups. Only penile skin deglovation was made to the rats in the control group. In the sham group, the rat's penile skins were degloved and in order to make urethral injury, urethra was cut with scissors and sutured. Same operation was applied to treatment groups. Verapamil was administered to group three; 8 mg/kg/sc/day, to group four; 2.5 mg/20 ml/day intraurethral (i.u.) in the form of irrigation (irrig.), to group five; 10 mg/20 ml/i.ü. irrig./day, to group six; 10 mg/20 ml/i.ü. irrig./day and 8 mg/kg/sc/day within ten days. The rats were sacrificed and penectomies were made after 21 days. In order to evaluate chronic inflammation and fibrosis according to hemosiderin laden macrophage (HLM) and connective tissue, the cross-sections of rat's penis were prepared and histopathologically examined. Results were compared statistically

Fibrosis scores were significantly lower in group five and group six compared to sham group ( $p < 0.05$ ). In the point of HLM, we didn't find significant difference at treatment groups when compared with sham and control groups ( $p > 0.05$ ). Our results demonstrate that local high doses of verapamil by itself or when combined with sistemic application markedly reduced fibrosis. Verapamil may have effect on reducing inflammation but this effect was seemed less prominent.

In conclusion these results indicate that verapamil may reduce the fibrotic stricture which progress after traumatic urethral wound healing

**Keywords:** Urethral damage, Wound healing, Fibrosis, Verapamil

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üretra darlığı (Üretral striktür) tanım olarak üretral hasarın etyolojiden bağımsız olarak skar dokusu ile sonuçlanması ve üretral lümenin daralması ve dilatasyon yeteneğini kaybetmesidir (1,2).

Üretral darlık infravezikal obstruksiyon oluşturarak mesanede değişikliklere, daha da ilerlerse hidroüreteronefroza neden olabilir. Darlığın proksimalinde meydana gelen ürostaz nedeni ile piyelonefrite kadar ilerleyebilecek üriner enfeksiyonlar gelişebilir. Sonuç olarak; eğer tedavi edilmez ise basit gibi görünen bir üretra darlığının kronik böbrek yetmezliğine (KBY) kadar gidebileceğini söyleyebiliriz (3).

Eskiden etyolojide en önemli faktör enfeksiyon ve özellikle de Neisseria Gonore iken yeni antibiyotiklerin bulunması ve erken etkin tedavinin mümkün olması ile bu sıklık azalmıştır. Günümüzde en önemli etyolojik neden travmalardır. Travmalar içerisinde en sık neden ise iyatrojenik travmalardır. İntraüretral enstrümantasyon da iyatrojenik travmaların en sık nedenidir. Günümüzde toplumsal şiddetin, trafik kazalarının ve iş kazalarının artması üretra darlığının insidansını ve önemini arttırmaktadır (1,3,4,5).

Üretral darlık tedavisinde dilatasyon, optik internal üretrotomi (OIÜ), Lazer üretrotomi, stent ve açık cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin başarı oranları sırasıyla % 60, % 50, % 56, % 90 olarak rapor edilmiştir (6).

Üretral dilatasyon ve OIÜ üretral darlık başlangıç tedavisinde aynı effektiviteye sahip en yaygın kullanılan minimal invaziv yöntemlerdir. Lokal anestezi altında uygulanabilmeleri, hastanede yatışı gerektirmemeleri, kolayca uygulanabilir ve tekrarlanabilir olmaları, üretroplasti ile kıyaslandığında daha az maliyete, daha az komplikasyona ve daha az morbidite ve mortalite riskine sahip olmaları, bu işlemlerin daha yaygın kullanılmasına neden olmuştur (7,8,9).

Açık cerrahi yöntemler daha başarılı ve rekürrens oranı daha düşük olmasına rağmen, ayrıntılı teknik yöntemler içermesi, üretroplastiye aşinalığın azalması, bu yöntemleri bilen ve uygulayan cerrah sayısının azlığı ve az sayıda klinikte uygulanması; üretral dilatasyon ve OIÜ'nün popülaritesini arttırmıştır. Açık cerrahi yöntemler genel olarak OIÜ ve dilatasyonun başarısız olduğu durumlarda uygulanırlar. 2 cm'den uzun ve çok sayıda veya derin spongiyofibroza sahip darlıklarda ilk yöntem olarak düşünülmelidir (7).

Geçmişte üretral darlık tedavisinde en geçerli yöntem üretral dilatasyon olmasına rağmen bu işlemin tek başına küratif olduğu hiçbir yazar tarafından bildirilmemiştir. Direk görüş altında yapılmadığından epiteli zedeleme ve fibrozisi artırma ihtimali vardır. Balon dilatatörler daha az lokal travmaya neden olduklarından daha avantajlıdır ve OİÜ ile aynı rekürrens oranlarına sahiptirler (10,11).

Sachse tarafından 1971 yılında uygulanmaya başlanan soğuk kesi optik internal üretrotomi üretral darlığın tedavisinde kolay uygulanan güvenilir ve ilk başvurulacak yöntemlerden biridir. Minimal invaziv endoürolojik girişimler bir çok araştırmacı tarafından desteklenmektedir. İlk başlarda % 66-95 gibi başarı oranları bildirilsede uzun dönem takiplerde sonuçların o kadarda tatmin edici olmadığı ve hatta tekrarlayan endoskopik girişimlerin tedaviye bir katkısının olmadığı vurgulanmıştır. Endoskopik tedaviden sonra nüks oranları ilk 2 yıl içinde % 38-75 arasında değişmektedir. Her şeye rağmen bugün için üretral darlık başlangıç tedavisinde kliniklerde en yaygın kullanılan yöntemdir (10,11).

Üretral dilatasyon ve OİÜ yaygın kullanılan metodlar olmasına rağmen düşük başarı ve yüksek rekürrens oranları araştırmacıları yeni tedavi veya ek medikal tedavi modalitelerine yöneltmiştir.

Skar formasyonunda en önemli nokta, kollajenin yara alanına göçü, bunların proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks elemanlarının oluşumudur. Üretral striktür patogeneğinde; yoğun fibrozis, kollajen tip 1'in artması kollajen tip 3'ün ise azalması sonucu oluşur. Histolojik olarak üretral striktür kollajenden zengin konnektif doku ve striktürü çevreleyen spongiozumda yerleşmiş yoğun fibroblastlardan oluşur (13).

Kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) kollajen, glikozaminoglikanlar ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks molekülerinin sentezini ve sekresyonunu inhibe ederken kollajenazı arttırdığı ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (14,15,16).

KKB'nin peyroni hastalığında intralezyonel kullanımıyla başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Fibrozisle giden diğer hastalıklarla ilgili olarak da başarılı çalışmalar bildirilmektedir (17,18,19,20)

Bu çalışmayla bizim amacımız; verapamil uygulaması ile fibrozis ve skar gelişimini önleyerek, üretral darlık tedavisinde kullanılan yöntemlerin başarı oranlarını arttırmak ve rekürrens oranlarını azaltmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Üretranın Embriyolojik Gelişimi

Fötal hayatın dördüncü ile beşinci haftaları arasında kloaka, kloakal membran ile amniyotik kaviteden ayrılır. Ebriyonel gelişimin üçüncü haftasında kloakal membranın yakınına göç eden bazı mezenşimal hücreler kloakal membranın her iki yanında kloakal katlantıları oluştururlar. Bu katlantıların proliferasyonu migrasyonu ve füzyonu sonucu ürorektal septum oluşur (3,21,22).

Kloaka ürorektal septumla ürogenital sinüs ve anorektal kanal olmak üzere iki bölüme ayrılır. Ürogenital sinüs mesane ve posterior üretranın öncüsüdür. Daha sonra kloakal membran yarılmaya başlar. Kloakal katlantılar genital tüberkül adı verilen orta hat şişkinliğini oluşturmak üzere kloakal membranın önünde birleşirler. Kloakanın ön ürogenital sinüs ve ve arka anorektal kanala bölünmesi sırasında, ürogenital sinüs açıklığından çıkan kloakal katlantı parçası ürogenital katlantı (üretral katlantı) haline gelir. Anorektal kanal açıklığından çıkan parça ise anal katlantıyı yapar. Daha sonra ürogenital katlantının her iki yanında labioskrotal katlantı adı verilen bir çift yeni şişkinlik oluşur (3,22,23,24,25,26).

Genital tüberkül hızla uzar ve fallusu oluşturur. Genital tüberkül uzarken ürogenital katlantıları da çeker. Ürogenital sinüs kavitesi genişler ve uzar. Ürogenital sinüs kavitesi genişleyen ve uzayan genital tüberkül yüzeyine endodermle döşenmiş ventral bir oluk (üretral yada ürogenital oluk) şeklinde 6. hafta sırasında uzanır. Ürogenital oluk ürogenital membranın yok olması ile gelişimine devam eder ve fallus boyunca yerini alır. Ancak glansın en distaline ulaşamaz. Ürogenital oluk endoderm kökenli epitelle döşelidir. Bu epitelyum oluşu geçici olarak doldurarak üretral plak adı verilen solid endodermal yapıyı oluşturur. Üretral plak distingre olur ve yine endoderm döşeli derin ikincil üretral oluşu oluşturmak üzere tekrar kanalize olur. Erkeklerde bu oluk oldukça uzun ve genişken dişide daha kısa, daha keskin ve incelmıştır. Her iki cinsiyette bu zamanda genital tüberkülün ucunda bir ektodermal epitelyum etiketi mevcuttur. Genital tüberkül fallusu oluşturmak üzere ve koronal sulkus tarafından glans klitoris primordium ve glans penis fallik şafttan ayrılır. 12. haftaya kadar erkek ve dişide dış genital görüntü benzerdir (3,23).

4. aydan itibaren dihidrotestosteronun dış erkek genital bölgesi üzerine etkisi belirgin hale gelir. Ürogenital sinüsü anorektal kanaldan ayıran perineal bölge uzar. Labioskrotal katlantılar orta hatta skrotumu oluşturmak, üretral katlantılarda penil üretrayı sarmak üzere birleşirler. Penil üretra 14. haftaya kadar tamamen sarılır. Penil üretrayı oluşturan, ikincil

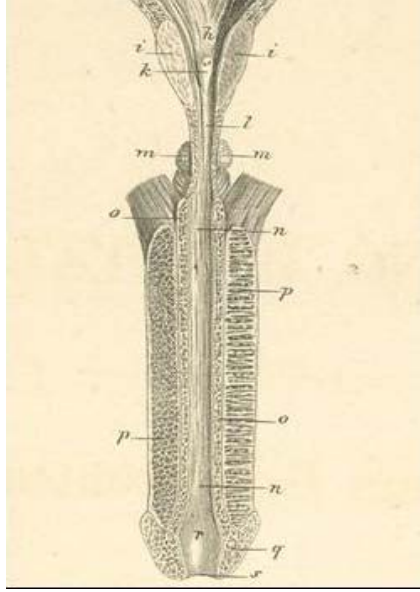
üretral oluğa ait hücrelerdir. Bu şekilde üretranın anterior kısmı (spongios üretra, penil üretra) ortaya çıkar. Üretral oluk glans penise kadar uzanamadığından penil üretra kör uçlu bir tüp olarak sonlanır. Distal glandüler üretra oluşumu iki ayrı sürecin birleşimi ile gerçekleşir: Proksimal olarak üretral katlantıların füzyonu ve distalde ektodermal hücrelerin içe doğru büyümesi. İçe doğru göçeden bu hücreler fossa navicularis ve eksternal meatus'u oluştururlar. Fossa navicularisin stratifiye skuamöz epitelyum ile döşeli olması da yüzey ektoderminin içe göçü nedeniyledir. Üretranın oluşumu kısmen tamamlandıktan sonra posterioru dilate olur ve bulber üretrayı meydana getirir. Üretrayı çevreleyen mezenseşimal hücreler de vaskülarize olurlar ve korpus kavernoza'ları oluştururlar. Ürogenital sinüsün uzaması ile de erkekte posterior üretra, kadında ise tüm üretra ortaya çıkar (3, 23,24).

## **2.2 Üretra Anatomisi**

### **2.2.1 Erkek Üretrası**

Erkek üretrası yaklaşık olarak 18 cm uzunluğundadır. Ürogenital diyafragma ile üretra iki majör kısma ayrılır. Ürogenital diyafragmaya da dahil olan proksimal kısma posterior üretra, distalde kalan kısma ise anterior üretra denir. Posterior üretra ortalama 3 cm'lik kısmı oluştururken, anterior üretra 15 cm'lik kısmı oluşturur (27) (Şekil 1).

<b>Posterior Üretra ve Anterior Üretranın Bölümleri</b>
<b>Posterior üretra:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>, Prostatik üretra</li><li>, Membranöz üretra</li></ul>
<b>Anterior üretra:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>, Bulböz üretra</li><li>, Pandülöz üretra</li><li>, Fossa navicularis (28).</li></ul>



- h) Mesane boynu, internal sfinkter
- i) Prostat
- k) Prostatik üretra
- l) Membranöz üretra
- m) Bulboüretal glandlar (Glandula Cowp)
- n) Anterior üretra (proksimal n: Bulböz üretra; distal n: Pandülöz üretra)
- o) Corpus spongiozum
- p) Corpus cavernozalar
- q) Glans penis
- r) Fossa navicularis
- s) Ostium eksterna üretra

Şekil 1: Üretranın Anatomisi

Böylece üretra 5 bölüme ayrılmış olur. Üretranın çapı her yerde aynı değildir. Üç geniş, dört dar yeri bulunmaktadır. Üretranın dar yerleri eksternal meatus, fossa navicularis'in arka kısmı, membranöz üretra ve mesane boynudur. Geniş yerlerinden birincisi fossa navicularis içinde, ikincisi bulböz üretrada ve üçüncüsünde prostatik üretrada yer alır (29).

Posterior üretra prostatik üretra olarak mesane boynundan başlar ve bir kanal şeklinde önden orta hatta doğru prostata uzanır. İnternal sfinkter (mesane boynu sfinkteri) internal meatusdan verumontanum seviyesine kadar prostatik üretra boyunca uzanır. İnternal sfinkter daha çok proksimalde yerleşen, tonik sempatik lif aktivitesi ile pasif kontinansı sağlayan sirküler düz kas liflerinden oluşmuştur (27).

Verumontanum üretranın ventral duvarında yerleşik 0,5 cm uzunluğunda bir çıkıntıdır ve prostatik üretra verumontanum distalinde sona erer. Verumontanum ortasında yan yana üç delik vardır. Ortadaki delik kör bir borucuk şeklindedir ve utrikulus prostatikus adını alır. Embriyolojik olarak müller kanalının artığıdır. Yanlardaki iki delik ise duktus ejakulatoryusların prostatik üretraya açıldığı yerlerdir. Prostat derin pelviste yerleşik olup puboprostatik ligamanların ikiye ayrıldığı seviyede anterior pubik arkın arka duvarına sıkıca yapışmıştır (3,27).

Membranöz üretra yaklaşık 1-1,5 cm uzunluğunda olup prostat apeksi ile korpus spongiozum proksimali arasında uzanır. Membranöz üretra, üretranın prostat stroması ya da spongioz doku tarafından çevrelenmeyen ve böylece eksternal travmaya en hassas

segmentidir. Distal sfinkter (eksternal sfinkter) mekanizması, üretral duvar içerisinde dış çizgili kas lifleri tabakası ve iç düz kas lifleri tabakası ile hem istemli hem de istemsiz özelliklere sahiptir (30).

Distal sfinkter tipik olarak 2 cm uzunluğunda olup, 3 veya 5 mm kalınlığındadır. Distal sfinkteri destekleyen dış periüretral çizgili kaslar istemli kontrol altındadır. Daha önceki açıklamaların aksine ürogenital diyaframa membranöz uretrayı tamamen çevrelemez fakat oldukça posterior ve lateral destek sağlayan inkomplet askı görevi görür (27).

Bulber uretra proksimalde ürogenital diyaframın inferior kısmından başlar ve bu seviyede korpus spongiosum içerisine girer. Bulber uretra anterior uretranın en geniş bölümüdür ve fusiform genişleme gösterir. Korpus spongiosum düz kas ve elastin liflerinden zengin, hayli yoğun vasküler bir ağdan oluşur. Tunika albuginea adı verilen fibröz bir kapsül korpus spongiosumu sarar. Korpus spongiosum ve korpora kavernoza sırasıyla önce buck fasyası ve sonra onun üstünde dartos fasyasıyla sarılmıştır. Bu iki fasyadan en kalın olanı buck fasyasıdır. Buck fasyası iç ve dış olmak üzere iki laminadan oluşur. Dartos fasyası ise gevşek subdermal konnektif doku tabakasıdır ki bu perinede colles fasyası olarak devam eder (27,31).

Üretral lümen korpus spongiosum içerisinde, bulber uretra boyunca santral olmayan ve korpus spongiosum sırtına yakın bir yol izler, fakat pandülöz uretra boyunca santral yerleşimlidir. Bulber uretra dıştan sadece corpus spongiosumla çevrelenmez aynı zamanda bulbospongios (iskiyokavernoz) kaslarla da çevrilidir. Bulbospongios kaslar kasılarak, işeme sonunda uretranın boşalmasına ve ejakülasyon sırasında semenin dışarı atılmasına yardımcı olurlar. Bulbospongios kas penoskrotal bileşkenin proksimalinde sona erer ki artık buradan itibaren uretra distalde pandülöz uretra olarak devam eder. Anterior uretranın ikinci geniş bölümü olan fossa navikularisin genişleyebilirliği sınırlıdır ve glans penisin spongios dokusu ile çevrelenmiştir (27,31,32).

Glansın içerisinden geçen üretral mukoza skuamöz epitelle döşeli iken bunun proksimali transizyonel epitelle döşelidir (33).

### **2.2.2 Kadın Üretrası**

Kadın uretrası ortalama 4 cm uzunluğunda ve 6 mm çapındadır. Üretrovezikal bileşkedeki başlayıp vajinal vestibüle kadar devam edip klitoris 2,5 cm altında vajina ön duvarına açılır. Miksiyon dışında lümeni kapalı ve yıldız şeklindedir. Mukoza longitudinal katlantılar yapar ve çok sayıda müköz glandlar içerir. Distale doğru gland sayısı artar ve

bazıları birleşerek tek kanalla üretranın iki yanında vagina ön duvarına açılırlar (Paraüretral glandlar – Bartholin). Kadın üretrasının iç epiteli distal bölümde skuamöz, geri kalan kısımda tansizyonel tiptedir. Aslında kadın üretrası erkekteki prostatik üretranın homoloğudur. Submukoza çok vasküler ve erektildir. Erkek üretrasına göre çok daha fazla genişleyebilir (27,31,33,34)

### **2.3 Üretra Darlığının Patolojisi**

Üretra darlığı tanım olarak; üretral hasarın etyolojiden bağımsız olarak, skar dokusu oluşumu ile sonuçlanması ve üretral lümenin daralmasıdır (1).

Üretra darlığı genellikle anterior üretra darlıklarını tanımlar ya da korpus spongiyozumun süngerimsi erektil dokusunu kapsayan skar oluşumu anlamına gelir (spongiyofibrozis) (35).

Anterior üretra spongiyoz doku ile çevrelenmiştir ve doğal yara iyileşmesi sürecinde spongiyofibrozis oluşumu ile iyileşme striktür formasyonuna neden olur. Posterior üretra sfinkter kaslarıyla çevrelenmiştir ve distal sfinkter mekanizması zarar görürse genellikle tamir edilemez. Striktür patogenezinin temelini ve spongiyofibrozun önemini anlamak başarılı bir rekonstrüksiyon için gereklidir. İnternal travma, üretrit ve eksternal travma sonucu oluşan üroepitelyal döşemedeki kısmi kayıplar, anterior üretral striktürlerin çoğunluğunda primer faktörü oluşturmaktadır. Epitelyal döşeme çerçevesindeki kısmi kayıp iyileşme esnasında lümeninde genellikle orantılı daralma ile sonuçlanmaktadır. Normal üretral kapanma basıncı ile beraber yara kenarları birbirine yaklaşır ve defekt bir yarık halini alır, karşılıklı kenarlar birbirine yapışarak ve epitelyal köprüleşmeyle hızlı bir şekilde iyileşme eğilimindedir. İdrarın intermittan pasajı, bu yarıkların açılmasına neden olur, bu tekrarlayan açılmalar ve idrarın vasküler spongiyoz doku boşluklarına kaçması kademeli olarak altta oluşan spongiyofibrozu arttırarak striktür gelişimine neden olur (32).

Anterior üretra epitel dokusunun altında, epiteli spongiyoz dokudan ayıran sadece ince gevşek bir bağ dokusu tabakası bulunmaktadır. Bu sebeple, bu bölümdeki üretra dilatasyona engel olmaz. Dilatasyonun tek sınırlayıcısı tunika albugineadır. Striktür skar dokusunun kontraksiyonu sonucu oluşur ve ince bir skuamöz epitelyum tabakası ile onun altındaki kalın fibröz dokudan ibarettir (3).



## Üretra darlığının patogenezi

- Üroepitelyal dōşemenin kaybı
- İdrarın aralıklı olarak spongiöz doku içerisine pasajı
- Spongiyofibrozis
- Üretra çapının daralması

Anterior üretra psödostratifiye kolumnar epitelyum ile dōşelidir. Bu epitel altındaki baē dokusu; spongiyoz dokunun vasküler sinüzoidlerini ve düz kas lifleri içerir. Aynı zamanda fibroplast ve ekstrasellüler matriksden zengin bir baē dokudur. Kollajen ve elastik lifler ekstrasellüler matriksin fibrotik komponentleridir. Singh ve Blandy daralmış üretrada yoēun fibroze neden olan total kollajen miktarında artış olduēunu saptamışlardı. Striktür patogeneziyle ilgili son çalışmalarda ekstrasellüler matriks komponentleri üzerinde durulmaktadır örneēin; Cavalcanti ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla striktür formasyonunun ekstrasellüler matriks komponentlerinin belirgin deēiřimleriyle karakterize olduēu sonucuna vardılar (36,37).

### 2.4 Üretra Darlığının Etyolojisi

Striktürün kaynaēını bilmek, akademik yönden önemli olmasının dışında hangi tip onarımın uygun olacaēı konusunda bize bilgi vermesi bakımından da önemlidir.

#### 2.4.1 Konjenital

Konjenital striktürler nadirdir. Sayısal olarak fazla tahmin edilmesi, hikayede sıklıkla öncel bir enfeksiyonu veya travmayı reddeden hastaların bu gruba sokulmasından kaynaklanmaktadır. En çok bulbomembranöz kısımda yerleşir (1,39,47).

Bu striktürler sıkça “yumuşak” olarak açıklanırlar çünkü teleolojik (nedensellik) olarak spongiyofibrozis ile ilişkili deēillerdir ve dikkatlice yapılan endoskopik tedaviye cevap verirler (1,38).

Blandy bu striktürleri histopatolojik olarak inflamatuvar veya travma orijinli striktürlerden beklenildiēi gibi duvarlarında kollajen-fibröz dokudan ziyade düz kas olduēunu vurgulamıştır. Başka bir çalışmada Cobb ve arkadaşları (ark.), öncesinde enstrümantasyon ve

enfeksiyon hikayesi olmayan yaşları yenidoğan ile 16 yaş arasında sıralanan 26 vaka bildirmiştir (40,41).

### **2.4.2 İnflamatuvar**

İnflamatuvar striktürler genellikle gonore ve klamidyal organizmalarla oluşan nonspesifik üretrit ile ilişkilidir. Eskiden sık görülmelerine rağmen modern efektif antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle görülme sıklıkları çok azalmıştır. Tek başına enfeksiyonlar eğer hızlıca tedavi edilirlerse üretral epitele zarar vermeden iyileşirler. Ancak tekrarlayan ve yeterli tedavi edilmeyen enfeksiyonlar özellikle bulber üretrada olmak üzere yoğun lokal inflamasyona neden olup skar gelişimiyle sonuçlanırlar. Sıklıkla daha kısa olan travmatik striktürden farklı olarak üretral epitelin ve spongiyoz dokunun önemli bir kısmını tutarlar ve bu tedavi açısından çok önemlidir. Kronik spesifik inflamatuvar hastalıklar artık sık görülmemelerine rağmen tüberküloz ve şistosomiyozis nadiren üretral olarak görünmektedirler (1,39).

Balanitis xerotika obliterans (BXO) özellikle penil üretrada inflamatuvar striktürlere neden olmaktadır. Normalde fimozis ve meatal stenoza neden olduğu bilinse de bir obstruksiyona bağlı yüksek basınçlı işeme veya tekrarlayan dilatasyonlarla birlikte oluşan travmalar sonucu penil üretraya yayılabilmektedir. Önceden bilindiğinin aksine penil üretral striktürlerin yaygın bir sebebi olabilir (1,42,43).

### **2.4.3 İskemik**

Kardiyovasküler cerrahi ve ekstrakorporal dolaşımı takiben vakaların % 22'sinden fazlasında üretral striktür meydana geldiği rapor edilmiştir. İddia edilen mekanizmada üretral kateterin tipi ve kateterizasyona bağlı travmanın süresi suçlansa da üretral striktürlere primer olarak iskeminin neden olduğu düşünülmektedir (44).

Bu striktürler tipik olarak penil üretrada meydana gelir ve uzunluk ve yoğunlukları değişmektedir. Suprapubik kateter ve ince kalibreli silikon sondalar kullanmakla komplikasyon riskinin azalacağı önerilmektedir (1).

### **2.4.4 Travmatik**

Üretradaki en yaygın travmatik hasarlar; künt perineal yaralanma, ateşli silah veya kesici delici aletle penetran travmalar, üretral enstrümentasyon sonucu iyatrojenik yaralanmalar ve pelvik kırıkları takiben oluşan yaralanmaları kapsar. Travmatik yaralanmalarda en fazla etkilenen bölüm posterior üretradır (1,32).

#### **2.4.4.1 Künt Perineal Yaralanma**

Künt perineal yaralanmalar çoğunlukla ata biner tazda (beşik tip) oluşur ve üretra simfizise doğru itilerek baskılanır. Kuvvetin şiddeti yaralanmanın derecesini belirler ağır vakalarda tam kopma görülebilirken birçok vakada kısmi yaralanma izlenir ve üretra devamlılığını sürdürür. Eğer buck fasyası rüptüre olursa kan ve belki de idrar ekstravazasyonu colles fasyası tarafından sınırlanan perineal ve skrotal hematomla sonuçlanır. Buck fasyası sağlam kalırsa ekstravazasyon sadece penil şaftta ödem ve renk değişikliği ile kendini gösterir (1,5,39)

#### **2.4.4.2 Penetran Üretral Yaralanma**

Toplumda şiddet giderek arttığı için penetran yaralanmalar da yaygınlaşmaya başlamıştır. Tabancalar düşük velositeleri nedeniyle lokal hasar oluştururken, yüksek velositeli askeri silahlar mermi yoluna uzak mesafede de önemli hasar oluşturmaktadır. Düşük velositeli yaralanmalarda primer rekonstruksiyon yeterli olurken, yüksek velositeli yaralanmalarda suprapubik diversiyon ve geç onarım gerekebilmektedir. Özellikle düşük velositeli yaralanmalarda erken debritman ile onarım kolay ve basittir, oysa geç dönemde cansız dokuların tanınması güçleşmekte ve gözden kaçabilmektedir buda istenmeyen sonuçlara yol açabilir (1,39).

#### **2.4.4.3 İyatrojenik Üretral Yaralanmalar**

İyatrojenik yaralanma üretral travma nedenleri arasında başı çeker ve genellikle beceriksizce yapılan üretral kateterizasyon ve enstrümentasyon sonucu oluşur (1,5,27,45)

En çok görüldüğü yer penoskrotal bölge ve eksternal üretral meadır. Rijid enstrüman travması sıklıkla bulber üretrada oluşur. İşeme güçlüğü olan hastalarda direk görüş olmadan sondalarla üretral kalibrasyonu belirleme önerilmemektedir. Bu uygulama striktür tarafında üretral laserasyonlara, yanlış yol (false road) oluşmasına ve dolayısıyla striktürün proksimaline geçmenin engellenmesine neden olur (1).

#### **2.4.4.4 Pelvik Fraktürle Birlikte Üretral Yaralanma**

Pelvik fraktürler genelde motorlu araç kazaları sonucu oluşur ancak ağır ekipman ve makine ile çalışan işçilerde de iş kazası olarak görülebilmektedir. Pelvik fraktürlü hastaların yaklaşık % 10 kadarında prostatomembranöz üretra yaralanması görülmektedir. Üretral yaralanmaların çoğunluğu kontüzyon ya da üretral devamlılığın idame ettiği parsiyel yırtık şeklindedir. Ortalama % 34 kadarında parsiyel yırtık oluşur, bunlar eğer enstrümentasyon ve

lokal enfeksiyon ile agreve edilmezlerse striktür oluşturmada iyileşme potansiyeline sahiptirler ya da akut fazda suprapubik sistostomi ile tedavi olurlar. Total üretral ayrılmalı yaralanmalar açık cerrahi ile tekrar reanastomoz gerektirirler (1,5).

Kavernöz sinirler membranöz üretraya çok yakın geçerler bu yüzden hem fraktür sonrası hem de üretroplasti esnasında yaralanma ve impotans gelişme ihtimali bulunmaktadır (46).

## **2.5 Üretra Darlığı Tanısı**

### **2.5.1 Klinik Tanı**

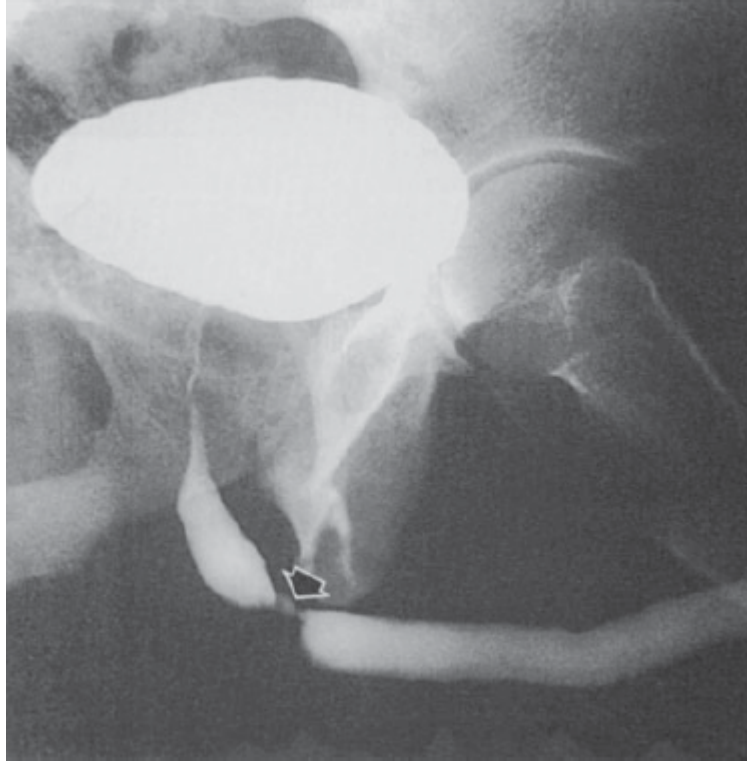
En belirgin şikayet idrar akımının azalmasıdır. İşemenin sonunda damlama, işerken idrarın etrafa saçılması veya çatallanma da sık görülen şikayetlerdir. Kronik üretral akıntı da yine majör şikayetlerden birisidir ki bu kronik prostatitle ilgili olabilir. Prostatik obstruksiyon yada enfeksiyon olmadıkça akut üriner retansiyon nadirdir. Sık idrara çıkma ve orta şiddette dizüri başlangıç şikayetleri olabilir. Striktür anterior üretrada ise endürasyon elle palpe edilebilir. Eğer kronik üriner retansiyon varsa mesane palpabl olabilir. Darlığın çok yavaş geliştiği bazı hastalarda olay sinsi seyreder ve vücut buna adapte olduğu için herhangi bir şikayet oluşturmaz. Ancak bazı vakalarda postmeatal striktürler de olduğu gibi, olay hızlı gelişir ve hızlı tanı konur. Üretral striktür karşımıza üriner enfeksiyon, üretral kanama, epididimit ve bazı toplumlarda görüldüğü gibi; periüretral flegmon veya üretrokutanöz fistül şeklinde de çıkabilir. Yaşlılarda prostat büyümesinden rektal muayene ve endoskopik olarak obstrükte edici loplara görmeye ayırtedilebilir. Üretral dilatasyondan sonra bu iki patolojiden hangisinin işeme güçlüğüne neden olduğu açığa kavuşur (1,39,47)

### **2.5.2 Radyolojik Tanı**

Retrograt üretrografi striktürün araştırılmasında ana radyolojik yöntemdir. Değişik şekillerde yapılaş teknikleri vardır ancak hepsinde temel olarak steriliteye ve üretrada travma yaratmamaya dikkat etmek esastır. Retrograt üretrografinin travmatik enstrumentasyondan sonra 3-4 hafta içerisinde çekilmesi önerilmez çünkü epitelyum yaralanması sonucu kontrast madde spongios dokuya, lenfatiklere ve pelvis venlerine ekstravaze olup yayılabilir ve dağınık bir görüntü oluşturabilir. Üretrogram striktürün uzunluğu, çapı, yerleşim yeri, çokluğu ve sfinktere yakınlığı hakkında bilgi verir (1) (Şekil 3).

Tam obliteratif olmayan striktürlerde ince kalibreli bir feding tüp ile striktürün proksimaline geçilebilir ve mesane kontrastla doldurularak voiding sistoüretrografi çekilebilir

böylece striktürün proksimali hakkında daha fazla bilgi edinilir. Obliteratif striktürlerde gelişen retansiyondan dolayı suprapubik sistostomi gerekebilir. Suprapubik tüp içerisinde kontrast madde verilip mesane doldurularak ardından voiding sistoüretrografi görüntüleri alınabilir. Eğer bu çalışmalar yapılmazsa dikkatsizlik sonucu bir distal striktür tamir edilip proksimaldeki gözden kaçabilir. Bilinci açık hastalarda, pelvik travmaya bağlı obliteratif striktürlerde, tanıda retrograt üretrogramla birlikte voiding sistoüretrografi çekmek kaçınılmazdır (1)



Şekil 2: Retrograt Üretrogram, Üretral Striktür ( Okla işaretli)

Sonografik üretrogramlar tanıda standard üretrogramlarla aynı yeterlilikte hatta bazı yönlerden daha üstündür. Standard retrogramlarla kıyaslandığında avantajları: periüretral fibrozis genişliği, kalınlığı ve spongiyofibrozis hakkında bilgi vermesi, üretral lümen çapını gerçeğe yakın ölçmesi ve noninvaziv olmasıdır (48,49).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) operasyon öncesi, pelvik kırıklara bağlı üretral defektlerin tanınmasında önemli bir görüntüleme yöntemidir (50).

### **2.5.3 Endoskopik Tanı**

Üretrografinin ana tanı aracı olarak tedavi seçiminde gerekli önemli detayları vermesine rağmen endoskopi hala üretral darlık tanısındaki değerini korumaktadır. “Gri Üretra” denilen ve ancak üretroskopik olarak görülen olayda; spongiyofibrozisin, radyografik olarak görünen striktürün sınırlarının daha da ötesine geçtiği görülebilir (1).

Pelvik fraktürü takiben gelişen obliteratif posterior üretral defektli hastalarda suprapubik sistostomi tarafından yapılan antegrad sistoüretroskopi ve retrograd üretroskopi değerli bilgiler verir. Bu defektlerin anastomotik onarımı için sağlam bir distal üretraları olması gerekmektedir, bu da üretroskopik olarak onaylanabilir. Bu hastalar genellikle suprapubik sistostomi kataterli hastalardır. Kataterin uzun süre kaldığı bu hastalarda mesanede taş oluşumu nadir görülmeyen bir durumdur ve üretroplastiden önce veya üretroplastisi esnasında tedavi edilmelidir. Pelvik fraktür nedeniyle üretra yaralanması sonucu distal sfinkter mekanizması fonksiyon görmeyen bazı hastalarda, mesane boynu ana kontinans kaynağı haline gelir. Mesane boynu işlevselliği esas olarak sistografi ile değerlendirilmesine rağmen işlevselliği doğrulamada antegrad sistoskopi de değerlidir. Nadir vakalarda üretral karsinoma benign üretral striktür gibi davranabilir klinisyenin bu durumda şüphelenip üretral çıkıntı yapan veya ülser lezyonlardan endoskopi eşliğinde biyopsi alması gerekmektedir (1).

## **2.6 Üretra Darlığının Tedavisi**

### **2.6.1 Cerrahi Onarım**

Bütün striktürlerin tedavisinde etkili tek bir operatif prosedür tipi yoktur, farklı olgular için birçok prosedür tipi bulunmaktadır. Prosedür tipinin seçimine striktürün lokalizasyonuna, etyolojisine, uzunluğuna, sayısına, sfinktere yakınlığına ve fistül, yanlış pasaj veya divertikül gibi komplikasyonların eşlik edip etmemesine göre karar verilir. Onarım için prosedürler kombine edilebilir, ayrıca her zaman tek aşamada başarı sağlanamayabilir birkaç aşamaya ihtiyaç duyulabilir (1).

Açık cerrahi yöntemler diğer yöntemlere göre teknik olarak daha ayrıntılı ve daha küratif işlemlerdir. Günümüzde birçok cerrahi prosedürün darlıklarda % 90-95'ten fazla başarı oranları vardır (35)

#### **2.6.1.1 Rejeneratif Prosedürler**

Rejeneratif prosedürler üretral lümen bir kez onarıldıktan sonra, üretranın reepitelizasyonuna dayanır. Bu teknik daha çok hafif spongiyofibrozisle beraber olan

yüzeysel striktürlerde başarılı olmaktadır. Açıkcası altta uzanan skar dokusu epitelize olduğunda üretral dilatasyon gerektiren restenoz ile sonuçlanabilir. Üretrotomi ile ring şeklinde altta uzanan skar dokusunu insize ederek ve insize edilen yerin skar oluşmadan epitelize olmasını umarak bu durumun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Bu iyi bir hasta yüzdesinde sağlanabilmesine rağmen vakaların çoğunda skar dokusu gelişip striktür meydana gelir. Kalıcı üretral stentler üretral striktür tedavisinde rejenerasyon prensibini kullanan en yeni yaklaşımlardan biridir (1,32).

### **2.6.1.2 Anastomotik Onarımlar**

Anastomotik onarımlar striktür onarımında en başarılı tekniklerdir, primer olarak travmatik bulber ve membranöz üretral striktürlerin tedavisinde kullanılır. Striktür çepeçevre, mümkünse darlığın her iki ucunu 1'er cm aşan eksizyonla, mevcut spongiyofibrozis ile birlikte çıkartılır, geriye kalan sağlıklı uçlar spatule edilir, biribiri üzerine getirilir ve anastomoz yapılır. En iyi sonuçlar: (1) fibröz doku tamamıyla eksize edilmişse, (2) üretral anastomoz geniş spatule edilmiş ve geniş oval anostomoz meydana getirilmişse ve (3) anastomoz gergin olmadan yapılmışsa alınır. Bu işlem üretrayı, eksizyon kısmının proksimal ve distalinde mobilize etmeyi gerektirir ayrıca potensiyel olarak kordi ve penil kısılmayla sonuçlanabilecek derecede üretral kısılmaya neden olacaktır. Bu durum tedavinin pandülöz üretral striktürlerde kullanımını sınırlamaktadır. Kordi oluşmadan 2 cm'lik üretral kısılmayı tolere edebileceklerine inanılan yetişkinlerde dahi üretral kısıalma, bulber üretral striktürlerde de bu tedavi şekline başvurma primer sınırlayıcı nedenidir. Uçların düzgün bir şekilde birleşmesi için 1 cm'lik spatulasyona ihtiyaç olduğu kabul edilir. Üretral reanastomoz prensibi bulber üretradaki greft veya fleple kapatılan uzun striktürlerde kullanılabilir ve bu teknik "Augmente Anastomotik Onarım" olarak adlandırılır. Açıkcası yaşlı ve impotan hastalarda sınırlamalar görmezden gelinebilir. Aksine anostomotik onarım, uzunluktan bağımsız olarak, yaralanmayan bulber üretra kısımlarının cerrahi mobilizasyon ile uzayabilirliği sonucu; pelvik fraktür ayrılma defektlerinde her zaman başvurulabilecek bir tedavi yöntemidir. Anostomoz gerginliği çeşitli cerrahi manevralarla azaltılır (1,32,35,47).

### **2.6.1.3 Yerine Koyma Üretroplastisi**

Anastomotik üretroplastinin mümkün olmadığı durumlarda doku transferi ile yerine koyma üretroplastisi uygulanır. Bütün teknikler uzun dönemde önemli sayıda vakada meydana gelen restenozisi gidermek için ortaya çıkmıştır.

Mundy yerine koyma üretroplastisi uyguladığı 73 serilik çalışmasında 4 yıl boyunca

her yıl %5 lik bir yıpranma ve 10 yıl sonra % 60 lık bir başarı elde etmiştir. Bu çalışmada değişik doku kaynakları ile değişik yerine koyma teknikleri kullanılmıştır. Bu sonuçlar başarısızlığın genellikle ilk bir yıl içerisinde meydana geldiği ve restenoz oranının düşük olduğu anastomotik onarımlarla keskin bir tezat oluşturur. Bu bize ideal bir yerine koyma üretroplastisi tekniğinin olmadığını göstermektedir (52).

Ayrıca yama greflerin tüp greflerden daha başarılı olduğu ve çepeçevre onarımın nadiren uygun olduğu gösterilmiştir (53).

Uzunluğu 2 cm'den geniş darlıklar yama grefti kullanılan üretroplasti ile tedavi edilebilir. Çok dar, uzun kalın fibrotik darlıklarda darlığın bütünüyle eksizyonu ve distal penil fasiyokutanöz flep tekniğinin (tam kalınlıkta tüp greft) uygulanması ile % 80 üzerinde başarı, yapılan birkaç çalışmayla gösterilmiştir. Bu tek aşamalı işlem panüretal striktürlerde bukkal mukoza grefti ile kombine edilebilir (51,54,55,56).

Membranöz üretrayı ilgilendiren darlıklar genellikle eksternal travma sonucu oluşur ve onarımda sorunlar yaratır. Çoğu perineal yaklaşımla uygulanan üretral rüptür defektinin eksizyonu ve bulber üretranın doğrudan prostatik üretraya anastomozuyla düzeltilebilir (51)

Turner-Warwick'in yerine koyma üretroplastisinin eksikliklerini gidermek için ilk olarak ortaya koyduğu iki aşamalı işlemler son zamanlarda özellikle etyolojisi BXO olan veya doku transferinin mümkün olmadığı kompleks üretra darlıklarında tekrar popülarite kazanmaya başlamıştır (51,57).

## **2.6.2 Cerrahi Dışı Onarım**

### **2.6.2.1 Üretral Dilatasyon**

Üretral dilatasyon üretra darlığının tedavisinde kullanılan en eski ve en basit yöntemdir ve özellikle epitelyal darlığı olup, spongiyofibrosis olmayanlar için küratiftir. Bu tedavinin amacı daha fazla sıkılaşma oluşturmadan skar dokusunu germektir. Dilatasyon sırasında kanama meydana gelirse darlık gerilmeden dolayı yırtılmıştır. Bazı alanlarda daha yeni yaralanmalar görülebilir. Üretrayı germedeki en az travmatik metod yumuşak teknikler kullanarak çoklu tedavi seansları uygulamaktır. İşlemden önce inraüretral olarak instile edilen lokal anesteziyle yüzeysel anestezi oluşturmak, işlemi kolaylaştıracaktır. Küratif olmaması, ürosepsis riski taşıması ve yanlış yol (pasaj) oluşturabilmesi dezavantajlarıdır (32,35).



### 2.6.2.2 Optik İnternal Üretrotomi (OİÜ)

Optik internal üretrotomi direkt görüş altında transüretal olarak darlığın insizyon ya da ablasyon ile açılmasını öneren bir prosedürdür. Üretrotomi prosedürü sağlam dokunun oluşumuna izin vermek için skarın insize edilmesi (skar kontraktürünün serbestleştirilmesi) ve lümenin sağlıklı büyümesini kapsamaktadır. Bu yöntemde amaç, iyileşme sonrası kalıcı büyük luminal kalibrasyonu sağlamaktır (35) (Şekil 3-4).

Korpus spongiozumun anterior yüzünün en ince kısmı saat 10 ile 2 arasında yer almaktadır. Sadece saat 12 hizasından yapılan insizyon korpus spongiozuma penetre olabilir ve triangular ligamente uzanabilir. Bu bölgede yapılan insizyon korpus kavernoza ulaşmayabilir ancak derin kesi yapılırsa intrakrural boşluğa girilebilir. Kesi ile korpus kavernoza girilirse lokal kavernoza venookluzif disfonksiyona bağlı olarak erektil disfonksiyon gelişebilmektedir. Ayrıca kavernoza sinirler prostatik üretranın saat 5 ile 7, membranöz üretranın saat 3 ile 9 ve bulber üretranın saat 11 ile 1 hizasında seyrederek. Penil üretranın kavernoza sinirlerle yakınlığı bulunmamaktadır. Bu sebeplerden dolayı cerrahlar OİÜ'yu tek insizyon olacak şekilde saat 12 hizasından yapmaktadırlar. Uygun üretrotomiye takiben üretradan 24F (French) sonda rahatlıkla geçmelidir (4,7,35).

Dilatasyon ve OİÜ striktürün başlangıç tedavisinde aynı derecede etkili yöntemlerdir.

Eğer derin spongiyofibrozis varsa, OİÜ ile darlık küratifliği imkansızdır (35).

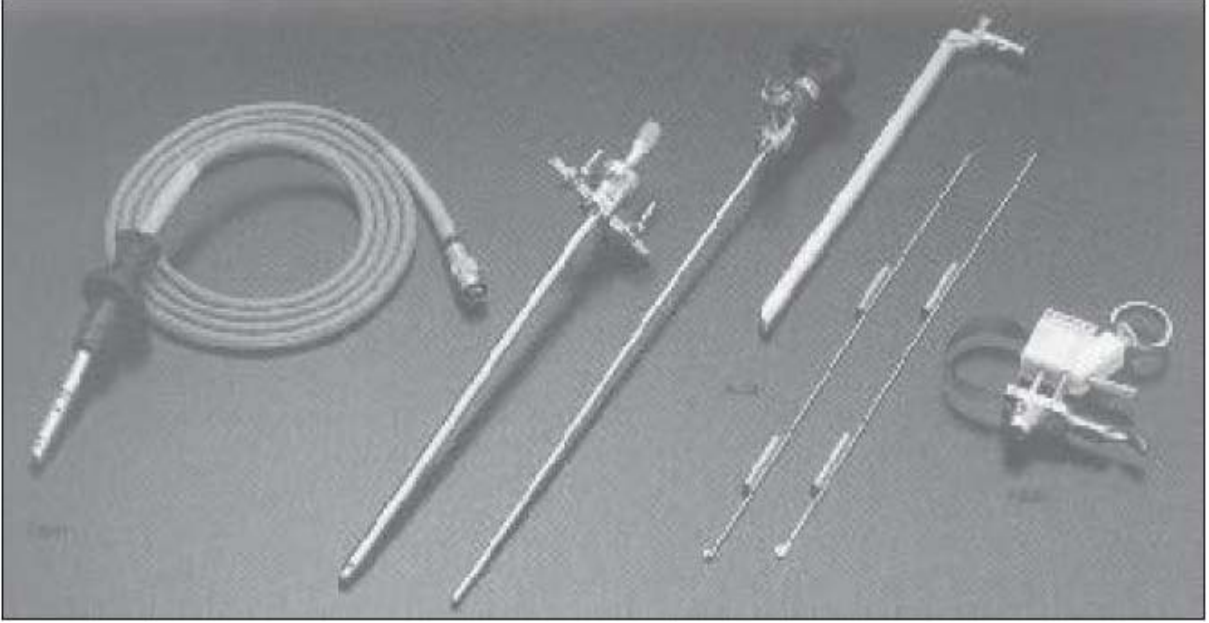
OİÜ'nün en sık komplikasyonu darlığın tekrarlamasıdır. OİÜ sonrası rekürrens oranı % 30 ile % 50 arasında değişmektedir (58,59).

Hastanın daha önce tedavi görmüş olması, darlığın 2 cm'den büyük, penil üretra lokalizasyonlu ve inflamatuvar kökenli olmasına ek olarak perioperatif infeksiyon olması rekürrens riskini arttıran faktörlerdir (1,7).

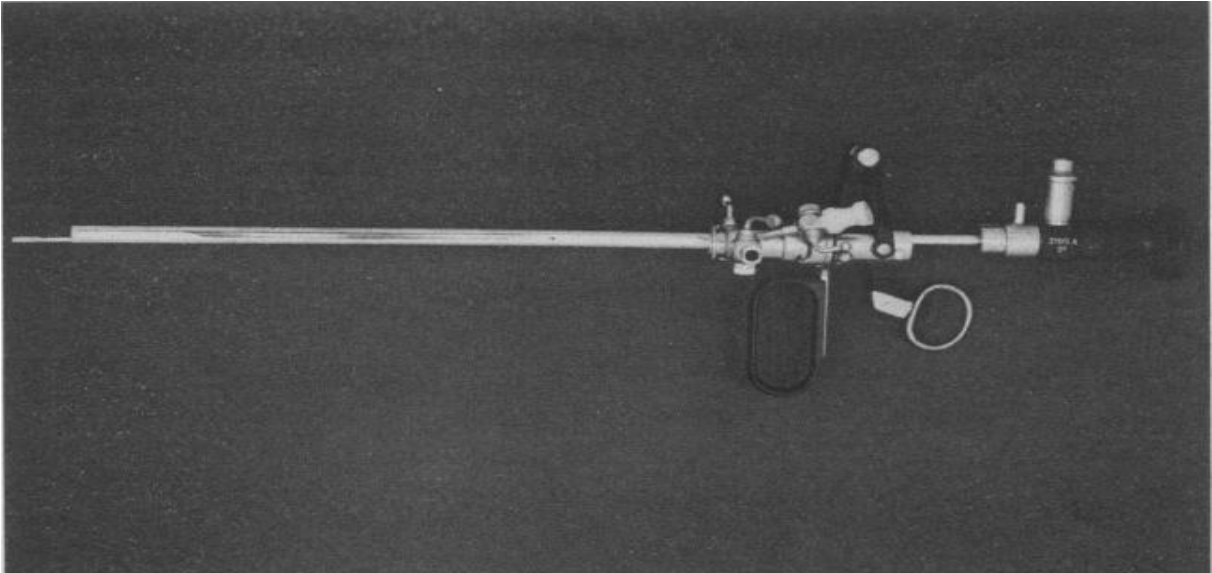
Darlığın tek veya primer olması, bulber üretra lokalizasyonlu olması, 1 cm'den küçük olması, ve geniş kalibrasyona sahip olması OİÜ ile tedavi sonrası uzun dönem başarıyı olumlu etkileyen faktörlerdir (7).

Daha az görülen bir komplikasyon ise kanamadır (çoğunlukla işlem sonrası ereksiyon ile ilgilidir). Direkt vizüel OİÜ yaparken normal salin sıvısı kullanılmalıdır (35).

Çoğu olgularda OİÜ, takip eden darlık rekürrensine rağmen başarılı olarak rapor edilmiştir (35).



Şekil 3: Optik internal üretrotomi ekipmanı



Şekil 4: Optik üretrotom soğuk bıçağı takılmış haliyle

Erken rekürrens görülen (3 ayda) striktürlerde ikinci OİÜ' nün kısa dönemde (24 ay) sınırlı etkisi vardır, ancak uzun dönemde (48 ay) etkisi yoktur. Tekrarlanan üçüncü OİÜ' nün ise hiçbir etkisi olmayacaktır. Bulber üretrada 1,5 cm'den kısa olan ve yoğun-derin spongiyofibroz olmayan darlıklarda OİÜ ile uzun dönem başarı oranı % 74'dür (7,35).

Kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olmaları, çok büyük tecrübe gerektirmemeleri, minimal invaziv yöntemler olarak kabul edilmeleri, çok düşük morbidite ve mortaliteye sahip olmaları ve ürologların üretroplastiye (daha iyi uzun dönem sonuçlarına rağmen) aşinalıklarının kaybolması; striktürün başlangıç tedavisinde aynı derecede etkili olan üretral dilatasyon ve OİÜ' nün daha yoğun kullanılmalarına ve standard tedavi haline gelmelerine neden olmuştur (3,7).

Ürologlar uzun dönem sonuçları iyi olmadığı için üretral dilatasyon ve OİÜ gibi yaygın kullanılan yöntemlerle lazer üretrotomi veya üretral stent gibi yöntemleri birleştirirerek kullanmaktadırlar (7).

Üretral dilatasyon ve OİÜ popüleritesinin bir başka nedeni ayrıntılı bir teknik olan üretroplasti cerrahisini az sayıda üroloğun bilip devam ettirmesidir. Örneğin; Amerika' da AUA üyesi ürologların % 60'ı bir yıl içerisinde hiç üretroplasti yapmamış sadece % 0.9' u bir yıl içerisinde onbirden fazla üretroplasti yapmıştır. Üçte ikisi literatürün de desteklediği gibi ancak tekrarlanan ve başarısızlıkla sonuçlanan dilatasyon ve OİÜ vakalarında üretroplasti yapılabileceğine inanmaktadırlar (7).

OİÜ uygulanımında lazer kullanımı yeni teknolojidir. Lazer üretrotomi hemostazla birlikte temiz kesi sağlayabilir. Ancak Mungadi ve ark. anterior üretra darlıklarında yüksek maliyetli lazer üretrotominin günümüzde konvansiyonel üretrotomiye hiçbir klinik avantajı olmadığını bildirmişlerdir (4).

### **2.6.2.3 Stent Yerleştirme**

Stentler bulber üretraya, eksternal sfinkterin 0,5 cm distaline yerleştirilirler. Pandülöz üretra hareketli olduğundan stent yerleştirmek için uygun bir yer değildir. Milroy ve Allen stent yerleştirdikleri 50 hastanın 5 yıl sonraki takibinde olguların % 84'ünde lümenin açık olduğunu rapor etmişlerdir. Stentlerin inkontinans, perineal ağrı, yerinden çıkma, yer değiştirme, enkrustasyon, hematuri, rekürren üriner trakt enfeksiyonları, spongiyofibrozis stimülasyonu gibi komplikasyonları bulunmaktadır (4).

## **2.7 Çalışmada Kullanılan Etken Maddeler**

### **2.7.1 Verapamil**

Fenilalkilamin türevi bir Ca<sup>++</sup> kanal blokeridir. Voltaja bağımlı Ca<sup>++</sup> kanalları çeşitli ilaç resöptörlerini taşır. Verapamil bu resöptörlere ve allosterik bölgelere bağlanarak kanalların açılmasını bloke eder ve membrandan Ca<sup>++</sup> kanal geçişini önlemiş olurlar. Sonuçta düz kasta relaksasyon gelişir. Ayrıca trombosit içine Ca<sup>++</sup> girişini engelleyerek trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu da engeller. Damar düz kas relaksasyonu ve hipotansif özellikleri yanında antianginal ve antiaritmik özellikleri vardır. Mide-barsak kanalından çabuk ve tam absorbe edilir; fakat karaciğerden ilk geçişi sırasında ileri derecede inaktive edildiği için ağızdan verilen verapamilin biyoyararlanımı oldukça düşüktür (% 10-20). Bu nedenle parenteral dozu oral dozun onda biri kadardır. Eliminasyon yarı ömrü 3-6 saatir. Plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. İdrar ile atılır. En sık görülen yan etkisi konstipasyondur. Ayrıca ciltte vazodilatasyon, yüzde kızarma, başağrısı, baş dönmesi, ayak bileğinde ödem ve ortostatik hipotansiyon yapabilir. Bradikardi ve A-V blok (2. ve 3. derece) oluşturabilir (60,61).

### **3. MATERYAL METOD**

#### **3.1 Deney Hayvanları**

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından deney hayvanları ve araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu'ndan izin alındı. Deneylerde kullanılan ratlar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney hayvanları barınağından temin edildi. Çalışmada kullanılan tüm ratlar  $24\pm 2^{\circ}\text{C}$  oda sıcaklığında ve % 50 -60 nem ortamında saklandı. Hayvanlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslendiler. Deney hayvanlarının ağırlıkları 170-250 gram arasındaydı; deneylerde toplam olarak 40 adet erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı.

#### **3.2 Üretral Hasar Modeli**

Çalışmanın yapılacağı gün sıçanlar araştırma laboratuvarına getirildi ve tartıldılar. Ratlara intraperitoneal olarak 60 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) verilerek anestezi sağlandı. Ratlara anestezi uygulandıktan sonra, eksternal üretral meatus polivinyl povidon ve steril gazlı bezle temizlendi. İntraüretral 22 gauge anjiyotet yerleştirildi. Penil cilt penil sulkus hattından çepçevre insize edilip disseke edilerek, penis köküne doğru deglove edildi. Üretra eksternal meatusdan yaklaşık 15 mm proksimalde saat 3 den 9 hizasına doğru anteriordan insize edildi. İnsize edilen yer saat 6 hizasından 7/0 vicrylle tek sütürle sütüre edildi. Sham ve kontrol grubu haricindeki 4 gruba 10 gün boyunca farklı protokollerde verapamil tedavisi uygulandı. 21. gün bütün ratlar ketamin HCL anestezisi altında sakrifiye edildi. Doku örnekleri üretral hasar oluşturmak için yapılan insizyonun proksimalinden penektomi ile alınarak histopatolojik olarak incelenmek üzere % 10'luk tamponlu nötral formaldehit solüsyonlu kaplara konularak 24 saat fikse edildi (Şekil 5-10).

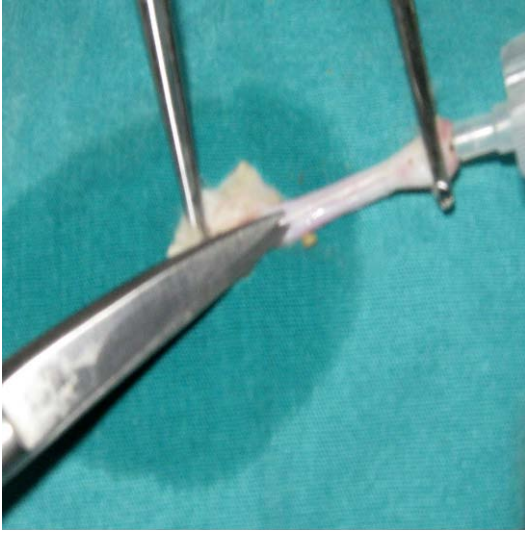
Histopatolojik değerlendirme Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında yapıldı.



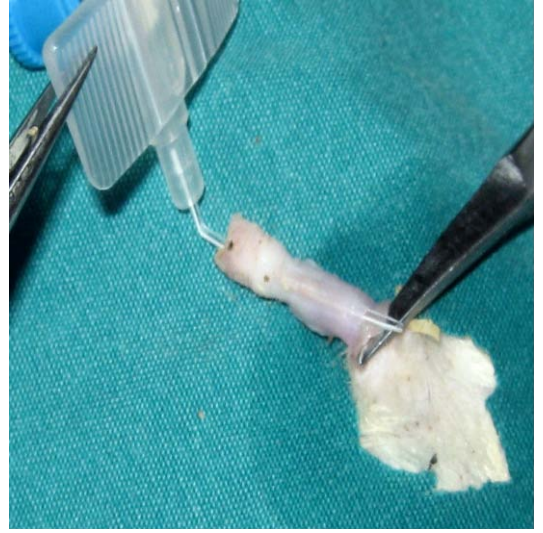
Şekil 5. Penil cildin deglove edilmesi



Şekil 6. Deglovasiyonun tamamlanması



Şekil 7. Makasla üretranın kesilmesi



Şekil 8. Kesi yerinden kateterin çıkmış hali



Şekil 9. Kesinin saat 6 hizasından sutureasyonu



Şekil 10. Kesinin sutureasyon sonrası görünümü



### 3.3 Deney Grupları

Ratlar kontrol grubunda 5 diğer gruplarda 7 olacak şekilde 6 deney grubuna ayrıldı.

**Grup 1 (Sham):** Penil cilt deglove edildi. Üretra meadan 15 mm uzaklıktan insize edilip sonra 7/0 vicrylle sütüre edildi (üretal hasar modeli oluşturuldu). Hiçbir tedavi verilmedi. Deneyin ikinci günü 1 rat ex oldu. Diğer ratlar 21 gün sonra sakrifiye edilip histopatolojik inceleme için penektomileri yapıldı.

**Grup 2 (Kontrol):** Penil cilt, penil sulkustan çepeçevre insize edilip penis köküne doğru deglove edildikten sonra tekrar penil sulkusa 7/0 vicrylle sütüre edildi. Hiçbir tedavi verilmedi. Ratlar 21 gün sonra sakrifiye edilip histopatolojik inceleme için penektomileri yapıldı

**Grup 3 (8 mg/kg/gün/sc):** Üretal hasar modeli oluşturuldu ve 10 gün boyunca 8 mg/kg/sc verapamil uygulandı. Ratlar 21 gün sonra sakrifiye edilip, histopatolojik inceleme için penektomileri yapıldı.

**Grup 4 (2,5 mg/gün intraüretal (i.ü.) irrigasyon):** Üretal hasar modeli oluşturuldu. No:20 gauge anjioket yardımıyla 2,5 mg verapamil 20 ml salinle dilüe edilip, 5 dk boyunca intraüretal irrigasyon (irrig.) yapıldı. Deneyin ikinci günü bir rat ex oldu. İşlem 10 gün sürdürüldü. Ratlar 21 gün sonra sakrifiye edilip, histopatolojik inceleme için penektomi yapıldı.

**Grup 5 (10 mg/gün i.ü. irrig.):** Üretal hasar modeli oluşturuldu. No:20 gauge anjioket yardımıyla 10 mg verapamil 20 ml salinle dilüe edilip, 5 dk boyunca intraüretal irrigasyon yapıldı. İşlem 10 gün sürdürüldü. Ratlar 21 gün sonra sakrifiye edilip, histopatolojik inceleme için penektomileri yapıldı.

**Grup 6 (10 mg/gün i.ü. irrig.+8 mg/kg/gün/sc):** Üretal hasar modeli oluşturuldu. No:20 gauge anjioket yardımıyla 10 mg verapamil 20 ml salinle dilüe edilip, 5 dk boyunca intraüretal irrigasyon ve 8 mg/kg/sc verapamil uygulandı. Deneyin ikinci günü bir rat ex oldu. İşlem 10 gün sürdürüldü. Ratlar 21 gün sonra sakrifiye edilip, histopatolojik inceleme için penektomileri yapıldı.

### 3.4 Kullanılan İlaçlar

Çalışmada kullanılan ilaçların listesi: Ketamin (KETALAR flakon, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret AŞ, Küçükkarıştıran/Lüleburgaz/KIRKLARELİ); Verapamil (İSOPTİN amp 5 mg/2 ml, Abbott Laboratuvarı AŞ, Kavacık/Beykoz/İSTANBUL).

### 3.5 Histopatolojik Olarak İncelenmesi

Histopatolojik inceleme için doku örnekleri % 10'luk tamponlu nötral formaldehit solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Örneklerin tümü doku takip cihazında rutin takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Bu parafin bloklardan mikrotom ile her doku örneği için 5 µm kalınlığında seri kesitler hazırlanarak Hemotoksilen Eozin (HE), Mason-Trikrom boyaları ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobunda 8X, 20X, 40X ve 100X büyütmede değerlendirildi. Değerlendirme yaparken, kronik inflamasyonun göstergesi olarak Hemosiderin Yüklü Makrofajlar (HYM) ölçüt alındı ve fibrozis konnektif doku oluşumu ile değerlendirildi. Eğer boyanma ve fibrozis yoksa (-) değer verildi. Hafif boyanma ve fibrozise (<% 25) (+) değer verildi. Orta derecede boyanma ve fibrozise (% 25-% 50) (++) değer verilirken yoğun boyanma ve fibrozis (>% 50) görülenlere (+++) değer verildi. (+++)'den (-)'e doğru progresyon önemli kabul edildi. Histopatolojik bulguların gruplara göre ortalama skorları: “(-): bulgu yok= 0 puan”, “(+): hafif= 1 puan”, “(++): orta= 2 puan” ve “(+++): şiddetli= 3 puan” olarak derecelendirilip hesaplandı (6).

### 3.6 İstatistik

İstatistiksel analizin yapılmasında bilgisayar programı olarak “SPSS 16.0 for Windows” (SPSS Inc., Chicago, IL; USA) kullanıldı. Sayısal değişkenler mean skor (ortalama değer)±standart sapma şeklinde sunuldu. Histopatolojik verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sırasında iki grup arasındaki farkın belirlenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mann-Whitney U testi için  $p<0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1 Histopatolojik Bulgular

#### 4.1.1 Üretral Dokunun HE (Hemotoksilen Eozin) ve Mason-Trikrom İle Boyanma Özellikleri

Gönderilen dokular % 10 formol içerisinde fikse edildi. 4 mm aralıklarla tüm doku halka şeklinde kesilerek her hayvana ait örnek tek kasete konularak takibe alındı. Rutin takip işleminden sonra parafin bloklara gömüldü. Mevcut bloklardan 5 mikronluk kesitler alınıp HE ve Mason-Trikrom ile boyandı. Histolojik kesitlerde dokular HYM ve fibrozis varlığı açısından 0-3 arası olacak şekilde derecelendirildi. Kontrol grubunda, grup 5 ve grup 6 ya ait kesitlerde fibrozise rastlanmazken en fazla fibrozis sham grubunda görüldü. Orta derecede fibrozis sadece grup 4'e ait bir ratın kesitlerinde izlenirken, grup 3 ve sham grubunda hafif derecede fibrozis bulunan kesitler izlendi. Şiddetli fibrozis derecesine hiçbir grupta rastlanmadı. Sham grubu ve grup 4'de orta derecede inflamasyon bulunan kesitler izlenirken diğer gruplarda hafif derecede inflamasyon bulunan kesitler görüldü. Sham grubu kesitlerinde grup 4'den daha fazla kesitte inflamasyon görüldü. Kesitlerde şiddetli inflamasyon derecesine rastlanmadı. Kontrol grubu kesitlerinde inflamasyon görülmedi (Şekil 11-18).

#### 4.1.2 HE ve Mason-Trikrom İle Boyanan Üretral Dokunun Fibrozis Skorları

Üretral doku kesitlerinin histopatolojik değerlendirilmesiyle verilen fibrozis skorları incelendiğinde 0 ile 2 arasında değişen değerler elde edilmiştir. Üretral dokunun Hematoksilen-Eosin ve Mason Trikrom boya incelenmesi ile elde edilen skorların median (Ortanca) değerleri: Grup 1'de 1, Grup 2, 3, 4, 5, 6'da 0 olarak saptanırken, mean (Ortalama) ve standart sapma değerleri: Sham grubunda  $0,8333\pm 0,40825$ , Kontrol grubunda  $0,0000\pm 0,00000$ , 8 mg/kg/gün/sc tedavi grubunda  $0,2857\pm 0,48795$ , 2,5 mg/20ml/i.ü. irrig./gün tedavi grubunda  $0,3333\pm 0,81650$ , 10mg/20ml/i.ü. irrig./gün tedavi grubunda  $0,0000\pm 0,00000$ , 8 mg/kg/gün/sc+10mg/20ml/i.ü irrig./gün tedavi grubunda  $0,0000\pm 0,00000$  olarak saptanmıştır. En yüksek ortalama değer (Mean skor) sham grubunda, en düşük ortalama değerler ise kontrol grubunda, 10mg/20ml/i.ü irrig./gün tedavi grubunda, ve 8 mg/kg/gün/sc+10mg/20ml/i.ü irrig./gün tedavi grubunda elde edilmiştir.

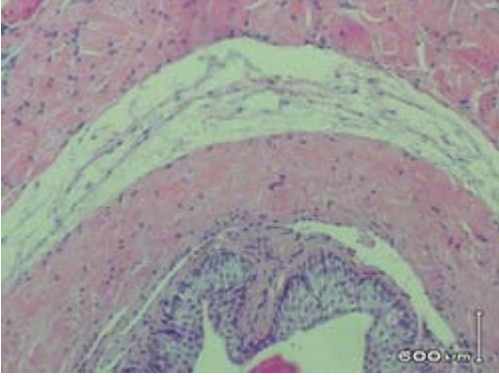
Gruplar fibrozis skorlarına göre MannWhitney U testi ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda fibrozise rastlanmazken sham grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek fibrozise rastlanmıştır ( $p<0.05$ ). 8 mg/kg/gün/sc ve 2,5 mg/20ml/i.ü. irrig./gün tedavi gruplarında Sham grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

10mg/20ml/i.ü irrig./gün ve 8 mg/kg/gün/sc+10mg/20ml/i.ü irrig./gün tedavi grubunda Sham grubuna göre anlamlı derecede düşük fibrozis saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tedavi gruplarının arasında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo I, Tablo II, Şekil 19,20).

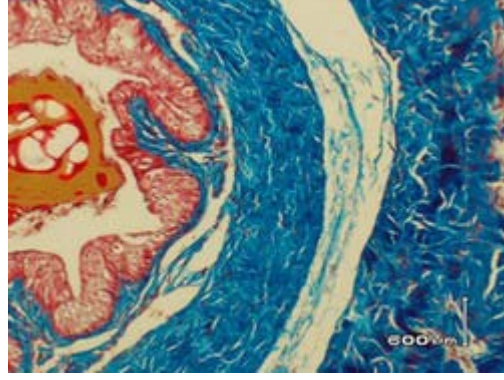
#### **4.1.3 HE ve Mason-Trikrom İle Boyanan Üretral Dokunun HYM Skorları**

Üretral doku kesitlerinin histopatolojik değerlendirilmesiyle verilen HYM skorları incelendiğinde 0 ile 2 arasında değişen değerler elde edilmiştir. Üretral dokunun Hematoksilen–Eosin ve Mason Trikróm boya incelenmesi ile elde edilen skorların median (ortanca) değerleri: Grup 1 ve 5’de 1; Grup 6’da 0,5; Grup 2, 3, 4’de 0 olarak saptanırken, mean (ortalama) skor ve standart sapma değerleri: sham grubunda  $1,1667\pm 0,75277$ , kontrol grubunda  $0,0000\pm 0,00000$ , 8 mg/kg/gün/sc tedavi grubunda  $0,4286\pm 0,53452$ , 2,5 mg/20ml/i.ü.irrig./gün tedavi grubunda  $0,5000\pm 0,83666$ , 10mg/20ml/i.ü.irrig./gün tedavi grubunda  $0,5714\pm 0,53452$ , 8 mg/kg/gün/sc+10mg/20ml/i.ü irrig./gün tedavi grubunda  $0,5000\pm 0,54772$  olarak saptanmıştır. En yüksek ortalama değer sham grubunda, en düşük ortalama değer ise kontrol grubunda elde edilmiştir.

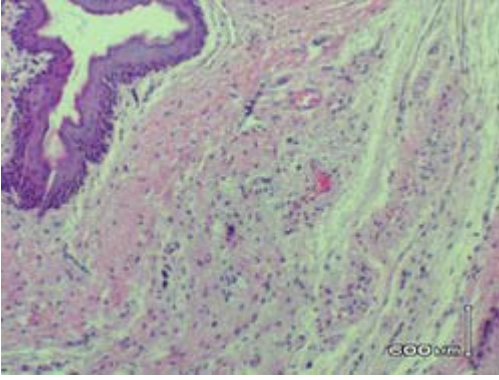
Gruplar ortalama HYM skorlarına göre MannWhitney U testi ile karşılaştırıldığında sham grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek sonuç saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tedavi gruplarında, hem sham grubuna hemde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo I, Tablo III, Şekil 21,22).



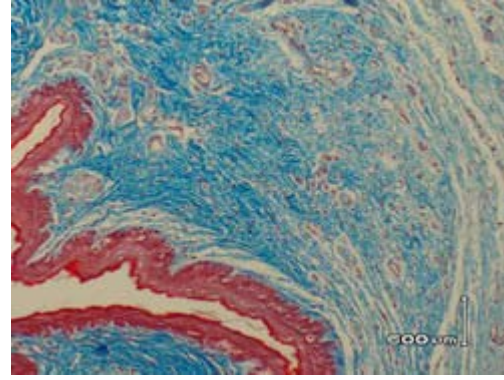
Şekil 11. Normal görünüm (HE, X100)



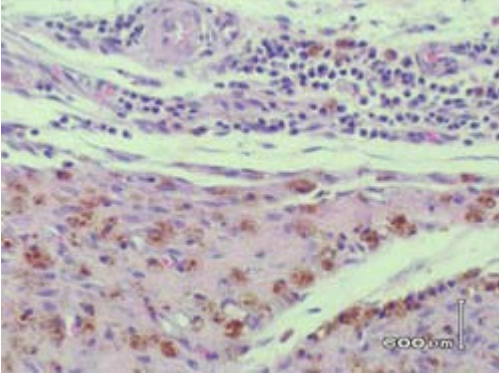
Şekil 12. Normal görünüm (Mason-trikrom, X100)



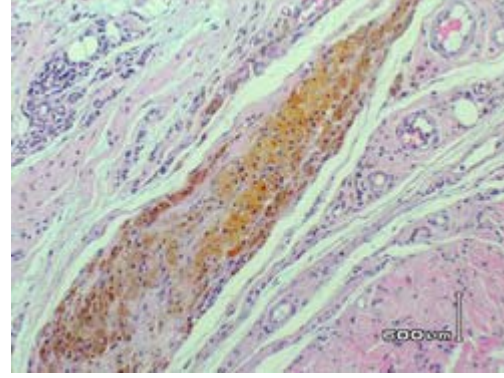
Şekil 13. Hafif dereceli fibrozis (HE, X100)



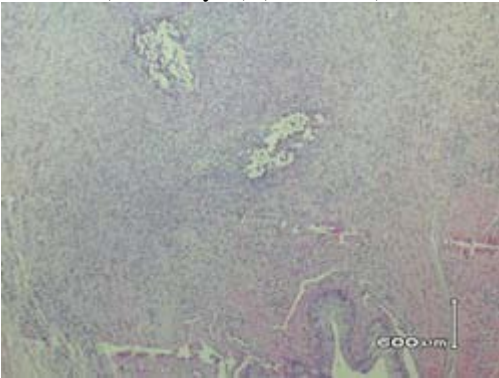
Şekil 14. Hafif dereceli fibrozis (Mason-trikrom, X100)



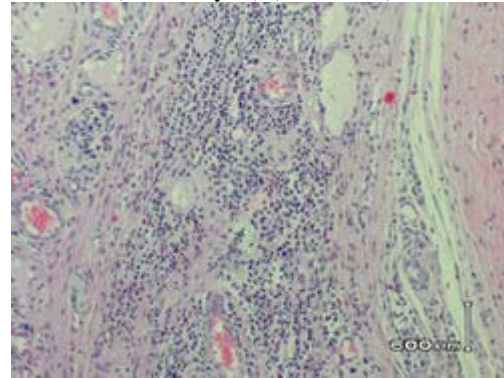
Şekil 15. Hafif dereceli HYM infiltrasyonu (inflamasyon) (HE, X100)



Şekil 16. Orta dereceli HYM infiltrasyonu (inflamasyon) (HE, X100)



Şekil 17. Orta dereceli fibrozis (HE, X40)



Şekil 18. Şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu (HE, X100)

Tablo I: Deney gruplarının histopatolojik değerlendirme sonuçları

Gruplar	Rat No	Hemosiderin Yüklü Makrofajlar	Fibrozis
Grup 1 (Sham)	1	+	+
	2	-	-
	3	+	+
	4	+	+
	5	++	+
	6	++	+
Grup 2 (Kontrol)	1	-	-
	2	-	-
	3	-	-
	4	-	-
	5	-	-
Grup 3 (8mg/kg/sc/gün)	1	-	+
	2	+	+
	3	-	-
	4	+	-
	5	+	-
	6	-	-
	7	-	-
Grup 4 (2.5mg/20ml/ i.ü. irrig./gün)	1	-	-
	2	-	++
	3	+	-
	4	++	-
	5	-	-
	6	-	-
Grup 5 (10mg/20ml/ i.ü. irrig./gün)	1	-	-
	2	+	-
	3	+	-
	4	+	-
	5	-	-
	6	-	-
	7	+	-
Grup 6 (8mg/kg/sc/gün +10mg/20ml/ i.ü. irrig./gün)	1	+	-
	2	-	-
	3	-	-
	4	-	-
	5	+	-
	6	+	-

(-): fibrozis ve boyanma yok (skor=0)

(+): hafif fibrozis ve boyanma (skor=1)

(++) : orta derecede fibrozis ve boyanma (skor=2)

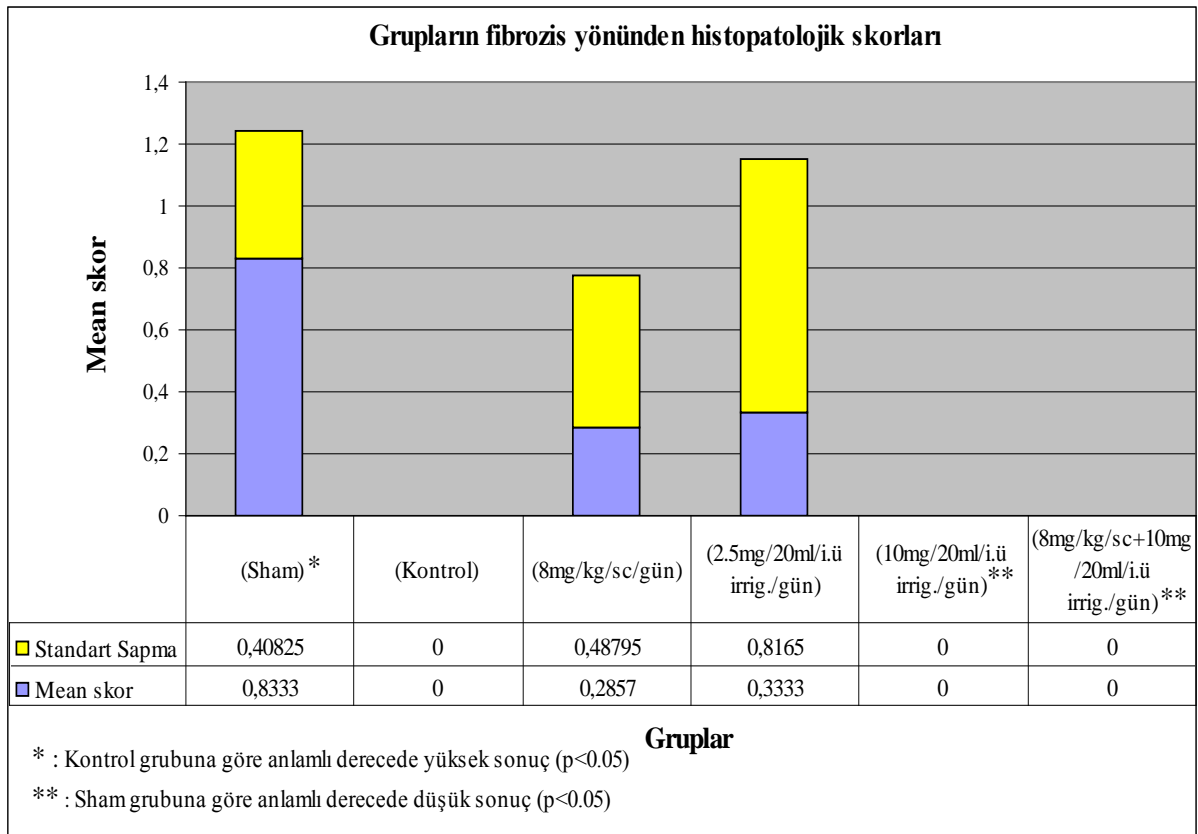
(+++): yoğun fibrozis ve boyanma (skor=3)

Tablo II: Doku kesitlerinin gruplara göre fibrozis açısından histopatolojik analiz sonuçları

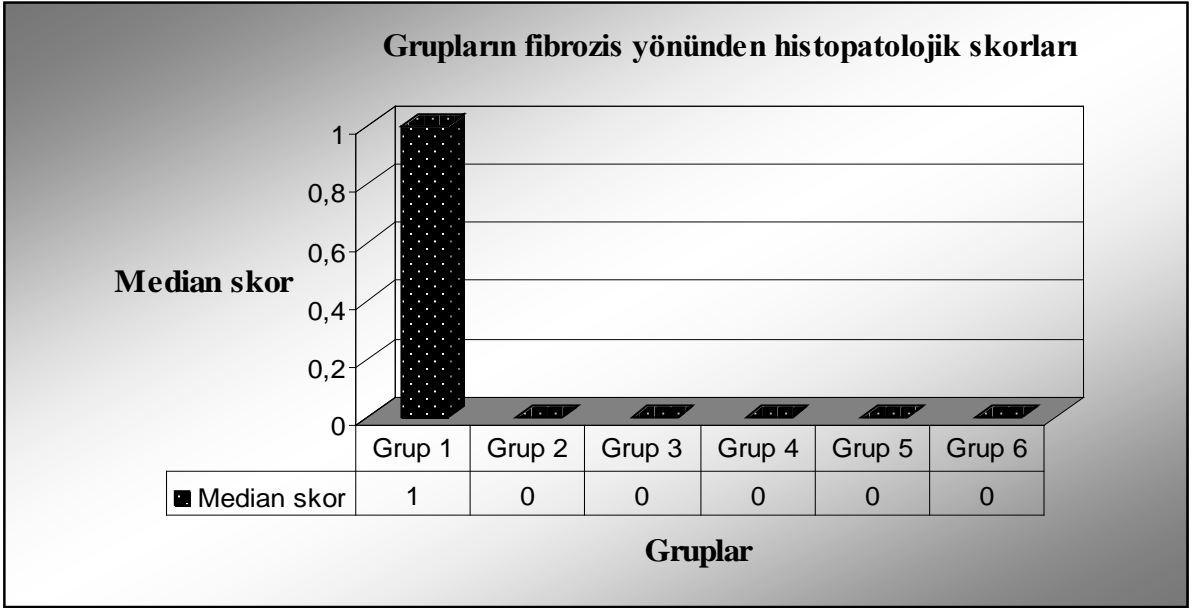
Fibrozis	Grup 1 (Sham)*	Grup 2 (Kontrol)	Grup 3 (8mg/kg/sc/gün)	Grup 4 (2.5mg/20ml/i.ü irrig./gün)	Grup 5 (10mg/20ml/i.ü irrig./gün)**	Grup 6 (8mg/kg/sc+ 10mg/20ml/i.ü irrig./gün)**
Mean skor	0,8333	0,0000	0,2857	0,3333	0,0000	0,0000
±Standart sapma	±0,40825	±0,00000	±0,48795	± 0,81650	±0,00000	±0,00000
Median skor	1	0	0	0	0	0
(Minimum maksimum)	(0-1)	(0-0)	(0-1)	(0-2)	(0-0)	(0-0)

\*: Kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek sonuç ( $p<0.05$ )

\*\* : Sham grubuna göre anlamlı derecede düşük sonuç ( $p<0.05$ )



Şekil 19. Grupların fibrozis yönünden histopatolojik mean skor±standart sapma değerlerinin grafiksel gösterimi



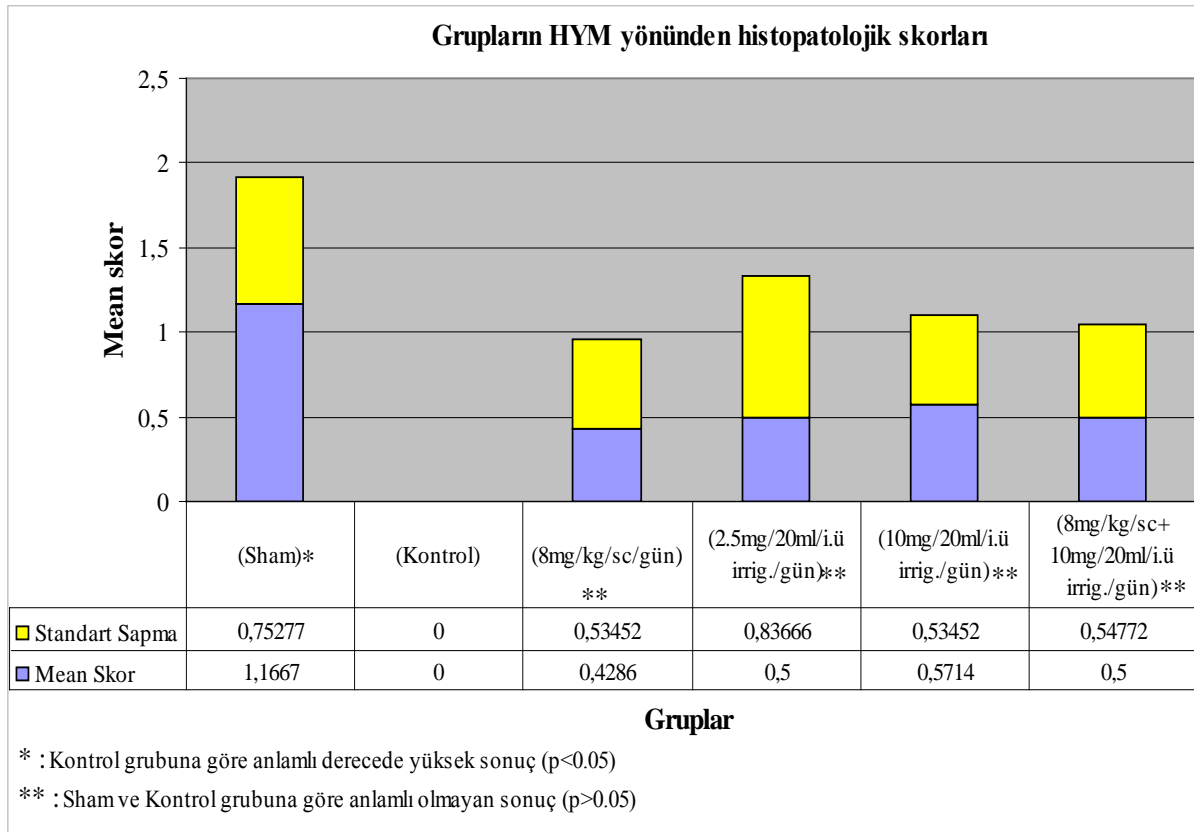
Şekil 20. Grupların fibrozis yönünden histopatolojik median skorlarının grafiksel gösterimi

Tablo III: Doku kesitlerin gruplara göre HYM açısından histopatolojik analiz sonuçları

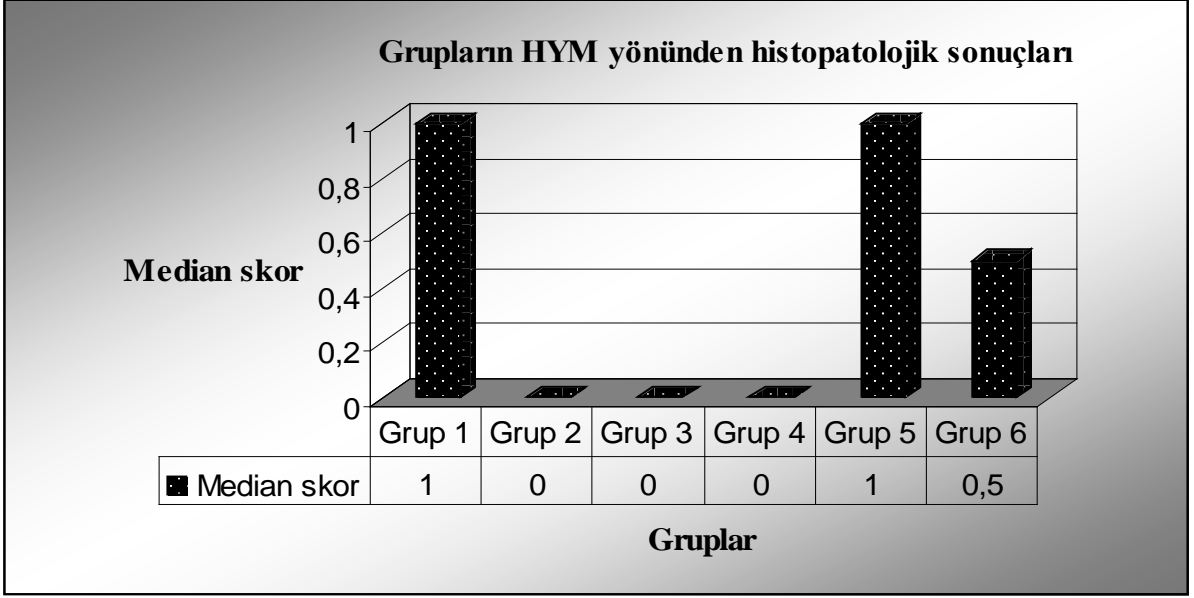
Hemosiderin yüklü makrofajlar (HYM)	Grup 1 (Sham) *	Grup 2 (Kontrol)	Grup 3 (8mg/kg/sc/gün) **	Grup 4 (2.5mg/20ml/i.ü irrig./gün) **	Grup 5 (10mg/20ml/i.ü irrig./gün) **	Grup 6 (8mg/kg/sc+ 10mg/20ml/i.ü irrig./gün) **
Mean skor	1,1667	0,0000	0,4286	0,5000	0,5714	0,5000
±Standart sapma	±0,75277	±0,00000	±0,53452	± 0,83666	±0,53452	±0,54772
Median skor	1	0	0	0	1	0.5
(Minimum maksimum)	(0-2)	(0-0)	(0-1)	(0-2)	(0-1)	(0-1)

\*: Kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi sonuç ( $p<0.05$ )

\*\* : Sham ve Kontrol grubuna göre anlamlı olmayan sonuç ( $p>0.05$ )



Şekil 21. Grupların HYM yönünden histopatolojik mean skor±standard sapma değerlerinin grafiksel gösterimi



Şekil 22. Grupların HYM yönünden histopatolojik median skorlarının grafiksel gösterimi



## 5.TARTIŞMA

Üretral darlık eğer tedavi edilmezse KBY'ye kadar ilerleyebilecek bir durumdur. Üretral darlığın günümüzde en sık sebebi travmadır. Travma içerisinde ise iyatrojenik travmalar öne çıkmaktadır. İyatrojenik travmaların da en sık sebebi intraüretral enstrümentasyonlardır. Hem toplumdaki şiddet ve travma olaylarındaki artış hem de ürolojideki enstrümentasyon işlemlerinin sayısal olarak artması üretral striktür insidansını attırmakta ve önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır (1,3,4,5).

Üretral striktür tedavisinin amacı en az morbidite ve mortaliteyle hastayı tedavi etmek ve normal aktivitesine en kısa zamanda geri döndürmektir. Bunun için birçok yöntem değişik başarı oranlarıyla uygulanmaktadır.

Açık cerrahi girişimler yüksek başarı ve düşük rekürrens oranlarına rağmen zahmetlidirler ve her klinikte yapılamamaktadır. Tedavide en çok kullanılan yöntemler; açık cerrahiye göre daha fazla rekürrens oranlarına rağmen morbidite ve mortalitesi az olan, uygulaması daha rahat olan ve daha az invaziv olan üretral dilatasyon ve OİÜ'dür (7,62).

Enstrümentasyon işlemlerinden sonra striktür gelişimini önlemek ve klinik pratikte üretral darlık tedavisinde en sık kullanılan iki yöntem olan dilatasyon ve ÖİÜ'nün yüksek rekürrens oranlarını azaltmak bugün için tedavinin önündeki en önemli sorunlardır. Yüksek rekürrens oranları ayrıca tedavi maliyetini de yükseltmektedir (63).

Bu durum araştırmacıları striktür gelişimini önleyerek tedaviden sonra gelişebilecek rekürrens oranlarını azaltmaya yönelik medikal tedavileri araştırmaya sevketmiştir. Üretral striktürü kür etmekle uğraşmaktansa onun oluşumunu önlemek akla daha yatkındır. Biz de bu mantıktan yola çıkarak çalışmamızda bir KKB olan verapamilin üretral striktür gelişimini önlemedeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Literatürde üretral yaralanma için çok az deneysel model bulunmaktadır. Ayyıldız ve ark. ratlarda internal üretrotominin soğuk bıçağı ile intraüretral olarak eksternal meadan yaklaşık 0,4 cm proksimalden başlayarak, üretranın etrafındaki kasları ve spongiozumu kapsayacak derinlikte, saat 4 ve 8 hizasından 0,5 cm uzunluğunda longitudinal kesi yapmışlardır (6). Dünder ve ark. ince bir çengeli ratın eksternal measından geçirip üretranın saat 12 hizasından üretral kanama oluşana kadar çizilmesi ile model oluşturmuşlardır (64). Nagler ve ark. üretral hasar modeli oluştururken spinal iğnesinden yararlanmışlardır. İğne kılıfından 2 mm dışarı çıkarılmış 10 wattlık koagülasyon akımı 1 saniyelik süreler boyunca üretral meatustan 8, 10, 12 mm içeri itilmiş iğneden mukozaya tatbik edilerek hasar modeli

oluşturmuşlardır (65). Jaidane ve ark. tavşanlarda 11 Fr pediyatrik rezekteskop kullanarak verumontanumdan 15 mm distalde bulber üretrada saat 1 ile 11 arasında mukozada ülserasyon oluşana dek çepeçevre elektrokoagülasyon yöntemi ile hasar modeli oluşturmuşlardır (66). Biz Şahinkanat ve ark.'nın uygulamış oldukları deneysel modeli uyguladık. Şahinkanat ve ark.'nın fibrotik striktür gelişimini önlemede botoxla yaptığı çalışma bizim çalışmamızla üretral hasar modeli oluşturma bakımından benzeşmektedir (67). Sahinkanat ve ark. ratın penil cildini deglove ettikten sonra meadan 15 mm proksimalde üretrayı saat 2-10 arasından transvers olarak makasla kesmişlerdir. Ratlarla yapılan diğer modellerde üretraya verdiğimiz hasarı görerek vermediğimiz için yeterli bir hasar verip vermediğimizi anlayamayız. Sahinkanat ve ark. rat modelinde kateter üzerinden üretrayı direk görerek kestikleri için, diğer rat modellerine göre daha güvenli olduğuna karar vererek bu modeli tercih ettik.

Literatürde üretral striktür gelişimini medikal tedavi ile önleme konusunda yapılmış çalışmalar bulunmasına karşın, kliniklerde oturmuş standard bir tedavi olarak kullanılan bir yöntem bulunmamaktadır.

1988'de Tozawa ve ark. sairei-to isimli farklı bitki ekstraktları içeren bir karışımı 9 mg/gün dozunda TUR-P (Prostatın Transüretral Rezeksiyonu) operasyonu sonrası üretral striktür gelişen 2 hastada kullanmış ve 7-8 aylık takiplerinde striktür izlenmediğini bildirmişlerdir. Sairei-to'nun etki mekanizması olarak granülasyonu ve fibroplast proliferasyonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir (6).

Triamnisolon bir kortikosteroiddir. Maksimum etkisini injeksiyonun 3. haftasında gösterir ve lezyonda 3 ay kadar kalabilir. Kollajenazı arttırarak kollajen birikimini ve kontraktür gelişimini önler. Damico ve ark. triamnisolon ile yaptıkları çalışmada mesane boynu kontraktürü olan 24 hastanın mesane boynuna 120 mg triamnisolon injekte ederek %95 başarı elde etmişlerdir (68).

Cole ve ark. yaptıkları çalışmada neisseria gonoreye sekonder striktür gelişen 8 vakaya günde 2 defa intraüretral antibiyotik + hidrokortizon kombinasyonu kullandılar. Bu hastalar bu ek tedavi öncesi otuzdört günde bir dilatasyona ihtiyaç duyarken dilatasyon ihtiyaçlarının yüzelliüç günde bire yükseldiğini rapor ettiler (69).

Nagler ve ark. rat modeli üzerinde yaptıkları invivo ve invitro çalışmada; üretral striktür tedavisi için tip 1 kollajen sentez inhibitörü halofuginonu hem oral hem de intraüretral yoldan uyguladılar. Halofuginonun kollajen  $\alpha$  gen ekspresyonunu önemli derecede azalttığını böylece striktür oluşumunu ve rekürrensi önlediğini gösterdiler (65).

Sahinkanat ve ark. internal üretrotomi işleminden sonra meydana gelen rekürrenslerde varsayılan histopatolojinin; epitelizasyon aşamasındaki yara kontraksiyonları nedeniyle hareketlilik gösteren yara dudaklarının skar oluşumuna neden olması ve sonuçta striktürün yinelenmesi tezinden (35) yola çıkarak, çizgili ve düz kaslarda paralizisi yapan Botoks-A'yla yara bölgesinde kemoimmobilizasyon oluşturularak striktür gelişimini önlemeye çalıştılar. Ratların penis cildini deglove edip, üretrayı meadan 15 mm proksimadan saat 2-10 arasından transvers olarak kesip, kesi kenarlarının altına üstüne ve lateraline olmak üzere 4 kadrana toplam 1.5 U/0,1ml Botoks-A yapmışlar ve kontrol grubuna göre Botoks-A uygulanan grupta fibrozisde anlamlı derecede azalma rapor etmişlerdir (67). Bizim çalışmamız üretral darlık modeli ve grupları kıyaslama kriterleri bakımından Sahinkanat ve ark.'nın çalışmasıyla benzeşmektedir. Biz çalışmamızda bir KKB olan verapamili kullandık. Yara iyileşmesinin "proliferatif" fazında granülasyon dokusu içerisindeki fibroplastlar miyofibroplast tipinde olduğu için içerdikleri filamentlerle yara kontraksiyonu sağladılar. "Matriks oluşumu ve yeniden yapılanma" evresinde granülasyon dokusu olgun skar dokusuna dönüşür. Bu dönemin başlangıcında fibroplastlar bol miktarda fibronektin sentezler ve salgırlarken, fibronektin matriks üzerinde yerleşen miyofibroplastlar yara kontraksiyonunu sağladılar. Yara iyileşmesinin 4. gününden sonra yaralar daha fazla kontrakte olurlar ve bu durum epitelizasyon tamamlana kadar devam eder (70). Normal yara iyileşmesinde fizyolojik olarak remodeling fazında doku onarımı tamamlandığında miyofibroplast kontraksiyonu sonlanır. Patolojik yara iyileşmesinde ise hipertrofik skar dokusu ve diğer fibrotik hastalıklarda olduğu gibi miyofibroplast kontraksiyonu persiste olur ve doku deformasyonuna neden olur (71). Bhaskar ve ark. ratlarda normal ve steroidle suprese olmuş insizyon ve eksizyon yara modellerine oral KKB uyguladılar ve sonuçta hem normal hem de steroidle suprese olmuş yaralarda KKB' nin yara kontraksiyon oranını arttırarak yara iyileşmesini arttırdığını rapor ettiler (72). Sank ve ark. hayvan modelinde oluşturdukları lineer cilt insizyonuna topikal kalsiyum uyguladılar (5mmol/L/day) ve bozulmuş yara iyileşmesi ve kronik yaraların karakteristik bulgusu olan yara kontraksiyonu gecikmesini saptadılar. Bu kronik yaralara verapamil uygulaması ile yaraların kapandığı görüldü. Böylece kalsiyumun kronik yaralarda anahtar rol oynayabileceğini rapor ettiler (73). Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi bizim çalışmamızda kullandığımız verapamil de aynı yolla olmasa bile yara kontraksiyonu üzerinden etki ederek yara iyileşmesini arttırmaktadır.

Mitomisin'in fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek skar formasyonunu önlediği üroloji dışında diğer alanlarda yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. Ayyıldız ve ark. ratlar

üzerinde oluşturdukları üretral hasar modelinde ratlara intraüretral mitomisin uyguladılar. Kontrol grubuna göre tedavi grubunda hemosiderin yüklü makrofaj, mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrozisde anlamlı derecede fark saptadılar. Yüksek dozlarda toksik olan mitomisinin düşük dozlarda kullanılarak internal üretrotomiyle kombine olarak kullanılabileceği sonucuna vardılar (6). Bizde çalışmamızda kronik inflamasyonun göstergesi olarak hemosiderin yüklü makrofajlara ve fibrozis derecesine göre grupları kıyasladık, bu nedenle çalışmamız Ayyıldız ve ark.'nın çalışmasıyla histopatolojik parametreler açısından benzeşmektedir.

Akut inflamasyon nispeten kısa bir süreçtir ve birkaç dakika ile birkaç gün içerisinde sonlanır. Biz ratları 21. günde sakrifiye ettiğimiz için inflamasyonu değerlendirmede kronik inflamasyon bulgularını göz önüne aldık. Mononükleer hücreler makrofaj, plazmosit ve lenfositlerden oluşur. Mononükleer hücre infiltrasyonu kronik inflamasyonda görülür. Ancak kronik inflamasyon daha ziyade lenfosit ve makrofaj toplanması ile karakterizedir. Kronik inflamasyon odağında makrofaj birikimi kalıcıdır. Kanama alanındaki eritrositlerin yıkımından sonra eritrosit artıkları makrofajlar ile fagosite edilir ve hem demiri yüklü, yani hemosiderin yüklü makrofajlar oluşur. Kesi alanındaki kanamadan dolayı hemosiderin yüklü makrofajlar burada birikirler. Bu açıdan bakıldığında hemosiderin yüklü makrofajlar aldığımız birçok kesit içerisinde üretral kesi alanının yerini gösterme bakımından da bize yardımcı olurlar. Makrofajlar kronik inflamasyonda da en önemli role sahip hücrelerdir (74). Biz bu nedenlerden dolayı çalışmamızda hemosiderin yüklü makrofajları kronik inflamasyon göstergesi olarak yeterli bulduk ve Ayyıldız ve ark. gibi mononükleer hücre infiltrasyonunu değerlendirmedik (6). Ancak tedavi gruplarında HYM infiltrasyonu bakımından Ayyıldız ve ark.'nın aksine anlamlı fark saptayamadık. Sham grubu ile yapılan karşılaştırmalarda da tedavi gruplarında anlamlı fark saptayamadık, ancak kontrol grubu ile tedavi grupları arasında da anlamlı fark olmayışı ( $p>0,05$ ) inflamasyonun anlamlı derecede olmasa bile bir miktar düzeldiğini bize göstermektedir ( $p>0,05$ ).

Literatürde KKB'lerin fibrozis gelişimini önlemesi konusunda yapılmış birçok çalışma bulunmasına rağmen üretral striktürde yapılmış tek çalışma vardır o da; Dündar ve ark.'nın hayvan modelinde diltiazem ile yapmış oldukları çalışmadır (64). Biz literatürde Pubmed üzerinden yaptığımız araştırmada üretral striktür gelişiminin önlenmesi veya üretral yara iyileşmesi konusunda verapamille yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Ancak literatürde verapamilin doku fibrozisi üzerine etkisini diğer organlarda araştıran çalışmalar vardır. Örneğin; Xu ve ark. ratlarda çok sayıda hepatotoksik faktörlerle indüklenen

karaciğer fibrozisi üzerine verapamilin etkisini araştırdıkları çalışmalarında verapamilin hepatit dejenerasyonunu ve nekrozisini azalttığını ve karaciğer fibrozisini geciktirdiğini saptamışlardır (75).

Peyroni hastalığı peniste tunika albugineada fibrotik plak oluşumu ile giden bir hastalıktır. Literatürde intralezyonel olarak uygulanan verapamilin bu hastalarda plak formasyonunu önlediği, durdurduğu ve geri döndürdüğüne dair başarılı çalışmalar bulunmaktadır (76,77,78).

Zeytinlu ve ark. ise ratlarda oluşturdukları deneysel kolit modelinde diltiazem ve verapamili karşılaştırmış sistemik ve lokal etki bakımından ikisini de etkili bulmuş fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır. Ancak verapamilin diltiazeme göre daha efektif olabileceğini rapor etmişlerdir (79).

Shanthi ve ark. hipertrofik skar ve keloid tedavisinde 54 hasta üzerinde intralezyonel olarak triamnisolon ve verapamilin tedavi etkinliklerini karşılaştırmış ve skarın boyutunu küçültmede iki ilacı da etkili bularak verapamilin triamnisolona uygun iyi bir alternatif tedavi olacağı sonucuna varmışlardır (20).

KKB'lerin hayvan modellerinde postoperatif abdominal adezyonları önledikleri gösterilmişti (80,81)

Yara iyileşmesi esnasında ekstrasellüler matriksin yoğun şekilde sentezi yara iyileşme bozukluklarına neden olmaktadır. Hipertrofik skarlarda fibroplastların bulunmasının fenotipik olarak anormal olmadığının gösterilmesinden itibaren bu duruma kontrol mekanizmasındaki bir yetersizliğin neden olabileceği düşünülmektedir. Ekstrasellüler matriks makromolekülleri sentezi için düzenleyici bir basamak olan ekzositozda en önemli anyonun  $Ca^{++}$  olduğu bilinmektedir (82).

Yara iyileşmesinin diğer adımları adezyon ve kontraksiyondur. Sank ve ark. keratonisitlerin tip 4 ve tip 1 kollajende içinde olmak üzere birçok ekstrasellüler matriks bileşenine bağlandığını, bu bağlanmanın da  $CaCl_2$  eklenmesi ile inhibe olduğunu gösterdiler. Aynı zamanda  $CaCl_2$ , tahminen yara kontraksiyonunu geciktirmesi ile yara iyileşmesiyle de büyük oranda ilişkilidir. Bu inhibisyonlar verapamille kısmen geri döndürülebilir (64).

Ayrıca fibroblastlar normal üretra korpus spongiosumu içerisinde hakim hücre tipidir ve fibrotik striktür dokusunda artan matriks depolanmasından sorumlu olabilir (83).

Kalsiyumun ( $Ca^{++}$ ) değişik hücrelerin normal fonksiyonunda rol oynadığı gibi aynı

zaman da yara iyileşmesi ile de ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Hücre Ca<sup>++</sup> metabolizmasının yara iyileşmesini düzenlediği ve yara iyileşmesinin Ca<sup>++</sup> antagonistleriyle tedaviye cevap vereceğine dair birçok çalışma bildirilmiştir (64).

Baskin ve ark.'ları normal üretra korpus spongiosumu ile kıyaslandığında üretral striktür skar dokusunun yüksek tip1-kollajen/tip3-kollajen oranına sahip olduğunu göstermişlerdir (1) tip 1 kollajen gerginlik kuvveti yüksek dokularda bulunduğu fibrotik striktür dokusunda artan sertlik ve kaybolan kompliance ilişkilidir, halbuki tip3 kollajen gerilebilir dokularla ilişkilidir (84).

Lee ve Ping (2) kalsiyum metabolizmasının ekstrasellüler matriks üretimini düzenlediği ve hipertrofik yara iyileşmesi bozukluklarının kalsiyum antagonisti ilaçlara yanıt verebileceği kararına varmışlardır (85).

KKB'ler (Kalsiyum Kanal Bloker) geniş fizyolojik ve farmakolojik etkilere sahiplerdir. Yara iyileşmesinde KKB'ler platelet agregasyonu ve aktivasyonu, PMNL (Polimorfonükleer lökositler) kemotaksisini ve fibroblast cevabını inhibe ederler. Kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) kollajen, glikozaminoglikanlar ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks molekülerinin sentezini, sekresyonunu inhibe ederken kollajenazı arttırdığı ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (14,15,16,86).

Dündar ve ark. diğer KKB olan diltiazemin üretral yara modelinde lokal ve sistemik olarak uygulandığında konnektif doku oluşumunu önlemede bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır (64). Dündar ve ark.'nın yaptığı çalışma bizim çalışmamızla KKB kullanımı açısından benzeşmektedir ancak biz KKB ile yapılan çalışmaları da göz önüne alarak, fibrozis gelişimini engellemede daha etkili olduğunu düşündüğümüz verapamili tercih ettik. Oruç ve ark. tavşan göz modelinde konjunktival bir flep oluşturduktan sonra diltiazemin yara iyileşmesinde hiç efektif olmadığını rapor etmişlerdir (87). Ancak verapamil tavşan göz modelinde ve erkeklerde yanık skarlarında efektif bulunmuştur (88,89) Ayrıca bizim çalışmamız üretral hasar modeli ve fibrozisi değerlendirme parametreleri açısından Dündar ve arkadaşlarının çalışmasından farklılık göstermektedir. Dündar ve ark. inflamasyonu lenfosit oranıyla, fibrozisi ise konnektif doku kalınlığını mikroskop altında ölçerek değerlendirmişlerdir ayrıca üretral epitel döşemenin düzgün olup olmadığına bakmışlardır. Biz inflamasyonu hemosiderin yüklü makrofajları kıstas alarak ve fibrozisi oluşan konnektif dokuyu kıstas alarak kalitatif olarak değerlendirdik. Dündar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi gruplarında inflamasyon az gibi gözüksede bu kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bizim çalışmamızda da inflamasyon verilerimiz benzer sonuçlar verdi. Dündar ve ark.'nın kontrol grubu bizim sham grubumuza eşdeğerdir, biz kontrol grubuna darlık modeli uygulamadık sadece penil cildi deglove edip tekrar yerine diktik. Biz sham grubunda kontrol grubuna göre inflamasyonda anlamlı derecede yüksek fark saptadık ( $p<0,05$ ), diğer bir deyişle sadece üretral darlık modeli uyguladığımız grupta anlamlı inflamasyon meydana geldi, ancak tedavi gruplarında sham grubuna göre daha az inflamasyon oluşmasına rağmen, bu istatistiksel olarak anlam kazanmadı ( $p>0,05$ ). İnflamasyon açısından tedavi gruplarında kontrol grubuna göre de anlamlı fark saptanamaması; tedavinin azda olsa işe yaradığını göstermektedir. Biz Dündar ve ark.'nın aksine fibrozis oluşumunda tedavi gruplarından; grup 5 ve grup 6 da sham grubuna göre anlamlı derecede düşük fark saptadık ( $p<0,05$ ). Dündar ve ark. tedaviyi 5 gün sürdürmüşlerdir biz ise 10 gün sürdürdük, inflamasyon azalmasının istatistiksel anlam kazanmamasının sebebi tedavi süresinin kısalığı olabilir.

Sham grubunda beklediğimiz oranda fibrozis gelişmemesine; üretraya yaptığımız kesiden, ratları sakrifiye ettiğimiz zamana kadar geçen sürenin kısa oluşu neden olmuş olabilir. Sadece 4. grupta bir ratta kesitlerde orta derecede fibrozis saptandı. Bunun dışında orta derecede veya şiddetli fibroze rastlanmadı. Skar dokusu yoğun kollajen liflerinden oluşan, organizasyon ve fibrozisle doku onarımının bir sonucudur. Skar dokusunun oluşması için daha çok zamana ihtiyaç vardır ki sadece remodelling safhası bir yıldan fazla sürebilmektedir (39).

Tüm bulgularımızı karşılaştırdığımız zaman bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin üretral striktür gelişimini önleyici etkisinin olabileceği saptanmıştır. Bu etki en fazla 10 mg/20ml/i.ü. irrig./gün ve 10 mg/20ml/i.ü. irrig./gün+8 mg/sc/gün tedavi gruplarında görülmüştür. İnflamasyonu azaltma açısından tedavi gruplarında bir miktar düzelme saptansada bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim sonuçlarımıza göre verapamilin inflamasyonu azaltma etkisi olabilir ancak bu etkisi belirgin değildir.

Literatürde üretral striktür gelişimini önleme konusunda verapamil ile yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bizim çalışmamız örnek olabilir. KKB ile ilgili bilhassa üroloji dışı alanlarda fibrozisin önlenmesi yönünde bir çok çalışma varken, biz üretral striktür önlenmesinde Dündar ve ark.'nın yaptığı çalışmadan başka çalışmaya rastlayamadık. Verapamil, yapılan çalışmalar ışığında fibrozisi önleme açısından diltiazeme göre daha efektif görünmektedir. Biz de yaptığımız çalışmayla Dündar ve ark.'nın diltiazemle yaptığı çalışmayı karşılaştırdığımızda, aynı sonuca ulaştık. Verapamille yapılacak uzun

soluklu ve geniş kapsamlı klinik araştırmalarla insanlarda güvenli bir şekilde kullanılabilirliğinin yolu açılabilirse, intraüretal enstrümentasyon sonrası gelişen üretal striktürü önlemek veya üretal dilatasyon ve OİÜ'den sonra rekürrensi engellemek için lokal olarak verapamil kullanılabilir veya henüz FDA (Food and Drug Administration) onayı almamış dupuytren kontraktüründe, palmar fibromatozisde ve peyronie hastalığında başarıyla denenmekte olan %15'lik transdermal verapamil jelin ileride üretal enstrümanların kayganlaştırılmasında kullanılmasıyla üretal striktürün önüne geçilebilir. Bizim çalışmamız deneysel açıdan bu konunun araştırılmaya değer olduğunu göstermiştir.



## 6. SONUÇ

1- Sham grubunda kontrol grubuna kıyasla fibrozis anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (  $p<0.05$ ). Bu durum uyguladığımız modelde üretral hasar geliştiğini bize göstermektedir.

2- 10 mg/20 ml/i.ü. irrig./gün tedavisi ratlarda sham grubuna kıyasla histopatolojik olarak fibrozisi anlamlı derecede azaltmıştır (  $p<0.05$ ).

3- 10 mg/20 ml/i.ü. irrig./gün+ 8 mg/kg/sc/gün tedavisi de sham grubuna kıyasla ratlarda histopatolojik olarak fibrozisi anlamlı derecede azaltmıştır (  $p<0.05$ ).

4- Tedavi grupları arasında anlamlı fark oluşmamıştır (  $p>0.05$ ).

5- Sham grubunda kontrol grubuna göre HYM bakımından anlamlı derecede yüksek sonuç bulunmuştur (  $p<0.05$ ). Bu durum bize üretral hasar modeli uyguladığımız grupta anlamlı derecede inflamasyon geliştiğini göstermektedir (  $p<0.05$ ).

6- Tedavi gruplarında sham grubuna kıyasla daha az inflamasyon skoru elde edilmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (  $p>0.05$ ). Ancak sadece penil cildin deglove edilip tekrar yerine dikildiği ve inflamasyonun hiç oluşmadığı kontrol grubuna kıyasla tedavi grupları arasında da anlamlı fark olmayışı verapamilin inflamasyonu azaltıcı etkisi olabileceğini ancak belirgin olmadığını göstermektedir (  $p>0.05$ ).

7- HYM bakımından sham grubunun kontrol grubuna olan farkı dışında (  $p<0.05$ ) hiçbir grup arasında fark oluşmamıştır (  $p>0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Webster GD, Wenn NV. : Strictures of the male urethra in Adult and Pediatric Surgery (Eds Glinwater TY, Stuart S, Howards JT et.al.). 4th Edition, Lipincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2002; (eBook, volume 2, chapter 36): p. 50
2. Erol D, Altuğ U, Horasani K. et. al. İnternal urethrotomy in the treatment of urethral strictures, **Turk J Urol** 1994; 20: 153-157
3. Tahmaz ML: Üretra darlıklarının tedavisinde lazer ve üretrotomi intern (soğuk bıçak) sonuçlarının karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi. Ankara, 1995
4. Mungadi İA, Mbibu NH. : current concepts in the management of anterior urethral strictures. **Journal of Surgical Research** 2006; 8: 103-110
5. Lynch D, Martinez L, Plas L, Serfatinidis E, Türkeri L: Guidelines on urological trauma. European Association of Urology 2008: 43
6. Ayyıldız A, Nuhuğlu B, Gülerkaya B. : Effect of intraurethral mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture. **İnternational Journal of Urology** 2004; 11: 1122-1126
7. Heyns CF: Urethrotomy and other minimal invasive of urethral stricture in Urethral Reconstructive Surgery (Ed Brandes BS). Humana Pres, New Jersey, 2008: 64-80
8. Kneder KJ, Stack R, Thrasler JB. et.al. : Direct vision internal urethrotomy using topical anesthesia. **Urology** 1993; 42:548
9. Steenkamp JW, Heyns CF, de Kock MLS. : İnternal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. **J Urol** 1997;157: 98
10. Armağan A, Soyupek S, Hoşcan MB. et.al. : Tekrarlayan ön ve arka üretra darlıklarının tedavisinde benique dilatasyon etkinliğinin internal üretrotomi ile karşılaştırılması. **Türk Üroloji Dergisi** 2006; 32(3): 404-410
11. Ricardo J, Anuar M, Amilar M. et. al. : Management of urethral strictures with acucise catheter. **Braz J Urol** 2001; 27: 358-366
12. Hızlı F, Berkman F, Güneş MN et. al. : Transüretral rezeksiyon sonrası gelişen üretra darlıklarında internal üretrotomi sonuçları ve literatürün gözden geçirilmesi. **Türk Üroloji**

**Dergisi** 2005; 31:417-422

13. Peng Z, Ming S, Qiang W et. al. : Increased expression of connective tissue growth factor in patients with urethral stricture. **Thoku J Exp Med** 2008; 215: 199-206
14. Roth M, Eickelberg O, Kohler E et. al. : Ca channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. **Proc Nati Acad Sci USA** 1996; 93:5478-82
15. Mulhall JP, Anderson MS, Lubrano T et. al.: Peyronie's disease cell culture models: phenotypic and functional analyses. **Int J Impot Res** 2002; 14: 397-405
16. Doong H, Dissanayake S, Gowrishanker TR. et. al. : Calcium antagonists alter cell shape and induce procollagenese synthesisin keloid and normal human dermal fibroblasts. **J Burn Care Rehabil** 1996; 17: 497-514
17. Levine LA, Estrada CR : Intralesional verpamil for the treatment of peyronie's disease: a review **Int J Impot Res** 2002; 14(5): 324-8
18. Jalkut M, Gonzalez-Cadavid N, Rajfer J : Peyronie's disease **Rev Urol** 2003; 5(3): 142-8
19. Chen M, Xu D, Hu XL et. al. : Effects of liver fibrosis on verapamil pharmacokinetics in rats **Clin Exp Pharmacol Physiol** 2008; 35(3): 287-94
20. Margaret Shanthi FX, Ernest K, Dhanraj P. : Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamnisolone in the treatment of hypertrophic scars on keloids **Indian J Dermatol Venereol Leprol.** 2008; 74(4): 343-8.
21. Kumar A, Bajpai M, Gupta AK et. al. : Double urethral obstruction in a neonate: a case report. **Eur J Pediatr Surg** 2005; 15(6): 449-51
22. Levine LA, Han B, Little PB : Congenital anomalies of the male urethra. **Pediatr Radiol** 2007; 37(9): 851-862
23. Park JM : Ürogenital sistemin normal ve anormal gelişimi, in Campbell Üroloji, 8. baskı (Eds Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE, Wein AJ (Çev Ed Anafarta KM, Yaman ÖM)) Güneş Kitabevi, Ankara. 2005: 1757
24. Brock JW, Adams MC : The male urethra, in Adult and Pediatric Urology (Eds Gillenwater JY, Stuart S, Howards JT et. al.) Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 2002; (eBook, volume 3, chapter 50B): p 73
25. Glenister TW: The origin and fate of the urethral plate in man. **J Anat** 1954; 88: 413-424

26. Özgür KG, Öyavuz R : Ürogenital sistemin embriyolojisi, in Temel Üroloji, 3. baskı (Ed Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N). Öncü Basımevi, Ankara 2005; 22-25
27. Rosenstein DI, Alsikafi NF : Diagnosis and classification of urethral injuries **Urol Clin North Am.** 2006; 33(1): 73-85
28. Jordan GH: Management of membranous urethral distraction injuries via the perineal approach, in Traumatic and Reconstructive Urology (Eds McAninch JW, Jordan GH, Carrol PR). Philedelphia, W.B. Saunders, 1996: 393
29. Brooks JD: Alt üriner sistem ve erkek genital sisteminin anatomisi, in Campbell Üroloji, 8. baskı (Eds Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE, Wein AJ (Çev Ed Anafarta KM, Yaman ÖM)) Güneş Kitabevi, Ankara. 2005: 63
30. MacDiormid SA, Chapple CR: Surgical management of injuries to the bladderneck, in Traumatic and Reconstructive Urology (Eds McAninch JW, Jordan GH, Carroll PR). Philedelphia, W.B. Saunders, 1996: 533-546
31. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N: Temel Üroloji, 3. baskı. Öncü Basımevi, Ankara 2005: 13-14
32. Salam MA: Principles and Practice of Urology: A comprehensive text, Volume 2. Brown Walker Press, Parkland, Florida 2003: 517-527
33. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract, in Smith Genaral Urology, 17th Edition (Eds Tanagho EA, McAninch JW). McGrawhill Companies, New York 2008: 14
34. Canning DA, Koo HP: The female urethra, in Adult and Pediatric Urology (Eds Gillenwater JY, Stuart S, Howards JT et. al.) Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 2002; (eBook, volume 3, chapter 50A): p 70
35. Jordan GH, Schlossberg MS: Penis ve üretra cerrahisi, in Campbell Üroloji, 8. Baskı (Eds Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE, Wein AJ (Çev Ed Anafarta KM, Yaman ÖM)). Güneş Kitabevi, Ankara. 2005: 3915-3930
36. Hakky SI: Ultrastructure of the normal human urethra. **Br J Urol** 1979; 51(4): 304-7
37. Cavalcanti AG, Costa WS, Baskin LS et. al. : A morphometric analysis of bulber urethra strictures. **BJU Int** 2007; 100(2): 397-402
38. Gomella L: Patik Üroloji (Çev Ed Kazancı G.) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004: 586-587

39. Schlossberg SM: A current overview of the treatment of urethral strictures: etiology, epidemiology, pathology, physiology, classification and principles of repair, in *Urethral Reconstructive Surgery* (Eds Shrerter F, Jordan GH). Springer Medizin Verlag, Germany 2006; 60-65
40. Blandy JP: Urethral stricture, in *Surgical Pediatric Urology* (Eds Ekstein HB, Hohenfellner R, Williams DI). WB Saunders, Philadelphia 1977; 416
41. Cobb BG, Wolf JA Jr, Ansell JS: Congenital stricture of the proximal urethral bulb. **J Urol.** 1968; 99(5): 629-31
42. Venn SN, Mundy AR: Urethroplasty for balanitis xerotica obliterans. **Br J Urol** 1998; 81(5): 735-7
43. Enta T: Dermacase. Balanitis Xerotica Obliterance. **Can Fam Physician** 1994; 40: 1719-1726.
44. Elhilali MM, Hassouna M, Abdel-Hakim A. et. al. : Urethral stricture following cardiovascular surgery: a preliminary report: role of urethral ischemia. **J Urol** 1986; 135(2): 275-7
45. Blandy JP: Urethral stricture. **Postgrad Med J** 1980; 56(656): 383-418
46. Paick JS, Donatucci CF, Lue TF: Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: microdissection study in adult male cadavers *Urology* 1993; 42(2): 145-9
47. Tanagho EA, McAninch JW: *Smith Genel Uroloji*, 16. Baskı (Çev Ed Kazancı G). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004: 621-623
48. Gluck CD, Bundy AL, Fine C et. al. : Sonographic urethrogram: comparison to roentgenographic techniques in 22 patients. **J Urol** 1988; 140(6): 1404-8
49. Merkle W, Wagner W: Sonography of the distal male urethra--a new diagnostic procedure for urethral strictures: results of a retrospective study. **J Urol** 1988; 140(6): 1409-11
50. Dixon CM, Hricak H, McAninch JW: Magnetic resonance imaging of traumatic posterior urethral defects and pelvic crush injuries. **J Urol** 1992; 148(4): 1162-5
51. McAninch JW: Disorders of the penis and male urethra, in *Smith's General Urology*, 17th Edition (Eds Tanagho EA, McAninch JW). McGrawhill Companies, New York 2008: 626-636

52. Mundy AR: The role of delayed primary repair in the acute management of pelvic fracture injuries of the urethra. *Br J Urol* 1991; 68(3): 273-6
53. Webster GD, Sihelnik S: The management of strictures of the membranous urethra. **J Urol** 1985; 134(3): 469-73
54. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR: Changing practice in anterior urethroplasty. **BJU Int** 1999; 83(6): 631-5
55. Guralnick ML, Webster GD: The augmented anastomotic urethroplasty: indications and outcome in 29 patients. **J Urol** 2001; 165(5): 1496-501
56. Wessells H, McAninch JW: Current controversies in anterior urethral stricture repair: free-graft versus pedicled skin-flap reconstruction. **World J Urol** 1998; 16(3): 175-80
57. Turner-Warwick R: The principles of urethral reconstruction, in *Reconstructive Urology* (Eds Webster GD, Kirby R, King LR et. al.). Oxford Blackwell Scientific Publishers, 1993; 609
58. Albers P, Fichtner J, Brühl P: Long-term results of internal urethrotomy. **J Urol** 1996; 156(5): 1611-4.
59. Pansadoro V, Emiliozzi P: Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup. **J Urol** 1996; 156(1): 73-5.
60. Kayaalp O: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2. Feryal Matbaacılık, Ankara 1995:1226-1239
61. Dökmeci İ: Farmakoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1992; 248-249
62. Eltahawy EA, Virasoro R, Schlossberg SM et. al. : Long-term followup for excision and primary anastomosis for anterior urethral strictures. **J Urol** 2007; 177(5): 1803-6
63. Greenwell TJ, Castle C, Andrich DE et. al. : Repeat urethrotomy and dilation for the treatment of urethral stricture are neither clinically effective nor cost-effective. **J Urol** 2004; 172(1): 275-7
64. Dündar M, Koçak I, Erkus M et. al. : The effect of diltiazem on the healing of traumatic urethral inflammation. *Urol Int* 2002; 68(4): 268-72
65. Nagler A, Gofrit O, Ohana M et. al. : The effect of halofuginone, an inhibitor of collagen type 1 synthesis, on urethral stricture formation: in vivo and in vitro study in a rat model. **J Urol** 2000; 164(5): 1776-80

66. Jaidane M, Ali-El-Dein B, Ounaies A et. al. : The use of halofuginone in limiting urethral stricture formation and recurrence: an experimental study in rabbits. **J Urol** 2003; 170(5): 2049-52
67. Sahinkanat T, Ozkan KU, Ciralik H et. al. : Botulinum toxin-A to improve urethral wound healing: an experimental study in a rat model. **Urology** 2009; 73(2): 405-9
68. Damico CF, Mebust WK, Valk WL et. al. : Triamcinolone: adjuvant therapy for vesical neck contractures. **J Urol** 1973; 110(2): 203-4
69. Cole AT, Curtis GA, Gill WB et. al. : The use of a hydrocortisone antibacterial urethral insert in the treatment of urethral strictures: a preliminary report. **J Urol** 1972; 108(5): 742-4.
70. Şenol M: Yara iyileşmesi. **T Klin J Dermatol** 1995; 5: 49-53
71. Hinz B: Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. **J Invest Dermatol** 2007; 127(3): 526-37
72. Bhaskar HN, Udupa SL, Udupa AL: Effect of nifedipine and amlodipine on wound healing in rats. **Indian J Physiol Pharmacol** 2004; 48(1): 111-4
73. Sank A, Chi M, Shima T et. al. : Increased calcium levels alter cellular and molecular events in wound healing. **Surgery** 1989; 106(6): 1141-7
74. Cotran R, Kumar V, Robbins S: Basic Pathology, Temel Patoloji, 6. Baskı (Çev Ed Çevikbaş U). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000: 19-42
75. Xu D, Wu Y, Liao ZX et. al. : Protective effect of verapamil on multiple hepatotoxic factors-induced liver fibrosis in rats. **Pharmacol Res** 2007; 55(4): 280-6
76. Jalkut M, Gonzalez-Cadavid N, Rajfer J: Peyronie's Disease: A Review. **Rev Urol** 2003; 5(3): 142-8
77. Levine LA, Estrada CR: Intralesional verapamil for the treatment of Peyronie's disease: a review. **Int J Impot Res** 2002; 14(5): 324-8
78. Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ: Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. **J Androl** 2000; 21(3): 347-54.
79. Zeytunlu m, Korkut M, Akgün E: The comparative effects of calcium channel blockers in an experimental colitis model in rats. **Turk J Gastroenterol** 2004 Dec; 15(4): 243-9 .
80. Azzarone B, Krief P, Soria J et. al. : Modulation of fibroblast-induced clot retraction by

- calcium channel blocking drugs and the monoclonal antibody ALB6. **J Cell Physiol** 1985; 125(3): 420-6
81. Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C et. al. : Reduction of primary postoperative adhesion formation under calcium channel blockade in the rabbit. **J Surg Res** 1990; 48(1): 42-5
82. Kelly RB: Pathways of protein secretion in eukaryotes. **Science** 1985; 230(4721): 25-32
83. Baskin LS, Macarak EJ, Duckett JW et. al. : Culture of urethral fibroblasts: cell morphology, proliferation and extracellular matrix synthesis. **J Urol** 1993; 150(4): 1260-6.
84. Baskin LS, Constantinescu SC, Howard PS et. al. : Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue. **J Urol** 1993; 150(2): 642-7
85. Lee RC, Ping JA: Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. **J Surg Res** 1990; 49(5): 463-6
86. Palamaras I, Kyriakis K: Calcium antagonists in dermatology: a review of the evidence and research-based studies. **Dermatol Online J** 2005; 11(2):8
87. Oruç S, Orhan D, Orhan M et. al. : The pharmacokinetics and effects of diltiazem in rabbits. **Eur J Ophthalmol** 2000; 10(1): 46-50
88. Gupta B, Agarwala A, Moy JJ et. al. : The effects of subconjunctival verapamil on filtering blebs in rabbits. **Ophthalmic Surg Lasers** 1996; 27(5): 378-83
89. Lee RC, Doong H, Jellema AF: The response of burn scars to intralesional verapamil. **Arch Surg** 1994; 129(1): 107-11