



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

KALP YETMEZLİĞİ, KRONİK OBSTRÜKTİF
AKCİĞER HASTALIĞI VE SİGARA KULLANIMININ
ÜRETRA DARLIĞI GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

Hazırlayan
Arş. Grv. Dr. Kutay TOPAL
Danışman
Doç. Dr. Arif DEMİRBAŞ
2022 – AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Üroloji Anabilim Dalı

**KALP YETMEZLİĞİ, KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIĞI VE SİGARA KULLANIMININ ÜRETRA DARLIĞI
GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

Arş. Grv. Dr. Kutay TOPAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Arif DEMİRBAŞ

AFYONKARAHİSAR - 2022

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Kalp Yetmezliği, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve
Sigara Kullanımının Üretra Darlığı Gelişimi İle İlişkisi
Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Kutay TOPAL
Tez Savunma Tarihi : 25.03.2022
Tez Kabul Tarihi : 25.03.2022
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Arif DEMİRBAŞ

İş bu çalışma jürimiz tarafından ÜROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

BAŞKAN
Prof. Dr. İbrahim KELEŞ
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji A.D.

ÜYE
Doç. Dr. Arif DEMİRBAŞ
Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji A.D.

ÜYE
Doç. Dr. Serkan ÖZCAN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji A.D.

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necip BECİT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesinde benden destek ve yardımlarını esirgemeyen, meslek hayatımda daima şahsıma örnek karakter teşkil edecek olan kıymetli hocam, Doç. Dr. Arif DEMİRBAŞ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde büyük emekleri olan, daima bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bir üroloji uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Üroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim KELEŞ'e, Doç. Dr. Haşmet SARICI'ya, Doç. Dr. Kürşad ZENGİN'e, Doç. Dr. Mustafa KARALAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Burhan BAYLAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Abdullah GÜREL'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Aydın BALCI'ya teşekkür ederim.

Asistanlığım sürecinde iyi ve kötü günlerimizi paylaştığım, bana bir arkadaştan öte kardeşlik duygusunu yaşatan; başta Osman GERÇEK olmak üzere, Tevfik ÇETİN, Kemal ULUSOY, Berkay EREN, Melih ŞENKOL, Recep UZUN ve Cengizhan ATİK'e teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane personeli arkadaşlarıma, üroloji sekreterlik ve hemşire ekibine teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde benden çok emeği ve özverisi olan, maddi ve manevi desteklerini her zaman benim içi seferber eden annem Saadet TOPAL ve babam Feti TOPAL'a sonsuz sevgi, hürmet ve teşekkürlerimi sunarım. Bu yorucu ve yoğun süreç içerisinde; her koşulda sevgi, şevkat, ilgi ve emeğini üzerimden eksik etmeyen hayat arkadaşım ve biricik eşim Gözde GÜMÜŞ TOPAL'a ve GÜMÜŞ ailesine sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Kutay TOPAL

Afyonkarahisar, Mart 2022

KALP YETMEZLİĞİ, KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI VE SİGARA KULLANIMININ ÜRETRA DARLIĞI GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

Arş. Grv. Dr. Kutay TOPAL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Mart 2022

Danışman: Doç. Dr. Arif DEMİRBAŞ

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, Transüretral Prostat Rezeksiyonu operasyonu gerçekleştirilen, takiplerinde üretra darlığı gelişimi saptanan ve saptanmayan hastalar incelenerek; Kalp Yetmezliği, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve sigara kullanımının üretra darlığı gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 50-80 yaş aralığında olan ve Transüretral Prostat Rezeksiyonu operasyonu gerçekleştirilen hastalar gönüllük esasıyla çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar arasından takiplerinde üretra darlığı gelişen 50 hasta grup 1, üretra darlığı gelişmeyen ve kura ile seçilen 50 hasta ise grup 2 olacak şekilde ayrıldı. Hastaların yaş, boy, kilo, tüketilen sigara miktarı, prostat hacmi, maksimum idrar akış hızı, işeme sonrası rezidü idrar hacmi, IPSS skoru, operasyon süresi ve sonda çıkartılma süreleri incelendi. Ameliyat edilecek hastalarda rutin olarak yapılan kardiyoloji ve göğüs hastalıkları konsültasyon raporları ve solunum fonksiyon testi sonuçları incelendi. Ayrıca hastalardan sözel olarak alınan bilgiler ile doldurulan formlar ve konsültasyon sonuçları dikkate alınarak, kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı durumları hakkında bilgi sahibi olundu. Hastaların takiplerinde üretra darlığı gelişme süreleri ve gerçekleştirilen internal ürotomi işlemiyle ilgili bilgiler değerlendirildi. Tüm hastalar en az 6 ay süre ile takip edildi.

Bulgular: Hastaların yaş, prostat hacmi, maksimum idrar akış hızı, IPSS skoru, operasyon süresi ve sonda çıkartılma süreleri gibi verilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1'deki hastaların vücut kitle indeksi ve işeme sonrası rezidü idrar hacmi, grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,015$, $p=0,007$). Grup 1'deki hastalar tarafından tüketilen sigara miktarı ortalama $\pm$ SS değeri $23,78\pm 18,2$ paket/yıl iken, grup 2'de bu ortalama $13,94\pm 19,94$ paket/yıl olarak saptandı. Tüketilen sigara miktarı ortalaması darlık gelişen grupta istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p=0,007$). Grup 1'de semptomatik KY oranı % 56 iken grup 2'de bu oran %26 olarak saptandı. Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalar ve olmayan hastalar, grup 1 ve grup 2 ile çapraz tabloda incelendiğinde ki-kare testi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Benzer şekilde; grup 1'de kronik obstrüktif akciğer hastalığı oranı %48 iken bu oran, grup 2'de %22 olarak saptandı. Çapraz tabloda incelendiğinde ise ki-kare testi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). İncelenen mMRC skalaları ve CAT skorları grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi (sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,002$). Ayrıca; hastaların FEV1, FVC ve FEV1/FVC gibi solunum fonksiyon testi parametreleri grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,008$).

Sonuç: Üretra darlığı etiyojisinde en sık iyatrojenik nedenlerle karşılaşılır. Bu nedenle üretra darlığı gelişimine zemin hazırlayan faktörlerin araştırılması önem kazanmaktadır. Yaptığımız araştırmada sigara kullanımının, kalp yetmezliğinin ve

kronik obstrüktif akciğer hastalığının transüretal prostat rezeksiyonu sonrasında darlık gelişimi riskini anlamlı derecede artırdığı sonucuna ulaştık.

Anahtar kelimeler: Üretra darlığı, Transüretal prostat rezeksiyonu, Sigara, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Kalp yetmezliği.



THE RELATIONSHIP OF HEART FAILURE, CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, AND CIGARETTE USE WITH THE DEVELOPMENT OF URETHRAL STRICTURE

Arş. Grv. Dr. Kutay TOPAL

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine Department of Urology Thesis

March 2022

Supervisor: Doç. Dr. Arif DEMİRBAŞ

ABSTRACT

Objective: In this study; Transurethral Resection of the Prostate performed, who were developed urethral stricture or not during their follow-up were evaluated. Our aim was to evaluate the relationship between Heart Failure, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and smoking with the development of urethral stricture.

Materials and Methods: Patients aged between 50 and 80 years who underwent Transurethral Prostate Resection in our clinic were included in the study on a voluntary basis. Among these patients, 50 patients who developed urethral stricture during their follow-up were included into group 1, and 50 patients who did not develop urethral stricture were included into group 2 randomly. Age, height, weight, amount of cigarettes consumed, prostate volume, maximum urine flow rate, postvoid residual urine volume, IPSS score, operation time and catheter removal times were examined. cardiology and chest diseases consultation reports and pulmonary function test results performed routinely in patients were reviewed. In addition, the conditions of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease information were informed, taking into account the forms those were filled form the verbal information obtained from the patients, and the results of the consultation. During the follow-up of the patients, the development time of urethral stricture and the information about the internal urethrotomy procedure were evaluated. All patients were followed for at least 6 months.

Results: There was no statistically significant difference in the data of the patients such as age, prostate volume, maximum urine flow rate, IPSS score, operation time and catheter removal time. Body mass index and postvoid residual urine volume of patients in group 1 were found to be statistically significantly higher than group 2 (respectively; $p=0.015$, $p=0.007$). While the mean $\pm$ SD value of the amount of cigarettes consumed by the patients in group 1 was 23.78 ± 18.2 pack/year and it was found as 13.94 ± 19.94 pack/year in group 2. The mean amount of cigarettes consumed was statistically significant in the stricture group ($p=0.007$). While the rate of symptomatic hearth failure was 56% in group 1, this rate was 26% in group 2. When the patients with and without symptomatic heart failure were analyzed in the cross table with group 1 and group 2, the chi-square test was found to be statistically significant ($p=0.002$). Similarly; while the rate of chronic obstructive pulmonary disease was 48% in group 1, this rate was 22% in group 2. When examined in the cross table, the chi-square test was found to be statistically significant ($p=0.006$). Examined mMRC scales and CAT scores were statistically significantly higher in group 1 (respectively; $p=0.003$, $p=0.002$). Moreover; pulmonary function test parameters of patients such as FEV1, FVC and FEV1/FVC

were found to be statistically significantly higher in group 2 (respectively; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.008$).

Conclusion: Iatrogenic causes are most commonly encountered in the etiology of urethral stricture. Therefore, it is important to investigate the factors that predispose urethral stricture development. In our study, we concluded that smoking, heart failure and chronic obstructive pulmonary disease significantly increase the risk of stricture development after transurethral resection of the prostate.

Keywords: Urethral stricture, Transurethral resection of the prostate, Smoking, Chronic obstructive pulmonary disease, Heart failure.



İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Üretra Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi.....	4
2.1.1. Üretra Embriyolojisi	4
2.1.2. Üretra Histolojisi ve Anatomisi	8
2.1.3 Üretra Fizyolojisi	14
2.2. Üretra Darlığı	14
2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	14
2.2.2. Patofizyoloji.....	16
2.2.3. Tanı	17
2.2.4 Tedavi	20
2.2.4.1. Transüretral Tedavi Yöntemleri.....	21
2.2.4.2. Cerrahi Rekonstrüksiyon Yöntemleri	24
2.3. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P).....	26
2.3.1. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH).....	26
2.3.2. Tanı	27
2.3.3. Tedavi	30
2.4. Yara İyileşmesi ve Fibroziste Hipoksinin Yeri	31
2.5. Kronik Hipokseminin Başlıca Nedenleri	35
2.5.1. Kalp Yetmezliği (KY)	35

2.5.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	37
2.5.3. Sigara	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta Populasyonu ve Çalışma Dizaynı	42
3.2. Cerrahi Teknik	43
3.3. Takip Periyodu	46
3.4. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR	66



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Derneği
AFSÜ	: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomu
BPE	: Benign Prostat Büyümesi
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BPO	: Benign Prostat Obstrüksiyonu
CAT	: COPD Assessment Test
CC	: Korpus Kavernosum
cm ³	: santimetre küp
COPD	: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CS	: Korpus Spongiosum
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DRM	: Dijital Rektal Muayene
EKG	: Elektrokardiyografi
EMT	: Epitelyal-Mezenkimal Transizyon
FEV1	: Ekspiryumun İlk saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FVC	: Ekspirasyonla Çıkarılan Hava Hacmi
GOLD	: The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HAPPY	: Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey
HBO	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HIF	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
HIFU	: Yüksek Şiddetli Odaklanmış Ultrason
HoLEP	: Holmium Lazer ile Prostat Enükleasyonu
HT	: Hipertansiyon
IPSS	: Uluslararası Prostat Semptom Skoru
İÜ	: İnternal Üretrotomi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kg	: kilogram
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

K-S	: Kolmogrov-Smirnov
KY	: Kalp Yetmezliğ
MÇO	: Mesane Çıkım Obstrüksiyonu
ml	: mililitre
Mmrc	: modifiye Medical Research Council
NYHA	: New York Kalp Derneği
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PMR	: Post-miksiyonel Rezidü
pO ₂	: parsiyel oksijen basıncı
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSAD	: PSA Dansitesi
PSAV	: PSA Artış Hızı
Qave	: Ortalama İdrar Akış Hızı
Qmax	: Maksimum İdrar Akış Hızı
QoL	: Yaşam Kalitesi
RUG	: Retrograd Üretrografi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
sn	: saniye
TGF- α	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü- α
TGF- β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β
TİT	: Tam İdrar Tahlili
TUİP	: Transüretal Prostat İnsizyonu
TUMT	: Transüretal Mikrodalga Tedavisi
TUNA	: Transüretal İğne Ablasyonu
TUR-P	: Transüretal Prostat Rezeksiyonu
TUV-P	: Transüretal Prostat Vaporizasyonu
UFM	: Üroflowmetri
USG	: Ultrasonografi
ÜD	: Üretra Darlığı
VCUG	: Voidig Sistoüretrografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Fakötrü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.	Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS).....	29
Tablo 2.	Kalp yetmezliğinin Amerikan Kardioloji Derneği'ne göre evrelemesi .	36
Tablo 3.	FEV1'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi.	39
Tablo 4.	mMRC Skalası	39
Tablo 5.	KOAH semptom değerlendirme testi (CAT)	40
Tablo 6.	Gruplar arası preoperatif ve intraoperatif verilerin karşılaştırılması.....	50
Tablo 7.	Hastaların ACC/AHA evrelemesi	50
Tablo 8.	İki grubun KY semptom durumlarına göre dağılımı ve Ki-kare testi.....	51
Tablo 9.	Hastaların solunum fonksiyonlarını değerlendiren verilerin karşılaştırılması	51
Tablo 10.	İki grubun KOAH durumuna göre dağılımı ve Ki-kare testi	52
Tablo 11.	Darlık gelişim süresini etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmesi	52
Tablo 12.	Darlığın tekrarlama ile TUR-P öncesi verilerin ilişkilerinin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 13.	Darlığın tekrarlama ile İÜ öncesi verilerin ilişkisinin değerlendirilmesi	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Kloakanın, ürorektal septum tarafından ürogenital sinüs ve hindgut olarak ikiye ayrılması.....	4
Şekil 2.	Fallik kloaka gelişmekte olan genital tüberkül boyunca distale uzanır	4
Şekil 3.	Ürorektal septumun kaudal yönde hareketi devam eder ve kloakal membran bozulmaya uğrar.....	6
Şekil 4.	Farklılaşmamış evrede dış genital bölgenin görünümü	6
Şekil 5.	Erkek, penil shaft ve glans oluşumu, epitelyal invajinasyon ve skrotum oluşumu	7
Şekil 6.	Labia minora ve labia majora oluşumu	8
Şekil 7.	Erkek üretra histolojisi ve anatomisi.....	9
Şekil 8.	Erkek mesane ve üretranın, anatomik ve endoskopik görünümü.....	11
Şekil 9.	Penil yapıları saran tabakalar ve vasküler yapılar	12
Şekil 10.	Penis ve üretranın, sırasıyla arteriyel ve venöz vaskülarizasyonu	13
Şekil 11.	Penis ve üretranın, otonom ve somotik inervasyonunun şematik gösterimi	13
Şekil 12.	Üretra darlığının yaşa göre insidansı.....	15
Şekil 13.	Üretra darlığı patolojik gelişim aşamaları.....	17
Şekil 14.	Üretra darlığı olan bir hastada tipik ‘plato’ görünümü	18
Şekil 15.	Normal bir RUG’de üretranın anatomik segmentleri.....	19
Şekil 16.	Bulber üretra darlığının RUG görünümü	19
Şekil 17.	Bulber üretra darlığı endoskopik görünüm (AFSÜ).	20
Şekil 18.	Darlık segmenti içerisinden mesaneye gönderilen kılavuz tel (AFSÜ). ..	22
Şekil 19.	İnternal Üretrotomi işlemi (AFSÜ).	22
Şekil 20.	Normal ve hipertrofik prostatın fonksiyonel anatomisi.	27
Şekil 21.	Olympus 26-Fr daimi akımlı rezekteskop ve diğer TUR-P ekipmanları (AFSÜ).	45
Şekil 22.	Storz 21-Fr Sacshe modeli optikal üretrotom ve diğer İnternal Üretrotomi ekipmanları (AFSÜ).	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üretra; hem erkeklerde hem de kadınlarda mesanede depolanan idrarın, koordineli fizyolojik süreçler neticesinde vücut dışına ideal şartlarda atılmasını sağlayan ince bir boru şeklindeki anatomik yapıya verilen isimdir. Erkeklerde ek olarak üreme fizyolojisi için farklılaşmış yapıdadır (1). Fonksiyonel işlevi göz önünde bulundurulduğunda ise üretrada en sık görülen patolojiler arasında üretra darlığı (ÜD) karşımıza çıkar. Üretral mukoza ve altındaki subepitelyal bağ dokusunda gelişen fibrozis nedeniyle üretral lümen içerisinde idrar akışını bozacak seviyede meydana gelen daralmaya ÜD denir. Patolojinin şiddetine göre korpus spongiosum da sürece dahil olabilmektedir (2). Gelişen ÜD yaşam kalitesini olumsuz etkilemenin yanında, hasta yatkınlığı ve darlığın şiddetine bağlı olarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, mesane taşı, epididimoorşit, hematüri, akut üriner retansiyon ve akut böbrek yetmezliği gibi önemli komplikasyonlara yol açabilir (3).

Toplumda ÜD görülme sıklığı % 0,3 olarak tahmin edilmekte olup 55 yaş üzeri erkeklerde çok daha sık karşılaşılmaktadır (4, 5). Yapılan değerlendirmeler sonrasında karşımıza çıkan etiyolojik faktörler idiyopatik, iyatrojenik, travma, enfeksiyon, ve liken sklerozus olarak sıralanabilir (6). Terim olarak ÜD ifadesi sadece anterior üretrada karşılaştığımız darlıklara verilen bir isimdir. Posterior üretrada izlenen tıkalı patolojiler için kullanılmaz (7). Son yıllarda enfektif süreçlere erken ve yeterli müdahale için gerekli bilincin oluşması, ürolojik hastalıklara tanısall ve tedavi edici endoürolojik yaklaşımların artması ve yaygınlaşması sonucunda; iyatrojenik ÜD gelişimi % 45 gibi yüksek bir oranla ilk sıraya yerleşmiştir (8).

Bahsedilen endoskopik üretral girişimlerden en önemlisi ise Transüretral Prostat Rezeksiyonu'dur (TUR-P). TUR-P, Benign Prostat Hiperplazisi'nin (BPH) en çok bilinen, yaygın ve altın standart cerrahi tedavi yöntemidir (9). TUR-P sonrası en sık karşılaşılan geç dönem komplikasyonlardan biri ise ÜD olup literatürde karşılaşımla oranı % 13 seviyesinde bildirilmiştir (10). Yapılan çalışmalarda hasta takipleri sonucunda transüretral cerrahi sonrası üretra darlığı gelişen hastaların çoğunun ilk 6 ay içerisinde başvurduğu gözlenmiştir ve darlık lokalizasyonu genellikle bulber üretra olarak raporlanmıştır (11, 12).

Herhangi bir sebeple gelişmiş ÜD kütatif tedavisi oldukça zor ve maliyetli bir süreci beraberinde getirmektedir. Başta internal üretrotomi (İÜ) olmak üzere transüretal tedavi yöntemleri, ilk kez müdahale edilen kısa ve komplike olmamış bulber darlıklarının tedavisinde % 77'lik nüksüz ve başarılı tedavi imkanı sunmaktadır. Ancak tüm ÜD vakaları olarak bakıldığında bu yöntemlerin başarı oranı % 50'nin altında kalmakta ve tekrarlayan girişimler için başarı şansı daha da düşmektedir. Ayrıca tekrarlayan girişimler uygulanabilecek açık cerrahi rekonstrüktif onarım sonuçlarını da olumsuz etkilemektedir. Açık rekonstrüktif onarımın ise farklı lokalizasyonlar ve farklı şiddette darlıklar için tanımlanmış birçok tekniği mevcut olup, hepsinin ortak noktası kısa ve uzun dönem sonuçlarının oldukça başarılı olmasıdır. Buna rağmen kolay ve tekrar uygulanabilir olması, maliyet ve yatış sürelerinin az olması, ileri derece tecrübe gerektirmemesi ve komplikasyon oranlarının düşük olması transüretal tedavi yöntemlerini ilk seçenek ve yaygın kullanılan teknikler haline getirmiştir (13-16).

Darlık patogenezinin baktığımızda üretral epitelde herhangi bir nedenle meydana gelen hasar sonrası idrarın subepitelyal alana kaçışı prognostik öneme sahiptir. Üretra anatomisi incelendiğinde üretra epitelinin altında muskularis mukoza veya tunica muskularis tabakalarının olmadığını görürüz. Sonuç olarak subepitelyal alana kaçan idrar, korpus spongiosum sinüzoidleri ve yoğun bağ dokusu ara elemanları üzerinden fibrotik süreçleri tetikler (17).

Yara iyileşmesi fizyolojisi birbiri içerisine geçmiş 4 önemli süreçten meydana gelir. Bunlar hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodelling olarak sıralanabilir. Tüm bu süreçlerin belirli basamaklarında oksijen bir prekürsör olarak gereklidir. Ayrıca hipoksik durum, bu süreçlerin tamamının yürütülmesinde hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) sinyal yolu üzerinden rol oynayan bir etkidir (18-20).

Yara alanında fibroblastlar ve miyofibroblastlar tarafından aşırı ekstraselüler matriks elemanı biriktirilmesi sonucu meydana gelen anormal yara iyileşmesine fibrozis denir. Korpus spongiosum dokusunda normalde tip 3 kollajenin tip 1 kollajene oranı 1/3 iken; fibrotik bir iyileşme sonrası hem dokudaki total kollajen miktarında artış hem de bu oranın tip 1 kollajen lehine bozulduğu gözlemlenir.

Fibrotik iyileşmenin gözlemlenmeye başladığı dokularda vasküler yoğunluk azalması sonucunda doku hipoksik bir hal alır. Yapılan çalışmalar fibrozis gelişiminin ve ilerlemesinin; hipoksi yani HIF-1 α ile aktifleşen profibrotik genler ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (21-24).

Vücutta fizyolojik hadiseleri sürdürmek için oksijen ihtiyacı ve iletimi arasında bir denge olmalıdır. Vücuda oksijen verilmesinden ve homeostazinin korunmasından sorumlu iki ana organ sistemi, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemdir. Bu ikisinden herhangi birinin anormal işlevi, hipokseminin gelişmesine ve bunun zararlı sonuçlarına yol açacaktır (25).

Kalp Yetmezliği (KY), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve sigara kullanımı; sistemik olarak ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna neden olan komorbiditelerdir. Bu durumlar sistemik arteriyel kanda ve mikrovasküler alanlarda hipoksemiye neden olabilmektedir. Sigaranın yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri ilk olarak 1977’de yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (26). 3500 hastalık bir retrospektif araştırmada ise KOAH’ın, yara ayrışmasında potansiyel bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (27). Özellikle yaşlı hasta popülasyonunda KY, komplike yaraların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (28).

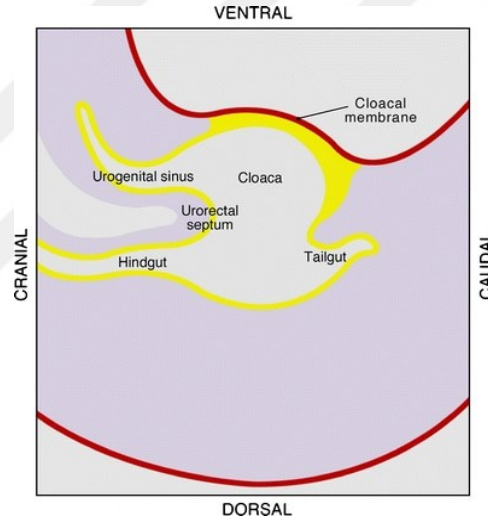
Mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) nedeniyle TUR-P yapılan hastalarda gelişen ÜD önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar. Literatürde bu durum ile KY, KOAH ve sigara kullanımı ilişkisine dikkat çeken bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak; radikal prostatektomi, üretroplasti gibi farklı cerrahiler sonrası sigara kullanımının darlık gelişimine zemin hazırlayan bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15, 29). Benzer şekilde KOAH ve kardiyak patolojilerin internal üretrotomi sonrası nüks oranını artırdığı gösterilmiştir (30). Tüm bunlardan yola çıkarak; çalışmamızda TUR-P operasyonu yapılan, takiplerinde üretra darlığı gelişimi saptanan ve saptanmayan hastalar değerlendirilerek; Kalp Yetmezliği, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı ve sigara kullanımının üretra darlığı gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

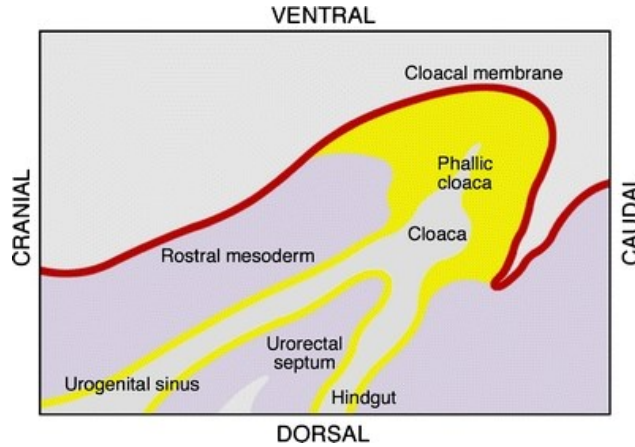
2.1. Üretra Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi

2.1.1. Üretra Embriyolojisi

Embriyonik hayatın 11. gününde membranöz kloaka; amniyotik kaviteden kloakal membran ile ayrılır. Kloakal membran çevresine mezenşimal kökenli bazı hücreler göç eder. Bu hücrelerin meydana getirdiği katlantıların proliferasyonu ve füzyonu sonucunda embriyonik hayatın 4. haftasında ürorektal septum gelişmeye başlar. Bu periyotta membranöz kloaka ürorektal septum tarafından önde ürogenital sinüs ve arkada hindgut olmak üzere ikiye ayrılmaya başlar (Şekil 1) (31-33).



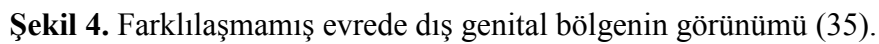
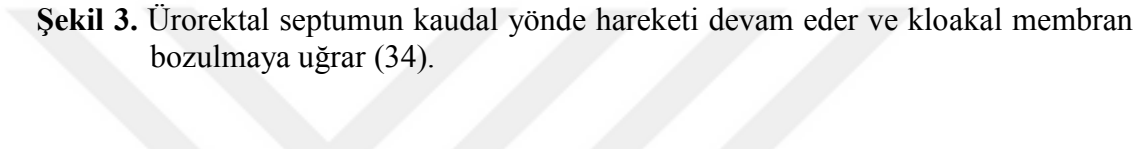
Şekil 1. Kloakanın, ürorektal septum tarafından ürogenital sinüs ve hindgut olarak ikiye ayrılması (34).



Şekil 2. Fallik kloaka gelişmekte olan genital tüberkül boyunca distale uzanır (34).

Mezonefrik kanalların ürogenital sinüse açıldığı nokta primitif ürogenital sinüsü kraniyal ve kaudal olmak üzere iki kanala ayırır. Kraniyal (vezikoüretal) kanal her iki cinsiyette mesaneyi oluştururken aynı zamanda erkekte prostatik ve membranöz üretrayı, diğide ise tüm üretrayı oluşturacaktır. Bu kısımdan çıkan bir dizi endodermal tomurcuk prostat glandını oluşturmak için çevre mezenşime göç eder. Membranöz kısımdaki bir çift endodermal çıkıntıdan ise bulboüretal bezler köken alır. Çevre mezenkim ise özünde stroma ve kas fibrillerine farklılaşır (32, 33).

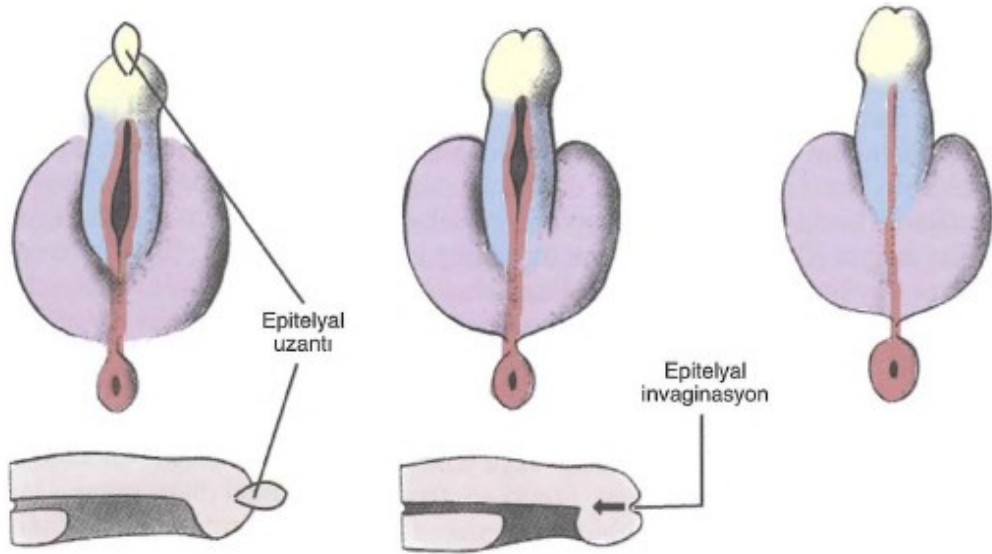
Kraniyal kanal ilk meydana geldiğinde allantois ile devamlılık göstermektedir. Devam eden süreçte allantois kapanarak bir bant şeklinde urakusu oluşturur ve mesane apeksini umblikusa bağlı tutar. Erişkinde bu yapıya median umblikal ligament ismi verilir (33). Kaudal kısımda kalan ürogenital sinüs ise fallik kanal olarak isimlendirilir. Kloakal membran lateralinde bulunan katlantılar önde birleşerek genital tüberkülü meydana getirir. Bunun her iki tarafında ise mezodermal büyümeden kaynaklanan genital kabarıklıklar (labioskrotal) belirir. Genital tüberkülün ventral yüzünde ekseni büyüyen fallusun, uzun eksenine paralel bir endodermal üretal plak oluşur. Endodermal plağın her iki yanında oluşan mezenkimal proliferasyon sonucunda ise primitif üretal oluk meydana gelir. Primitif üretal oluk aslında bulber üretranın öncülüdür fakat gelişimini penil ve glandüler üretradan sonra tamamlayacaktır. Bu sırada membranöz kloakanın ürorektal septum tarafından bölünmesi tamamlanır ve ürorektal septum kloakal membrana ulaşır. Kloakal mebran, ürogenital membran ve anal membran olarak ikiye ayrılır (Şekil 3). 6. hafta içerisinde üretal oluğun meydana gelmesi ve üretal membranın parçalanması sonucunda da hem labioskrotal kabarıklıkların hemen medialinde üretal katlantılar oluşur hem de endodermal üretal plak devamında oluşan üretal katlantılar arasında üretal yarık gözlemlenir (Şekil 4) (32, 35).



6

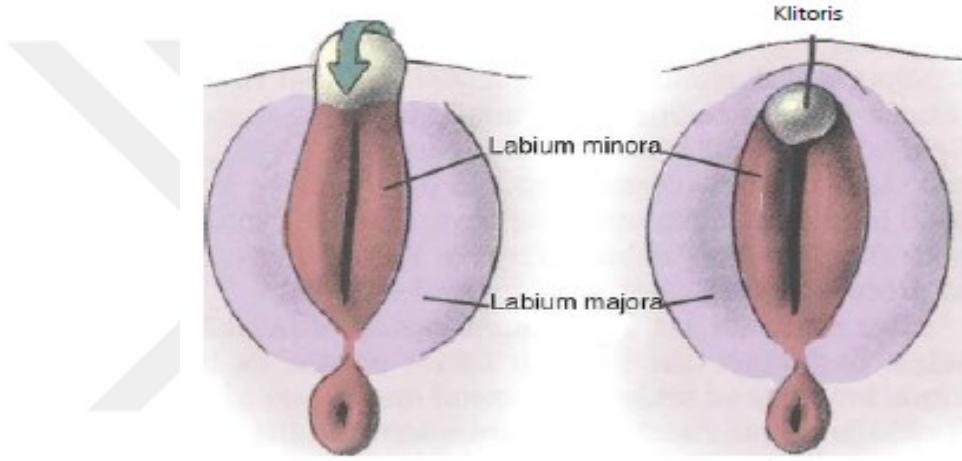
gibi bu yeni kanalize olan üretral plate'nin de endodermal kökenli olduğuna inanılmaktadır. 12. Haftada dişi ve erkekte benzer görünümde olan dış genitalde, üretral yarık üzerine üretral katlantıların füzyonu başlar ve 14. haftada füzyonun tamamlanmasıyla penil üretra gelişmiş olur. Yine 12. haftada penil şaft glans penisten koronal sulkusun belirginleşmesi ve derinleşmesi ile ayrılır. Penil üretrayı oluşturan kısım başlangıçta solid epitelyal vasıfta olan üretral plate'nin kanalizasyonudur ve iç yüzeyi endodermal kaynaklı epitel ile döşelidir (32, 33, 35).

14. haftanın sonunda kör sonlanmakta olan penil üretradan sonra distal glandüler üretranın oluşumu gerçekleşir. Distal üretranın oluşumu 2 gelişim sürecinin birleşmesi ile gerçekleşir. Proksimalde üretral katlantılar birleşirken distalde ise ektodermal hücrelerin glans içerisine migrasyonu glandüler üretranın oluşumunu yani fossa navicularis ve eksternal üretral meatusun oluşumunu 16. haftada tamamlar. Sonuç olarak bulber ve penil üretranın iç yüzeyi endodermal kaynaklı iken fossa navicularis ve eksternal üretral meatus iç yüzeyi ektodermden kaynaklanır. Büyümekte olan fallusun üzerindeki penis cildi ektoderm tarafından örtülürken, penisin korporeal alanları ve bağ dokusu ise mezodermal hücrelerden kaynak alır. Labioskrotal kabarıklıklar da penil raphe'nin devamlılığında birleşerek skrotumu meydana getirir (Şekil 5) (32, 35).



Şekil 5. Erkekte, penil şaft ve glans oluşumu, epitelyal invaginasyon ve skrotum oluşumu (35).

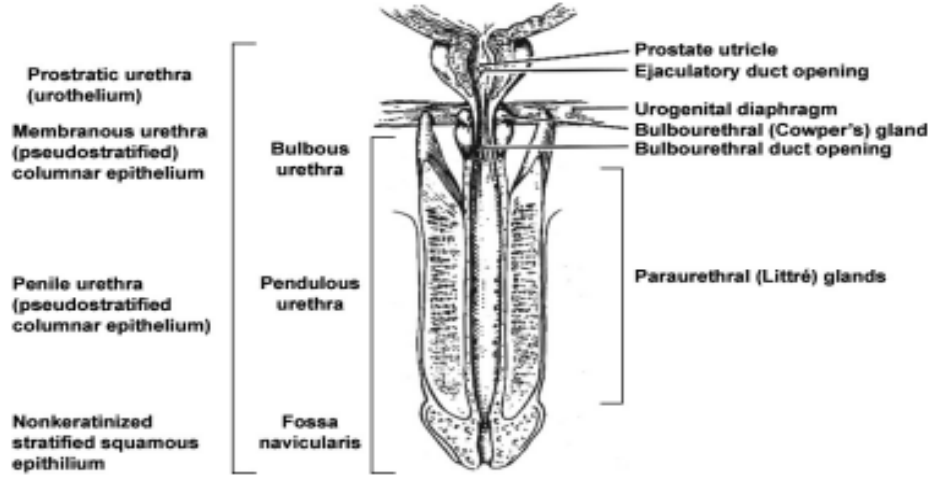
Genital gelişimdeki dismorfizmin temel belirleyicisi androjen reseptör uyarısının varlığı ya da yokluğudur. Fetal testisler testosteron üretirken fetal eksternal genitaller, testosteronu, dihidrotestosterona (DHT) çeviren 5α -redüktaz enzimini exprese eder. Androjen reseptörleri gelişen eksternal genital organlar üzerinde bulunur ve özellikle de genital tüberküle yoğunlaşmışlardır. Dişi embriyoda DHT yokluğunda perine uzamaz, üretral ve labioskrotal katlantılar orta hatta buluşamaz, fallus öne bükülür ve klitoris halini alır. Üretral katlantılar labia minora, labioskrotal katlantılar ise labia majora dönüşür. Kaudal ürogenital sinüs ise vajenin vestibülü haline gelir (Şekil 6) (35).



Şekil 6. Labia minora ve labia majora oluşumu (35).

2.1.2. Üretra Histolojisi ve Anatomisi

Yetişkin erkek üretrası ortalama 20 cm uzunluğundadır. Proximal 5 cm lik kısım posterior üretra, distal 15 cm lik kısım ise anterior üretra olarak isimlendirilir. Posterior üretra prostatik üretra ve membranöz üretra olarak ikiye ayrılırken, anterior üretra ise bulber üretra, penil üretra ve fossa navicularis olmak üzere üçe ayrılır (36). Üretranın iç yüzeyini kaplayan epitel tipi ise lokalizasyona göre embriyolojik köken ve çevresel faktörler çerçevesinde farklılık gösterir. Genel olarak prostatik üretrada mesanenin devamı olarak ürotelyum izlenirken; membranöz, bulber ve penil üretrada yalancı çok katlı kolumnar epitel izlenir. Fossa navicularis ve eksternal üretral meatusta ise non-keratinize çok katlı yassı epitele rastlanır (Şekil 7) (37).



Şekil 7. Erkek üretra histolojisi ve anatomisi (37).

Supin ya da litotomi pozisyonunda posterior üretra tamamen yatay olarak öne uzanmaktadır. Bulber üretra, membranöz üretra ile birleştiği yerden itibaren yukarıya ve öne doğru açılarak devam eder (curvatura infrapubica). Penil üretra ise bulber üretra ile birleşim yeri yani suspansör ligamentin insersiyosunun tam karşısındaki penoskrotal bileşke seviyesinden sonra aşağı ve ileri eğik bir şekilde devam eder (curvatura prepubica). Böylece anatomik olarak üretra çift eğrilik göstermiş olur (38).

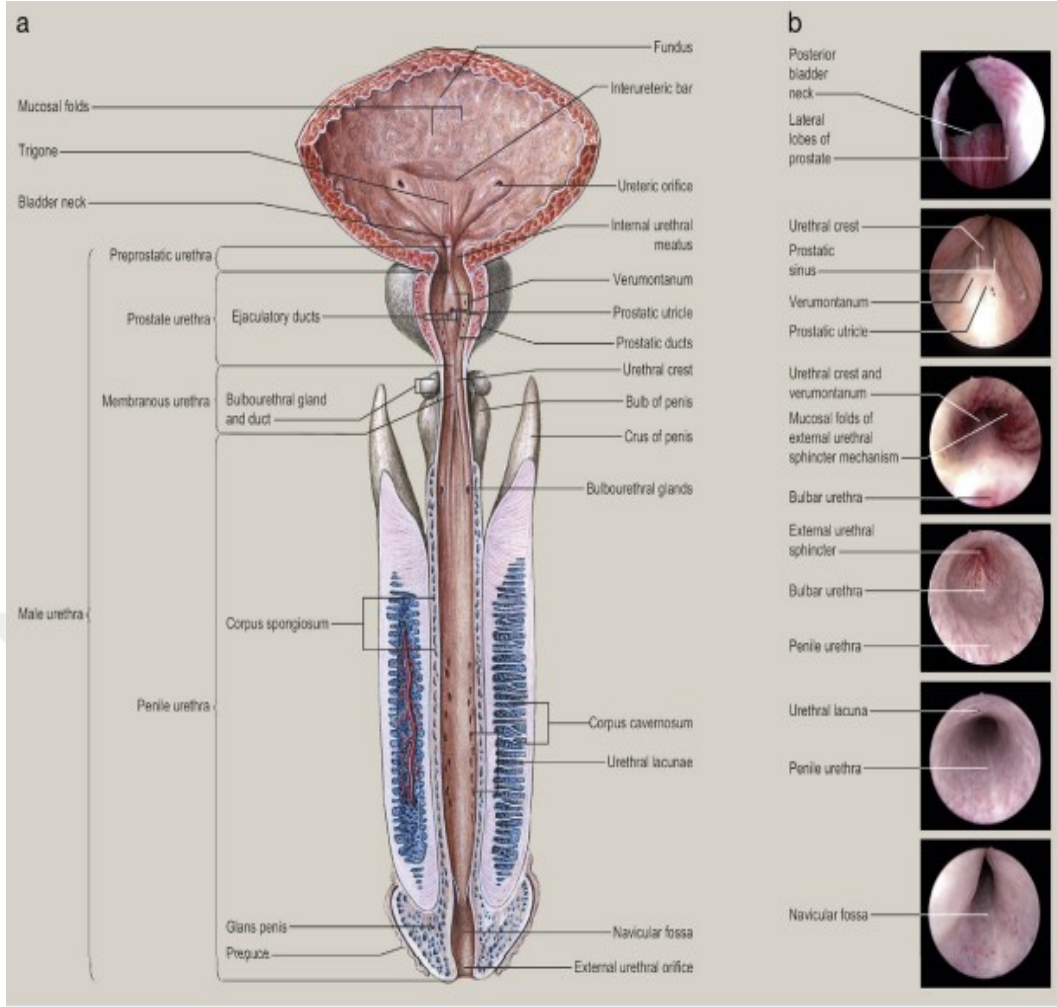
Mesane boynu ve pre-prostatik üretra kısmı sirküler düz kas lifleri ile sarılıdır. Bu kısma internal meatus veya internal sfinkter de denilmektedir. Bu yapılar distalde veru montanum seviyesine kadar uzanım gösterir ve detrusor kasından farklı olarak, parasempatik kolinerjik inervasyondan tamamen yoksundur. Bunun yerine sempatik nöroadrenerjik liflerden zengindir. Benzer sempatik sinir lifleri prostat stromasının düz kasını, seminal vezikülleri ve duktus deferensi inerve eder ve ejakulasyon anında kas kasılmasına neden olur. Böylelikle retrograd ejakulasyon engellenmiş olur (36, 38).

Prostatik üretra, erkek üretrasının en geniş ve genişleme kapasitesi en yüksek bölümüdür. Ortalama 3.5-4 cm uzunluğundadır ve mesane boynunun hemen altındaki prostat tabanından, prostat apeksine dek prostatı kat eder. Prostatik apeks ve mesane boynu hattının orta seviyesinde prostat arka duvarının ani bir şekilde anteriora açılmasıyla yaklaşık 35 derecelik bir ventral sapma açısı meydana gelir.

Prostat hiperplazisi olan erkeklerde bu açı büyüme eğilimindedir. Mesane boynundan uzanan düz kas lifleri ile prostatik üretra mukozasının yükselmesi ile oluşan yapıya krista üretralis denir. Prostatik kanallar krista üretralisin lateralinde, prostatik üretranın arka ve yan duvarı boyunca açılır. Üretral krestin orta noktasından veru montanum ya da colliculus seminalis adı verilen bir çıkıntı bulunur. Veru montanum içerisinde Müllerian bir kalıntı olan prostatik utrikul bulunur. Prostatik utrikulun her iki tarafına ise ejakulatör duktuslar açılır (37, 38).

Üretra prostat apeksinden çıktıktan sonra derin perineal poşa girer ve membranöz üretra adını alır. Membranöz üretra yaklaşık 1-1.5 cm uzunluğunda çok dar bir segmenttir. Üretranın en az hareketli ve en az genişleyebilen bölümüdür. Prostat stroması ya da korpus spongiosum tarafından çevrelenmediği için travmaya karşı en hassas kısım olarak nitelendirilebilir. Membranöz üretra çevresinde perineal membran, ürogenital diyaframı iki yaprağa ayırır. Daha derinde kalan yaprak içerisinde çizgili kas lifleri ihtiva eder ve ekstrenal üretral sfinkteri oluşturur. Aynı zamanda içerisinde bulboüretral bezleri (Cowper bezleri) bulundurulur. Yüzeyel yaprak ise üretranın posterolateralinde yoğunlaşır ve içerisinde düz kas lifleri bulundurulur. Bununla birlikte bulboüretral bezlerin kanalları perineal membrana nüfuz eder ve bu yaprak içerisinde bulber üretraya açılır (38).

Üretra ürogenital diyafram seviyesinden ayrıldıktan sonra korpus spongiosum içerisine girer. Suspansör ligamentin insersiyosunun tam karşısındaki penoskrotal bileşke seviyesine kadar olan kısım bulber üretra olarak adlandırılır. Anterior üretranın en geniş bölümüdür ve fusiform genişleme gösterir. Bu segment korpus spongiosuma ek olarak bulbospongios kas ile de çevrilidir. Eksternal üretral sfinkteri oluşturan kas lifleri ile sarılı olan bulboüretral bezlerin kanalları bu kısma açılır. Anterior üretranın bu segmentinde üretral lümen dorsal hatta konumlanmıştır ancak penil üretraya gelindiğinde lümenin seyri santrale yerleşir. Anterior üretrada submukoza vasküler açıdan zengin ve erektile bir yapıya sahiptir. Penil üretrada çok sayıda glandüloüretralis (Littre bezleri) ismi verilen submukozal gland yapıları mevcuttur. Fossa navicularis anterior üretranın ikinci en geniş yeridir ve korpus spongiosum ile tamamen sarılı halde glans penis içerisinde bulunmaktadır. Üretranın en dar yeri ise distal ucu olan eksternal meatusdur (Şekil 8) (36, 39).

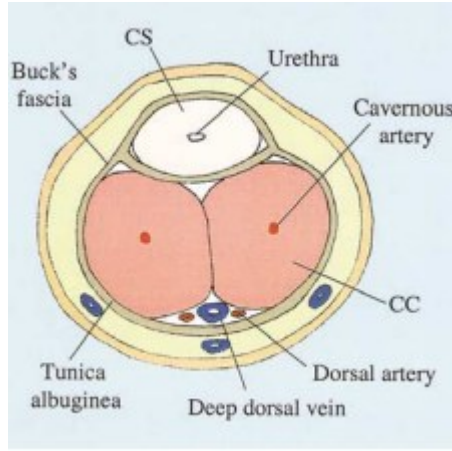


Şekil 8. Erkekte mesane ve üretranın, anatomik ve endoskopik görünümü (38).

Penil üretra histolojisinde benzer histolojik yapıda olan mesane ve üretere göre önemli bir farklılık mevcuttur. Üretra epitelinin altında muskularis mukoza ya da tunica muskularis tabakaları yoktur. Yüzeyel epitel ile corpus spongiosum arasında sadece sub-epitelyal bağdokusu ve ara elemanları mevcuttur. Bu anatomik farklılık gelişebilecek travma ve gerilmelere karşı üretranın kontrolsüz dilatasyonuna olanak verir (17).

Korpus spongiosum elastin fibriller ve düz kastan zengin, yoğun bir vasküler yapıdan oluşur. Çevresi ise elastin fibrillerden fakir, kollagen liflerden zengin ve genişleyebilirliği sınırlı olan tunica albuginea ile kaplıdır. Aynı şekilde korpus kavernosum ünitelerinin çevresinde de tunica albuginea izlenir. Korpus spongiosum ve korpora kavernoza önce bilaminer kalın Buck fasyası ve sonra onun üstünde

gevşek subdermal Dartos fasyasıyla sarılmıştır. Dartos perinede Colles fasyası olarak devam eder (Şekil 9) (36).

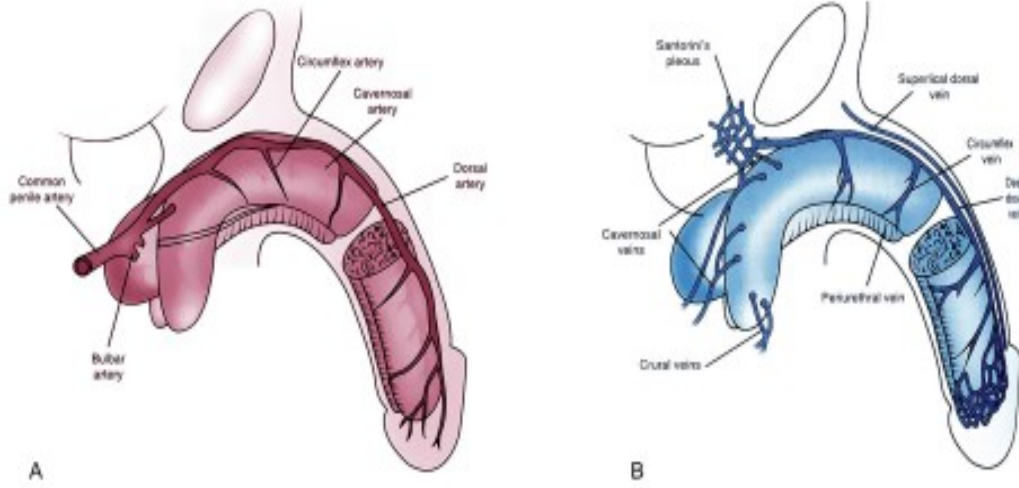


Şekil 9. Penil yapıları saran tabakalar ve vasküler yapılar (40).

(CS: Korpus Spongiosum, CC: Korpus Kavernosum)

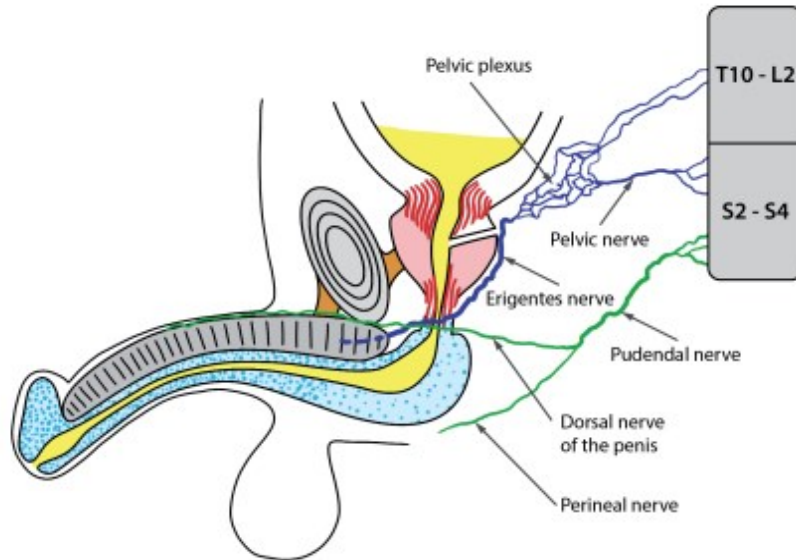
Prostatik üretranın arteriyel kan akımı arteria vesicalis inferiordan ve prostatik pleksustan ayrılan dallar ile sağlanır. İnternal iliak arterin bir dalı olan internal pudendal arter Alcock kanalını geçer ve transvers perineal dallarını verdikten sonra common penil arter olarak sonlanır. Common penil arterden 3 dal çıkar ve bunlardan ilki bulboüretral arterlerdir. Bulboüretral arterler perineal membranı delerek bulbus penise girer. Membranöz üretra, anterior üretra, corpus spongiosum ve glans penisin beslenmesinden sorumludur. Common penil arterden çıkan ikinci dal ise korpus kavernosumların merkezinde seyretmek ve bu bölgenin kan akımını sağlamak için penil hilusu delen kavernosal arterlerdir. Son olarak pubik kemiğin altından geçerek Buck fasyasının altında seyreden derin dorsal arterler dallanır. Dorsal arterin circumfleks dalları korpus spongiosumun ve terminal dalları ise glans penisin retrograd şekilde ikili kanlanmasını sağlar. Ayrıca dorsal arterlerden çıkan kavernozal dallar ise ereksiyon hemodinamisine katkıda bulunur (Şekil 10) (41).

Venöz akımdan ise başlıca derin dorsal ven ve internal pudendal ven sorumludur. Dorsal venin sirkumfleks dalları periüretral (Emissar) venler içerisinden gelen venöz akışı sağlar. İnternal pudendal vene ise üretral ve bulber venler açılır (Şekil 10) (41).



Şekil 10. Penis ve üretranın, sırasıyla arteriyel ve venöz vaskülarizasyonu (41).

Pudental sinirden çıkan perineal sinirin bulboüretral dalı anterior üretranın inervasyonundan sorumludur. Yine pudental sinirin bir dalı olan bulbokavernöz sinir eksternal üretral sfinktere somatik dallar verir. Erkeklerde eksternal üretral sfinkterin, kadında ise tüm üretranın inervasyonu otonom ve somatik sinirler ile olur. Pudental sinir S2-S4 üzerinden üretra ve glans penisin duyuşal inervasyonunu alırken, eksternal üretral sfinkterin motor inervasyonundan sorumludur. Erkeklerde internal üretral sfinkterin inervasyonu ise otonom kontrol altında olup sempatik alfa adrenerjik iletim ile gerçekleşir (Şekil 11) (41).



Şekil 11. Penis ve üretranın, otonom ve somatik inervasyonunun şematik gösterimi (41).

Dişi üretrası erişkinde yaklaşık 4 cm uzunluğunda ve 6 mm çapındadır. Mesane boynunda internal üretral sfinkter olarak başlayıp anterior-inferior yönde simfizis pubis altından ve arkasından geçerek vajinal vestibulde klitoris, posterior inferiorunda eksternal üretral meatus olarak sonlanır. Bu seyri esnasında pelvik taban, ürogenital diyafram eksternal üretral sfinkter ve perineal membrandan geçer. Sfinkter yapıları ve inervasyonları erkekteki ile benzerdir. Yüzey epiteli meatusta non-keratinize çok katlı yassı epitel iken mesaneye yakın kısımlarda ürotelyum izlenir. Proksimal üretranın subepitelyal dokusunda yer alan çok sayıda küçük mukus salgılayan bezler doğrudan üretraya açılır. Ek olarak, üretranın distal kısmının her iki tarafında küçük Skene bezleri vardır (38).

2.1.3 Üretra Fizyolojisi

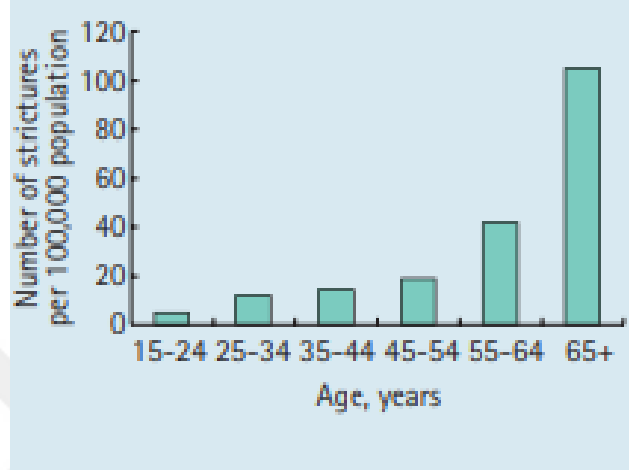
Üretra temel olarak işeme fizyolojisi ve seksüel fizyolojinin son basamaklarında rol oynar. İşeme sırasında mesane ile koordineli olarak üretral düz kas gevşemesi meydana gelerek idrarın dışarı atılmasında rol oynar. İnternal üretral sfinkterin otonom, eksternal üretral sfinkterin ise hem otonom hem de somatik inervasyonu ile kontinansı sağlar. Ejakulatın emisyonunda aktif rol oynayan üretrada aynı zamanda ejakulasyon esnasında internal üretral sfinkterin sempatik inervasyonu, bulboüretral kasın ritmik kontraksiyonu ve eksternal üretral sfinkter gevşemesi meydana gelir (42).

2.2. Üretra Darlığı

2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Üretra darlığı; ne sebeple olursa olsun üretra epitel yapısının travmatize olması sonrasında subepitelyal doku ve korpus spongiosum dokusunun skatrisyel iyileşmesi sonucunda, üretral lümenin belirli derecelerde obstrüksiyonu ve buna bağlı semptom ve komplikasyonlar ile karakterize bir hastalıktır (43). Yunan ve Mısır kaynaklarına bakıldığında antik çağlardan beri bilinen ve tedavi edilmeye çalışılan bir rahatsızlıktır. Tarihsel olarak bakıldığında eski dönemlerde baskın neden gonokokal üretrit iken, modern toplumlarda bunun yerini travmatik bir etiyoloji almıştır. Önceleri böbrek yetmezliği ve hatta ölüm ile sonuçlanabilen bu rahatsızlığın mortalitesi ve morbiditesi ise modern cerrahi yaklaşımlar ile birlikte ciddi olarak azalmıştır (44).

Üretra darlığı 300/100.000 erkeği etkileyen yaygın bir hastalıktır ve erkeklerde ilerleyen yaş ile birlikte daha sık karşımıza çıkar (Şekil 12) (4, 5). Yaşam kalitesini ciddi anlamda olumsuz etkiler ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, akut üriner retansiyon ve akut böbrek yetmezliği gibi komplikasyonları önemli ölçüde artırır (3).



Şekil 12. Üretra darlığının yaşa göre insidansı (5).

Üretra darlığı terimi temel olarak anterior üretra darlıklarını ifade eder ve posterior üretrada meydana gelen obliteratif süreçler bu tanıma dahil edilmez (7). Üretral yolda daralma en sık anterior üretrada izlenirken, anterior üretra kısımları arasında ise en sık bulber üretra etkilenmektedir (45). Gelişmiş ülkelerde en önemli darlık etiyolojisi iyatrojeniktir. Gelişmekte olan ülkelerde ise darlığın gelişmiş ülkelere oranla daha fazla dış travmadan ve daha az iyatrojenik nedenden kaynaklandığı gösterilmiştir. Ayrıca gelişmekte olan ülkeler öncelikle zührevi hastalıklar ve non-spesifik üretrit sonrası enfeksiyöz darlıklar ile karşı karşıyadır (6).

İdiopatik darlıklara daha çok bulber üretrada rastlanır ve kısa darlıklardır. Embriyolojik dönemde füzyon aşamasında meydana gelen konjenital hadiseler ya da hatırlanmayan travmalar suçlanır. Genel olarak tedaviye iyi yanıt veren olgular olarak kabul edilir (46).

Yüksek enerjili pelvik travmalar genellikle posterior üretrayı da kapsayan ciddi üretral yaralanmalar ile karşımıza çıkar. Penetran üretral travmalar ilgili üretral

segmentte hasara yol açarken, künt travmalarda ve özellikle at biner tarzda düşmeler sonrasında anatomik yapısı sonucunda bulber üretra çok daha fazla etkilenir (13).

İatrojenik ÜD tüm sebepler arasında en başta gelir (8). Başlıca nedenler üretral kateterizasyon, geçirilmiş hipospadias cerrahisi ve TUR-P başta olmak üzere endoskopik ürolojik girişimler sıralanabilir. Bulber ve penil üretrada darlık gelişimi oranları ise benzerdir (43). İyatrojenik ÜD'nin en yaygın nedeni TUR-P'dir (47). TUR-P operasyonlarından sonra ise darlık daha çok bulber üretranın eksternal üretral sfinktere yakın kısmında gözlenir (12). TUR-P operasyonlarında kullanılan elektrik akımı diğer girişimlere oranla darlık gelişme riskini artırır. Aynı zamanda işlem esnasında kayganlaştırıcı jel kullanımı, kullanılan rezektoskopun çapı, işlem süresi, çıkarılan doku miktarı, işlem sonrası takılan üretral kateterin cinsi ve süresi gibi faktörlerin de post-operatif darlık gelişimi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastada mevcut olabilecek iskemiye yatkınlık durumu da bir predispozan faktördür (14, 48).

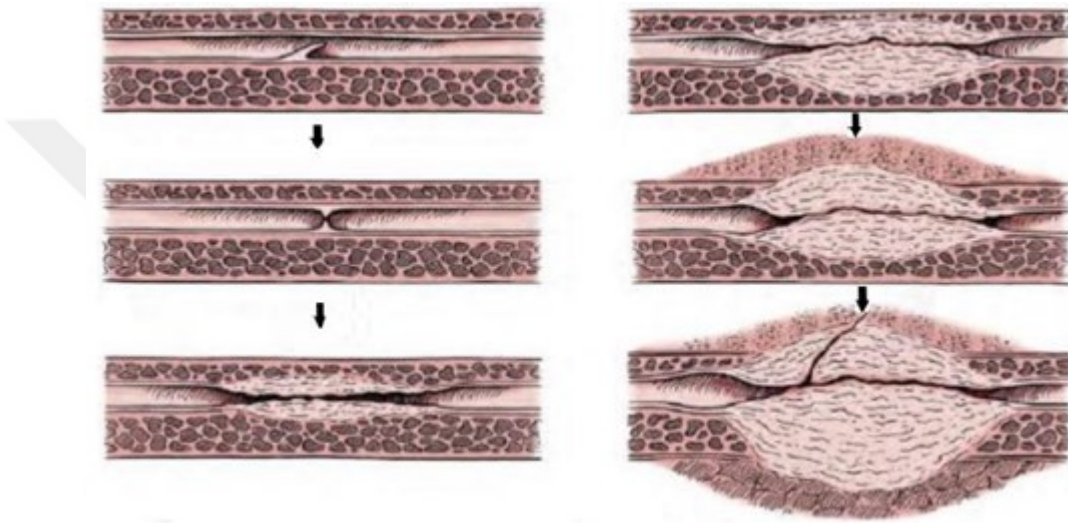
Bakteriyel üretrit sonrası gelişen postinflamatuar darlıkların günümüzde cinsel yollarla bulaşan hastalıklara karşı geliştirilen önleyici yaklaşımlar ve yeterli antibiyotik tedavisi sonrasında insidansı ciddi anlamda azalmıştır. Tüm ÜD olgularına bakıldığında %20 den azından sorumludur ve daha sıklıkla penil üretrada darlık oluşturur. Buna karşı gelişmekte olan ülkelerde ise hala önemli bir nedendir (6, 8, 49). Ayrıca otoimmün inflammatuar bir deri hastalığı olan liken sklerozus da giderek yaygınlaşan bir üretra darlığı sebebidir (43).

2.2.2. Patofizyoloji

Patogeneizde; üretral epitelde herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen hasar sonrasında ilk değişiklikler mevcut olan yalancı çok katlı kolumnar epitelin, çok katlı yassı epitele metaplazisi ve submukozal ödemdir (50). Yeni oluşan epitel tipi, fragil olması nedeniyle idrar ve basınç ile karşılaştığında ülserleşmeye eğilimlidir. Primer hasar ile ve ülserleşen epitelde oluşan çatlaklar nedeniyle epitel bütünlüğü bozular. Bunun sonucunda idrar, korpus sponigosumun vasküler yapıları ve ara matriks elemanlarından yoğun olan subepitelyal alana kaçır (43). İdrar kaçışının üretral darlık patofizyolojisinde prognostik olduğu ve tekrarlayan seferleri ile subepitelyal alanda özellikle miyofibroblastları aktive olarak spongiofibrozisi meydana getirdiği

gösterilmiştir (17). Zamanla ortaya çıkan fibrotik plaklar hasarın büyüklüğüne ve idrar kaçışının derecesine göre üretrayı tam kat sararak tam bir striktür oluşumuna neden olabildiği gibi sürecin daha da uzaması ve şiddetlenmesi ile tunika albugineayı da içine alarak fistül gibi ek komplikasyonlara da neden olabilir (Şekil 13) (43).

Normal spongioz dokuda kollajen tipleri arasında belirli bir oransal dengede olan kollajen konfigürasyonu, gelişen fibrozis ile birlikte tip 1 kollajen lehine bozulur. Ayrıca total kollajen miktarında da belirgin artış gözlemlenir (22).



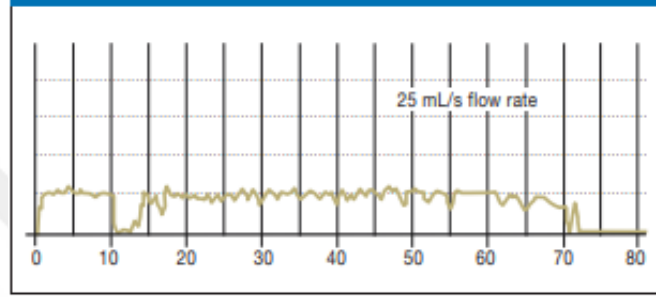
Şekil 13. Üretra darlığı patolojik gelişim aşamaları (51).

2.2.3. Tanı

Üretra darlığı gelişen hastalar semptomatik hale geldiklerinde %70 lik bir kısmı idrar yaparken zorlanma, hesitancy, idrar kalibrasyonu ve projeksiyonunda azalma ve işeme sonrası rezidü hissi gibi alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvururlar. Hastalar daha az sıklıkla ise üretra darlığına bağlı gelişen komplikasyonlar ile gelebilirler (43).

Geçmişte üretra darlığına neden olabilecek hastalık, travma ya da girişim gibi durumların sorgulanması ek tetkikler ışığında tanıda ve karşılaşılan durumun ciddiyetinin anlaşılmasında oldukça faydalıdır (8). Fizik muayene tanıda genellikle yetersizdir çünkü sadece eksternal üretral meatus gözlemlenebilir ve darlıklar genelde palpe edilemez (43).

Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri özellikle mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) olan hastaların tanı ve takiplerinde kullanılsa da alt üriner sistem semptomlarına neden olan üretra darlığında da spesifik olmamakla beraber kullanılabilir. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) bu ölçümlerden en yaygın olanıdır ve hem üretra darlığı tanısında hem de nüks takibinde faydalı olduğu gösterilmiştir (52, 53). Ayrıca AÜSS ile başvuran hastada idrar akış hızı çalışması (Üroflowmetri, UFM) sonucunda özellikle 65 yaşından küçük erkeklerde; yavaş ve uzamış akış paterni ile plato görünümü tanısall olabilir (Şekil 14) (43).

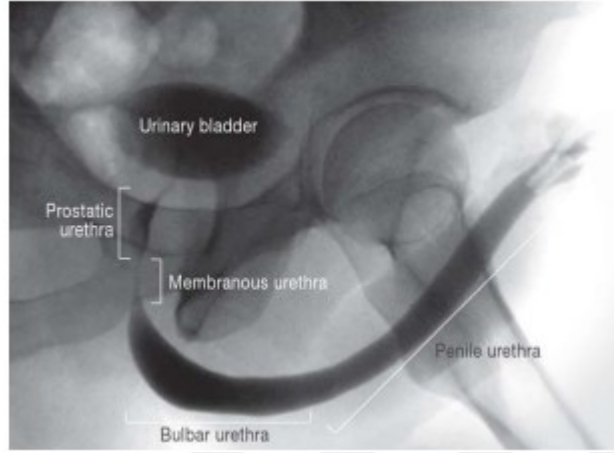


Şekil 14. Üretra darlığı olan bir hastada tipik ‘plato’ görünümü (8).

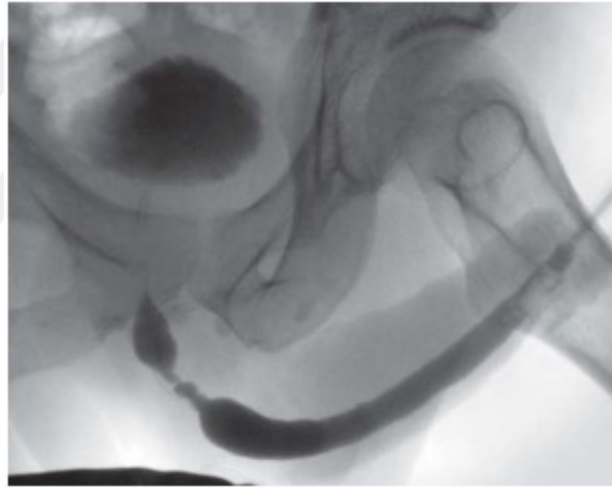
Ultrasonografi (USG) ile post miksiyonel rezidü idrar (PMR) varlığının gösterilmesi tanıyı destekler. Ayrıca uzamış darlıklarda mesane duvar kalınlığında artış ile hidronefroz gibi komplikasyonlar da izlenebilir. Anormal USG bulguları izlendiğinde üst üriner sistem fonksiyonları ve olası enfeksiyon durumlarına karşı rutin kan ve idrar tetkikleri ile beraber idrar kültürü de değerlendirilmelidir (54). Üretra darlığının kesin tanısını koymak ve bunun yanında darlığın lokalizasyonu, uzunluğu gibi ek özellikleri belirlemek ancak sistoüretrografik görüntülemeler veya endoskopik değerlendirmeler ile mümkündür (55).

Bir sonraki adım olarak Retrograd Üretrografi (RUG) bulber üretrayı daha iyi görüntüleyebilmek adına oblik pozisyonunda (35-45 derece), üretranın tüm uzunluğunu; eksternal üretral sfinkter, membranöz üretra, prostatik üretra ve mesane boynundan geçip mesaneyi dolduracak şekilde yapılmalıdır (Şekil 15). Bu teknik distaldeki darlıkları saptama noktasında başarılı olsa da özellikle tüm üretra uzunluğunun net değerlendirilemediği görüntülemelerde darlık proximalinde başka darlık segmentleri gözden kaçırabilir (Şekil 16). Bu sebeple RUG ile Voiding Sistoüretrografi (VCUG) kombine edilerek alınan görüntüler özellikle tedavi planı ve

başarısı açısından önemlidir. Darlık proksimalinde belirgin distansiyon izlenmesi ciddi obstrüksiyona işaret eder (56).



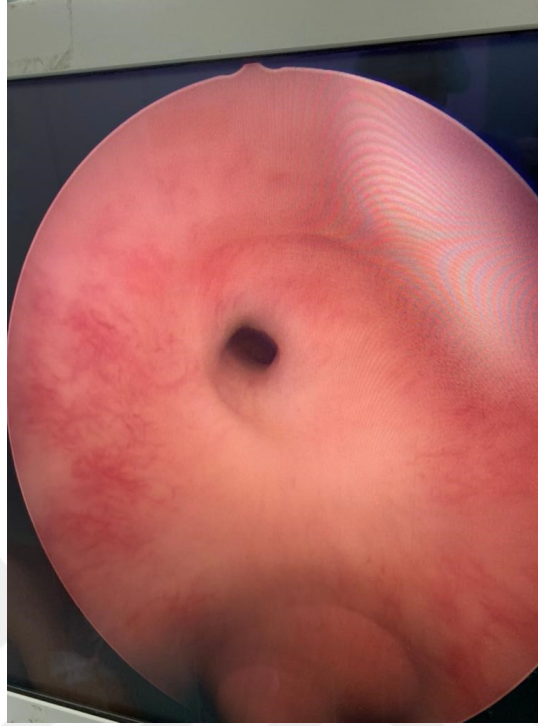
Şekil 15. Normal bir RUG’de üretranın anatomik segmentleri (8).



Şekil 16. Bulber üretra darlığının RUG görünümü (8).

Darlığın özelliklerini ortaya koyma noktasında sistoüretroskopik incelemeler sistoüretrografik görüntülemelere eşdeğer seviyede faydalıdır. Tanısal bir işlem olmasının yanında endoskopik tedavi imkanı sağlayabilmesi avantajı da vardır (Şekil 17). Şiddetli darlıklarda pediatrik enstruman kullanımı faydalı olabilir (55). Endoskopik olarak görülen bir darlığın uzunluğu o segmentin üretra lümeni içerisindeki uzunluğunu tanımlar. Üretral ultrasonografi ise korpus spongiosum içerisindeki spongiofibrozisin derinliği ve genişliği hakkında daha kesin ve detaylı bilgiler verecektir. Bu özelliği ile üretral ultrasonografinin özellikle planlanacak cerrahi müdahale tekniğini belirlemede önemli olacağı düşünülür (57). Ancak bu

yöntemin etkinliği ultrasonografini zor olduğu bulber üretra darlıklarında sınırlıdır (43).



Şekil 17. Bulber üretra darlığı endoskopik görünüm (AFSÜ Tıp Fakültesi Üroloji A.D).

Pelvik kemik fraktürü ve başka ek patolojilerin eşlik ettiği düşünülen üretral darlıklarda Manyetik Rezonans inceleme ve Bilgisayarlı Tomografi ek bilgiler sağlayabilir (58).

2.2.4 Tedavi

Yapılan ilk değerlendirmede önemli noktalardan birisi idrar pasajına izin verecek bir darlıkla mı, yoksa üriner retansiyon ile mi karşı karşıya olunduğudur. İdrar retansiyonu varsa ya da çok miktarda rezidü idrar bulunuyorsa, doku travması darlığı daha komplike hale getirebileceğinden kör üretral katater uygulamalarından kaçınılmalıdır. Böyle durumlarda suprapubik üriner diversiyon düşünülmeli ve eşlik eden enfeksiyon varsa tedavi edilmelidir. Akut durum yönetiminden sonra darlığın kesin tedavisi planlanmalıdır. Tedavi seçenekleri transüretral tedavi yöntemleri ve cerrahi rekonstrüksiyon yöntemleri olarak gruplandırılabilir (8).

2.2.4.1. Transüretral Tedavi Yöntemleri

Üretra dilatasyonu:

Üretra dilatasyonu darlık tedavisinde 3000 yıldır uygulanan geleneksel bir tedavi yöntemidir (43). Tedavide amaç özellikle spongiofibrozis tablosu tam olarak gelişmemiş, mukozal hasar ve ödeme bağlı olarak epitelyal darlığı olan olgularda darlık alanını germek ve açmaktır. İşlemin iyatrojenik olarak yeni travma alanları ve yanlış yol oluşturma riski yüksek olduğundan kılavuz tel ve giderek artan çaplarda dilatatörler kullanılması, ayrıca profilaktik antibiyotik başlanması önerilmektedir (55, 59). Üretra dilatasyonunun; darlığın yerine, hastaya özel durumlara, klinik tecrübe ve alışkanlıklara bağlı değişebilen birçok şekli ve metodu bulunmaktadır. Self kateterizasyon, buji dilatasyon, balon dilatasyon ve filiform dilatasyon bunlardan bazılarıdır (60).

Lokal anestezi altında gerçekleştirilebilen üretra dilatasyonu; yüksek nüks oranlarına sahip olması, iyatrojenik yaralanma ile birlikte darlığın daha komplike hale gelebilmesi risklerine rağmen cerrahi tedaviyi reddeden ve komorbiditeleri nedeni cerrahiye uygun olmayan hastalarda hala bir tedavi seçeneği olmaktadır (8).

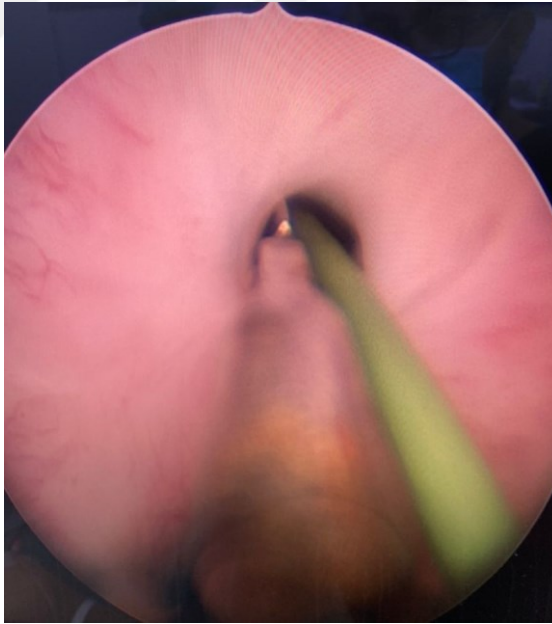
İnternal Üretrotomi (İÜ):

Tarihsel olarak dilatasyon ve üretroplasti üretra darlığının standart tedavi yöntemleri olarak kullanılmakta iken 1974'de Hans Sachse tarafından endoskopik İÜ sonuçlarının bildirilmesi, zamanla bu tekniği özellikle kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması nedeniyle üretra darlığı tedavisinde en yaygın kullanılan teknik haline getirmiştir. İÜ öncesinde Otis üretrotomi ve Maisonneuve üretrotomi kullanılan diğer tekniklerdi (61, 62).

Genel teknik yaklaşım olarak İÜ; soğuk üretrotom bıçağı ile saat 12 hizasından fibrotik dokudan sağlam dokuya ulaşacak şekilde tek bir insizyon ile yapılmaktadır. Amaç skar kontraktürünü serbestleştirmek, lümeni genişletmek ve sekonder iyileşme sonrası daha yüksek kalibrasyonda bir lümen elde etmektir (Şekil 19) (13). Profilaktik antibiyotik kullanımı, işlem esnasında kılavuz guide kullanımı ve işlem sonrası 3 gün üretral katater ile takip postoperatif komplikasyon riskini azaltması sebebiyle önerilmektedir (Şekil 18) (55, 59, 63).



Şekil 18. Darlık segmenti içerisinde mesaneye gönderilen kılavuz tel (AFSÜ Tıp Fakültesi Üroloji A.D).



Şekil 19. İnternal Üretrotomi işlemi (AFSÜ Tıp Fakültesi Üroloji A.D).

Darlığın uzunluğu, yeri, sayısı, etiyojisi ve darlık ile ilgili daha önce işlem görmüş olmak işlem başarısını belirleyen temel faktörlerdir. İlk kez müdahale edilen 1.5 cm den kısa bulber üretra darlıklarında %77’lik başarı bildirilmesine rağmen tüm

vakaların en az %50'sinde uzun dönemde nüks izlendiği gözlenmiştir. İÜ tekniğinde sağlıklı dokuya kadar insizyon yapıldığından nüks vakaların primer vakaya göre daha uzun darlıklar ile başvurduğu görülmüş olup bu da hem tekrarlayan üretrotomi tedavilerinin hem de uygulanabilecek rekonstrüktif tedavinin başarısını olumsuz etkileyecektir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar İÜ'nün, üretra dilatasyonuna sonuçları açısından üstün olmadığını söylemektedir. Bu sebeplerle seçilmiş vakalarda İÜ sağlıklı olacaktır (15, 61, 64, 65).

Kolay ve tekrar uygulanabilir olması, maliyet ve yatış sürelerinin az olması, ileri derece tecrübe gerektirmemesi, komplikasyon oranının düşük olması ve kısa bulber üretra darlıklarında oldukça etkili olması İÜ avantajlarıdır. Bunun yanında en sık karşılaşılan komplikasyon nüks olmakla beraber üretroraji, erektil disfonksiyon, üriner inkontinans ve enfeksiyon diğer olası komplikasyonlardır (16).

Lazer Üretrotomi:

Lazer probu ile üretradaki fibrotik darlık alanının sağlıklı dokuya kadar kesilerek fibrotik kısmın uzaklaştırılması prensibi ile İÜ'ye alternatif bir tedavi yöntemidir. Nd:YAG, Ho:YAG, argon ve excimer lazer gibi farklı özellikte lazer teknolojileri kullanılabilir. Maliyet açısından internal üretrotominin avantajlı görünmesinin yanında etkinlik ve komplikasyon açısından her iki teknik benzer sonuçlar vermektedir (16, 66).

Üretral stent uygulamaları:

Dilatasyon ve İÜ sonrası tekrarlayan darlıklarda, darlık izlenen alanda meydana gelen kontraksiyonu önlemek amacıyla ortaya çıkan bir tedavi şeklidir. Kalıcı veya çıkarılabilir özellikte olan üretral stentler mevcuttur. Penil üretranın hareketli olması nedeniyle bu alanda izlenen darlıklarda stent kullanımı önerilmemektedir. Üretral stentler bulber üretra darlıklarında sfinkter distaline etki etmeyecek şekilde yerleştirilmektedir. Üretral stent uygulamalarının çok ciddi komplikasyonları olabilmekte olup bunlar migrasyon, perineal ağrı, rekürren idrar yolu enfeksiyonu, inkontinans, enkrustasyon (taşlaşma), hematüri ve ilerlemiş spongiofibrozis olarak sıralanabilir (13, 67).

Üretral rekanalizasyon:

Genellikle komplet üretra rüptürü veya distaline geçilemeyen oblitere üretral darlıklarda kullanılan bir yöntemdir. Mesaneden üretraya ilerletilen sistoskop ışığına doğru yapılan kesme işlemi ile rekanlizasyon sağlanır ve üretral katater yerleştirilir. Dikkatli yapılmadığında inkontinans ve rektal yaralanmaya sebep olabilir (68).

2.2.4.2. Cerrahi Rekonstrüksiyon Yöntemleri

Transüretral tedavi yöntemleri avantajları nedeniyle üretra darlıklarında ilk ve yaygın olarak uygulanan teknikler olsa da hasta nüks ile geldiğinde hem karşılaşılan vaka primer olguya göre daha komplike olmakta hem de uygulanacak yeni bir transüretral tedavi yönteminin başarı şansı çok daha düşük olmaktadır. Ayrıca tekrarlayan transüretral girişimler rekonstrüktif tedavi başarı şansını da düşürmektedir. Bu açıdan bakıldığında komplike ve tekrarlayan darlıklarda açık rekonstrüktif tedavi yöntemleri önerilmektedir (15).

Farklı darlık şiddeti ve lokalizasyonuna göre geliştirilmiş farklı cerrahi rekonstrüktif yöntemler tanımlanmış olsa da hemen hepsinin ortak noktası kısa ve uzun dönem sonuçlarının yüz güldürücü olmasıdır (13).

Eksizyon ve primer anastomoz tekniğinin anterior ÜD’de altın standart tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmış bir gerçektir. Bu teknik fibrotik segmentin komplet eksizyonunu takiben sağlam üretral dokuların uç uca anastomozunu ifade eder. Başarılı bir anastomoz için fibrotik segmentin tam eksizyonu, sağlıklı üretral uçların geniş spatülizasyonu, korpus spongiosumun yeterli mobilizasyonu ve gergin olmayan bir oval anastomoz figürasyonu gereklidir. Uzunluğu 2 cm’ye kadar olan darlıklar bu teknikle kolaylıkla ve komplikasyon oranları çok düşük seviyelerde tutularak gerçekleştirilebilir. Bu teknikle kısa ve uzun dönem takiplerde %90’ın üzerinde başarı sağlandığı gösterilmiştir (13).

Bazı çalışma serileri ile 5 cm’ye kadar olan darlıklarda ve özellikle cerrahi doku uyumu daha yüksek olan genç hastalarda bu tekniğin başarılı sonuçlar vereceği ileri sürülmüştür (69). Ancak 2 cm üzerindeki darlıklarda ve mobilizasyonu bulber

üretra kadar elverişli olmayan penil üretral darlıklarda yapılan eksizyon ve primer anastomozdan sonra erektil disfonksiyon, penil kurvatur ve penis boyunda kısalma gibi komplikasyonlar daha fazla görülebildiğinden doku transferi gerektiren yaklaşımlar daha uygun olacaktır (70).

Penil darlıklar ve uzun bulber darlıkların tedavisinde uygun bir yaklaşım olarak görülen greft üretroplasti uygulamaları kullanılmaktadır. Greft olarak prepisyum ve penil deri greftleri, mesane mukozası, rektal mukoza gibi farklı alternatifler denenmiş olsa da bukkal mukoza grefti kullanımı; daha kolay, güvenli olarak elde edilmesi, alınan sahanın rejeneratif kapasitesinin yüksek olması ve implantasyon sonrası uyum kapasitesinin üst düzey olması nedenleriyle çok daha fazla tercih edilmektedir (71). Hazırlanan greftlerin en sık olarak dorsal ya da ventral olarak yerleştirilmesine bağlı olarak farklı teknikler tanımlanmış ve üzerinde birçok tartışma yapılmıştır. Ayrıca tubülarize greftler gibi farklı teknikler de kullanılmaktadır. Çalışmalarda ilk takip yıllarında doku transferi ile gerçekleştirilen rekonstruktif cerrahilerin başarı oranı yaklaşık %95 iken takip süresi uzadıkça bu oranda düşüş izlenmektedir. Uç uca anostomoz tekniğinde ise ilk yılda izlenen başarının daha kalıcı şekilde devam ettiği gözlenmiştir (13, 72).

Flep üretroplasti kullanılan bir diğer tekniktir. Üretra implantasyon için hazırlandıktan sonra oluşan defekt, temel prensip olarak tabanda beslenmesini sağlayan dartos fasyası üzerine hazırlanan genellikle penil cilt flebi ile doldurulur. Kapsamlı cerrahi teknikler gerektirir. Yapılan çalışmalar greft ve flep teknikleri arasında benzer başarı oranları tanımlamıştır. Fakat uzun cerrahi süreler ve nekroz, fistül gibi komplikasyon oranlarındaki artış flep üretroplasti tekniklerini daha çok radyoterapi görmüş hastalar gibi sınırlı vakalarda kullanılan bir tedavi seçeneği haline getirmiştir (73, 74).

Seçilmiş kompleks vakalarda aşamalı üretroplasti teknikleri uygulanabilmektedir. Ayrıca standart greft ve flep uygulamalarının, tübülarize greft ve tübülarize ada flebi tekniklerine oranla çok daha başarılı olduğu gösterilmiş olup mümkün oldukça tübülarize tekniklerden kaçınılması önerilmiştir (13).

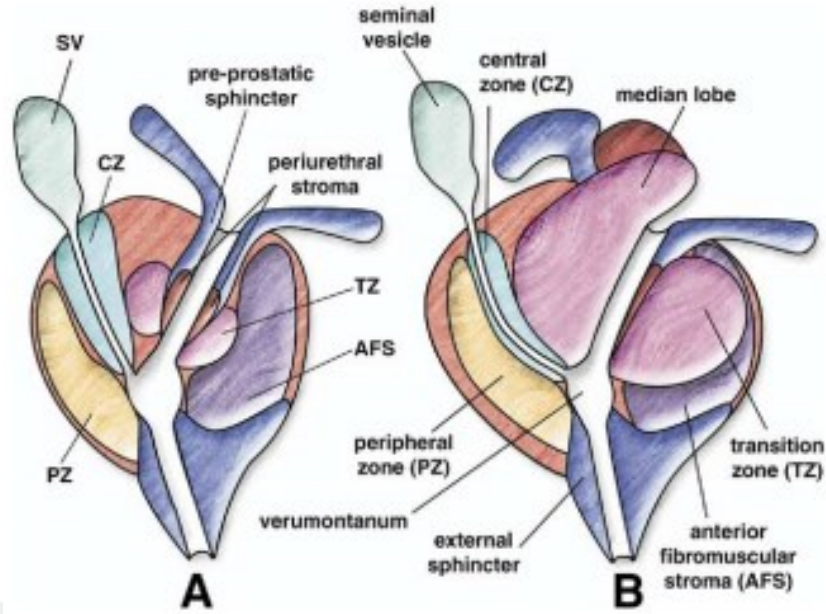
2.3. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P)

Mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) her iki cinsiyette fonksiyonel ya da anatomik çok fazla sayıda etiyolojik sebepten kaynaklanabilir. Ortak bulgu olarak ise sıklıkla alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile prezente olur. AÜSS karşımıza obstrüktif, irritatif ve sıklıkla her ikisi iç içe geçmiş şekilde çıkar. Bu semptomlar nadiren izole edilebilir. Erkeklerde anatomik etiyolojiden kaynaklı olarak en sık karşılaşılan MÇO nedeni ise BPH'dir (75).

2.3.1. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

Prostat; mesane çıkışında bulunan tabanı yukarıda, tepesi aşağıda bir koni şeklinde fibromuskuler stroma ve içerisinde tubuloalveolar gland dokuları ile prostatik üretrayı saran aksesuar bir bez yapısıdır. Tabanı yaklaşık 35 mm, vertikal ve anterioposterior düzlemleri 25 mm uzunluğunda olup ortalama ağırlığı 18-20 gramdır. Posteriorde Denonviliers fasyası ile rektumdan ayrılır. Anteriorda apeks seviyesinde puboprostatik ligamentler ile pubise tutunur. Fibromuskuler stroma gland dokuların periferinde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur (39).

1968'de McNeal tarafından prostat anatomisine fonksiyonel bir sınıflama yapılarak prostat 5 ayrı bölgede ele alınmıştır. Preprostatik sfinkter non-glandüler yapıda olup prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas liflerini ifade eder. Anterior Fibromuskuler Stroma ise bir diğer non-glandüler bölge olup özellikle prostatın anterior yüzünü kaplar. Glandüler bölgenin en büyük kısmı periferik zon olup karsinom gelişimi daha çok bu bölgede izlenmektedir. Santral zon verumontanumun arkasında üretrayı saracak şekilde yerleşir. Transisyonel zon ise üretranın hemen çevresinde tüm prostatın %5 lik kısmını oluşturan küçük glandüler dokulardan meydana gelse de özellikle hiperplazinin köken aldığı bölge olduğu bilinmektedir (Şekil 20) (39).



Şekil 20. Normal ve hipertrofik prostatın fonksiyonel anatomisi (76).

Güncel terminolojik değişiklikler ile histopatolojik bir tanım olan BPH yerine artık benign prostat obstrüksiyonu/büyümesi (BPO/BPE) klinik ifadesi kullanılmaktadır (77). Mikroskopik BPH değişiklikleri 30 yaşından önce saptanmazken 40-50 yaş aralığında % 20, 50-60 yaş aralığında ise % 50 oranında saptanmıştır. 80 yaş üzerinde ise bu oran % 90 olarak karşımıza çıkar. Yapılan çalışmalar mikroskopik BPH gelişimi gözlenenlerin yarısında makroskopik BPH gelişimi de görüldüğü ancak bunların da sadece yarısının semptomatik hale geldiğini göstermiştir (39). 65 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %30'u yaşam kalitesini etkileyecek seviyelerde AÜSS tariflemektedir (78).

BPH etiyolojisinde androjenler, estrogenler, apoptozisin düzenlenmesi, stromal-epitelyal etkileşim, büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler, genetik ve ailesel faktörler başlıca sorumlu tutulan faktörlerdir (13).

2.3.2. Tanı

AÜSS ile başvuran hastada ilk basamak yaklaşım detaylı olarak alınan bir anamnez olmalıdır. Bu şekilde işeme disfonksiyonuna neden olabilecek ve ayırıcı tanıya girebilecek diğer patolojiler hakkında fikir sahibi olunabilir. Geçirilmiş hastalıklar, geçirilmiş cerrahi girişimler, kullanılan ilaçlar, ek sistemik hastalıklar ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Öncelikli yakınması nokturi olan hastalarda işeme

sıklığı ve idrar hacminin kaydedildiği işeme günlükleri faydalı olabilir. AÜSS içerisinde obstruktif semptomlar daha çok idrar boşaltımı ile ilişkili iken irritatif semptomlar detrussor hassasiyeti ve kompliyans azalmasına bağlı semptomlardır (9).

Fizik muayene olarak dijital rektal muayene (DRM) ile birlikte genel bir nörolojik ve zihinsel değerlendirme önerilmektedir. DRM yapılarak AÜSS ile prezente olabilecek prostat kanseri dışlanmalı ve prostat büyüklüğü hakkında fikir sahibi olunmalıdır. DRM ile öngörülen prostat büyüklüğü özellikle intravezikal prostat kısmı değerlendirilemeyebileceğinden genellikle ultrason ile doğrulanma ile yoluna gidilmektedir. Nörolojik muayene ise öncelikle ayaktan başvuran hastanın tedavi seçeneklerine uyum kapasitesi açısından önemli olan zihinsel durumu ile birlikte özellikle alt ekstremité nöromuskuler fonksiyonlarını ve rektal sfinkter tonusunu değerlendirmelidir (9).

Serum prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü 10 yıllık yaşam beklentisi olan ve tespit edilebilecek bir prostat kanseri olgusunun veya serum PSA yüksekliğinin tedavi yöntemini değiştirebileceği hastalarda değerlendirilmelidir. Tanısal özgüllüğü iyileştirme noktasında PSA artış hızı (PSAV), serbest/total PSA oranı ve PSA yoğunluğu (PSAD) gibi parametreler faydalı olabilir. Tam idrar tahlili (TİT) ile hematüri ve idrar yolu enfeksiyonu taranmalıdır. AÜSS ile başvurabilen mesane kanseri, idrar yolu enfeksiyonu, üretra darlığı, üreter ve mesane taşı gibi durumlar da ayırıcı tanıda önemlidir. BPH'ye bağlı olarak AÜSS ile başvuran hastaların ilk değerlendirmesinde serum kreatinin seviyesinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Mesane kanseri açısından sigara kullanımı gibi risk faktörleri olan ve özellikle irritatif semptomları baskın olan hastalarda isteğe bağlı olarak idrar sitolojisi değerlendirilebilir (79).

Çeşitli üriner semptom skorum sistemleri tedavi öncesi ve sonrasında hastanın durumunu değerlendirmek ve karşılaştırmak amacıyla geliştirilmiştir. Bunlardan en sık Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) kullanılmaktadır. 8 sorudan oluşan bu skorum sisteminde 7 soru üriner semptomları değerlendirirken 1 soru yaşam kalitesi (QoL) hakkında fikir vermektedir (Tablo 1) (79).

Tablo 1. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) (80).

Son 1 ay içinde:	Hiç	5 defada 1 (Seyrek)	Yarıdan az	Yarı yarıya	Yarıdan çok (sık)	Hemen her zaman	Skor
İdrar yaptıktan sonra idrar torbanızın tam boşalmadığı hissine kapıldınız mı?	0	1	2	3	4	5	
İdrar yaptıktan sonraki iki saat içinde tekrar idrar hissi duyduunuz mu?	0	1	2	3	4	5	
İdrar yaparken kesilip tekrar başlama oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
İdrarınızı tutmakta zorlandığınız oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
İdrar akımında zayıflama hissettiniz mi?	0	1	2	3	4	5	
İdrara başlarken ıkınma ya da zorlanma oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
Gece kaç defa idrar hissi ile uyanıp tuvalete gitmeniz gerekiyor?	Hiç	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	>4 kez	
	0	1	2	3	4	5	
Toplam:							
Hayatınızın bundan sonraki bölümünde şikayetleriniz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?							
Çok Mutlu	Mutlu	İyi	Bazen iyi bazen kötü	Çoğunluk la kötü	Mutsu z	Berbat	
0	1	2	3	4	5	6	

Üroflowmetri (UFM) basit ve non-invaziv bir test olarak AÜSS ile başvuran hastalarda tanısal olarak önerilmektedir. Maksimum idrar akış hızı (Qmax), ortalama akış hızı (Qave) ve toplam süre hakkında bilgi verir. İşlem sonrasında ise basit ve temel bir abdominal ultrasonografi ile PMR ölçülmelidir. Özellikle yaşlı hastalarda obstrüksiyonun derecesini belirlemek ve cerrahi tedavilerden elde edilecek sonuçların önceden kestirilebilmesi noktasında basınç-akım çalışmaları kullanılabilir (81, 82).

Karşılaşılabilecek komplikasyonların tespiti ve uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi amaçlarıyla gerekli hallerde ve isteğe bağlı olarak üriner ultrasonografi, trans-rektal ultrasonografi ve endoskopik girişimler kullanılabilir (79).

2.3.3. Tedavi

Amaç hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Tedavi hastanın mevcut AÜSS şiddeti ve ek sistemik hastalıkları değerlendirildikten sonra hasta ile iletişim halinde hedefler ve beklentiler belirtilerek planlanmalıdır. Seçenekler ise izlem, medikal tedavi ve cerrahi tedavidir (79).

IPSS 7'den daha düşük olan ve günlük aktivitelerini etkilemeyecek hafif semptom tarifleyen hastalarda izlem (bekle gör tedavisi) önerilmektedir. Daha şiddetli semptomları olan hastalarda cerrahi tedavi endikasyonları izlenmediğinde ise medikal tedavi önerilmektedir. Başlıca medikal tedavi seçenekleri alfa-1 blokerler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri ve fitoterapötik ajanlardan oluşmaktadır (79).

Cerrahi tedavi BPH'ye bağlı MÇO olan hastalarda en iyi ve uzun vadeli tedavi seçeneğidir. Tekrarlayan üriner retansiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, tekrarlayan ve dirençli makroskopik hematüri, MÇO'ya bağlı böbrek yetmezliği, mesane taşı ve medikal tedaviye yanıtız AÜSS olan hastalarda cerrahi tedavi planlanmalıdır (83, 84).

Transüretral prostat rezeksiyonu; üretral yoldan endoskopik yaklaşım ile halka şeklinde bir prob kullanılarak prostat dokusunun rezeksiyonunu ve oluşacak kanama alanlarının koagülasyonunu sağlayan, uzun yıllardır yaygın ve aktif bir şekilde kullanılan altın standart cerrahi tedavi yöntemidir. Orta derecede büyümüş prostatlarda 60 dakikada tamamlanması önerilerek kullanılmaktadır. Kullanılan cihazların uyguladıkları enerji çeşidi monopolar ve bipolar enerji olarak ikiye ayrılır ve farklı kalibrasyonlarda cihazlar kullanılabilir. Ayrıca cerrahi teknik olarak başlıca kabul görmüş teknikler Alcock, Flocks, Nesbit, Mauermayer ve Barnes yöntemidir (9, 85-87).

Yapılan çalışmalarda işlem sonrası IPSS'de ortalama 4.9, yaşam kalitesi skorunda 1.2 iyileşme, Qmax değerinde %125 artış ve PMR' de %60 azalma

sağlandığı kaydedilmiştir. Ayrıca son yıllarda cerrahiye bağlı mortalite ciddi derecede azalmış ve % 0.25'in altında bildirilmiştir. Erken dönem komplikasyonlar olarak kan transfüzyonu ihtiyacı, akut üriner retansiyon ve ürosepsise kadar gidebilen enfeksiyon karşımıza çıkabilir. Bu sebeple işlemde önce eğer aktif idrar yolu enfeksiyonu varsa tedavi edilmeli ve profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır. Geç dönem komplikasyonlar ise başlıca üriner inkontinans, üretra darlığı ve retrograd ejakulasyondur. TUR-P sonrası üretra darlığı görülme oranı farklı kaynaklarda % 13'lere vardığı bildirilmiştir (10, 79, 88-90).

Monopolar teknikte kullanılan % 1.5 glisin ve sorbitol gibi hipotonik solüsyonların ekstremitasyonuna bağlı olarak % 1-2 oranında gelişebilen TUR sendromu, bipolar teknolojinin yaygınlaşması ile birlikte artık sık karşılaşılan bir komplikasyon olmaktan çıkmıştır. Bipolar teknikte %0.9 sodyum klorid solüsyonu kullanılmaktadır. Ayrıca bipolar teknolojinin daha az doku travması yaratması, ve daha iyi kanama kontrolü gibi avantajları mevcuttur (91).

TUR-P dışında; özellikle prostat büyüklüğü 30 gr'ın altında, median lobu olmayan ve düşük kanser riski taşıyan genç hastalarda Transüretral Prostat İnsizyonu (TUIP) düşük komplikasyon riski de göz önünde bulundurularak önerilir. Prostat büyüklüğü 80 gr'ın üzerinde olan ek olarak mesane taşı, mesane divertikülü gibi ek patolojiler taşıyan hastalarda ise gelişen teknolojik yöntemlere rağmen Açık Prostatektomi hala önerilen bir tedavi seçeneğidir. Lazer prostatektomi, Holmium lazer ile prostat enükleasyonu (HoLEP), Transüretral vaporizasyon (TUV-P), Yüksek şiddetli odaklanmış ultrason (HIFU), Transüretral iğne ablasyonu (TUNA), Transüretral mikrodalga tedavisi (TUMT), balon dilatasyon, intraprostatik stent uygulaması ve prostatik arter embolizasyonu gibi farklı tedavi seçenekleri de mevcuttur (9, 79, 92).

2.4. Yara İyileşmesi ve Fibroziste Hipoksinin Yeri

Normal doku anatomik yapısı ve fonksiyonunda herhangi bir sebeple meydana gelen hasar veya bozulma sonrası; düzenli ve sıralı bir şekilde ilerleyen fizyolojik ve biyokimyasal süreçler neticesinde yeni doku kompozisyonunun oluşturulmasına yara iyileşmesi denir. Vücudun tüm dokularında karşılaşılabılır ve benzer şekilde ilerler. İyileşme, çeşitli immünolojik ve biyolojik sistemler arasındaki

koordineli etkileşimleri içeren karmaşık bir süreçtir. Akut yara iyileşmesi; doku hasarını takiben hemen başlayıp sürekli olarak devam etmesine rağmen, iyileşme alanında çeşitli hücre tiplerinin izlenmesiyle bağlantılı fizyolojik süreçlerin anlaşılmasına kolaylık sağlamak amacıyla 4 farklı aşamaya ayrılır (18, 93, 94).

- Koagülasyon ve hemostaz.
- İnflamasyon
- Proliferasyon
- Remodelling ve maturasyon

Yaralanmanın hemen sonrasında vasküler sistemi korumak ve kan kaybını önlemek amacıyla koagülasyon ve hemostaz meydana gelir. Nöronal refleks mekanizması ile vasküler düz kas hücrelerinin kasılması sonucunda vazokonstriksiyon oluşur. Endotel hücreleri, trombositler, pıhtılaşma ve fibrinoliz arasında dinamik hemostatik bir denge kurulur. Hasarın şiddeti, intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin etkileri sonucunda yara sahasında uygun bir miktarda fibrin birikimi gerçekleşir ve bu onarıcı süreçler için önemlidir. İyileşmenin ilerleyen aşamaları için gerekli olan matriks sağlanmış olur. Yara sahasında hipoksik ve asidotik bir ortam oluşması damar düz kas dokusunda dilatasyona yol açar. Kan bileşenleri, kollajen ve diğer hücre dışı matriks bileşenleri ile temas eder. Temas sonrasında ortama trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), epidermal büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörleri gibi büyüme faktörleri ile sitokinler gibi birçok mediatör salınır. Bunlar inflamatuvar ve proliferatif süreçlerden sorumlu hücreler için yönlendirici kemotaktik ajanlar olarak görev alır. Ayrıca trombositlerden salınan serotonin gibi vazoaaktif maddeler, vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artış sonucunda meydana gelen ödemden sorumludur (93, 95-97).

Bir sonraki aşamada yara ortamında bulunan mikroorganizmalar ve yabancı maddelere karşı humoral ve hücrel bağışıklık elemanları devreye girer. Yaralanmadan sonraki 24-36 saat içerisinde nötrofil, 48-72 saat sonra makrofaj, ve 72 saatten sonra lenfosit göçü izlenir. Nötrofiller yabancı madde ve bakterilere karşı fagositoz yeteneği, proteolitik enzimleri ve serbest oksijen radikalleri sayesinde yok edici bir rol oynar. Kan monositleri yara alanına ulaştıklarında doku makrofajlarına farklılaşır. Ortamda salınan mediatörlere ek olarak elastin ve kollajen yıkım ürünleri

de makrofajlar için kemotaktik rol oynar. Makrofajlar immün yanıtın anahtar düzenleyicisi olmakla beraber, potent doku büyüme faktörlerini salgılayarak endotel hücrelerini ve fibroblastları güçlü şekilde uyararak yara iyileşmesini destekler. İyileşme alanında herhangi bir sebepten monosit ve makrofaj azlığı karşımıza azalmış fibroblast aktivasyonu, azalmış anjiogenez ve sonuç olarak yetersiz fibrozis ile daha az onarılmış yara olarak çıkar (18, 93, 94, 98-100).

İnflamatuvar süreci, iyileşmenin 3. gününde başlayıp 2. haftasına kadar sürecek olan proliferatif faz takip eder. İlk başta fibrin birikimi ile ortaya çıkan ekstraselüler matriks içeriği bu fazda fibroblast göçü sonrası yeni sentez maddeleri ile doldurularak dizayn edilmektedir. Fibroblastlar bu alanda çoğaldıkça aynı zamanda tip 1 ve tip 3 prokollajen başta olmak üzere; hyaluronan, fibronektin ve proteoglikan yapıda matriks proteinlerini üretir. Bağ doku yeterli olgunluğa ulaştığında fibroblastlar yara iyileşmesinde önemli bir aşama olan yara kontraksiyonuna katkı verme noktasında miyofibroblastlara farklılaşır. Fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajenler proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarında ekstraselüler matriksin temel yapı taşı haline gelir. Normal ve hasara uğramamış dermis dokusundan % 80 tip 1 % 20 tip 3 kollajen bulunurken, iyileşme sürecinde oluşan granülasyon dokusunda tip 3 kollajen oranı % 40 seviyesine ulaşır (93, 99-102).

Hemostaz ve inflamasyon aşamalarında salgılanan mediatörler aynı zamanda anjiogenik özellikleri ile anjiogenezi destekler. Yara alanı çevresindeki sağlam vasküler endotel dokusu başta FGF ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olmak üzere; PDGF, anjiyogenin, TGF- α ve TGF- β gibi mediatörlere anjiogenez kaskadını başlatmak üzere yanıt verir. Uygun ve yeterli anjiogenez için anjiostatin ve steroidler gibi inhibitör mediatörlere de ihtiyaç duyulur. Endotel hücrelerinde anjiogenezin ve anjiogenezden sorumlu moleküllerin salgılanmasının temel uyarıcısı ise hipoksidir. Ekstraselüler matrikse ulaşmak amacıyla öncelikle endotel hücreleri tarafından salgılanan proteazlar bazal laminada bozulmaya yol açar. Bunu kemotaksis sonrası çoğalma ve remodelling takip ederek anjiogenezi tamamlar (103-107).

Yeniden şekillenme ve olgunlaşma fazı yara iyileşmesinin bazen 2 yıla kadar uzayabilen son safhasıdır. Kollajen yapımı ve yıkımı arasında, düzenleyici mekanizmalar sayesinde yaklaşık olarak iyileşmenin 3. haftasında hassas bir denge kurulur. Kollajen demetlerinin başlangıçta oluşturduğu düzensiz yapılar böylelikle yeniden düzenlenerek mukavemet arttırılır. Yine bu süreçte birçok mediatör maddenin kontrolü altında yapım, yıkım ve görevini tamamlayan hücresel yapıları apoptozu gerçekleştir (99, 100, 108).

Fibrozis; fibroblastlar ve miyofibroblastlar tarafından yara alanında gereğinden fazla ve aşırı miktarda ekstraselüler matriks dokusu üretilmesi ve biriktirilmesi ile karakterize anormal yara iyileşmesi sürecidir. Fazla ekstraselüler matriks elemanı birikimi dokuda büyümeye ve sertleşmeye neden olur. Sonuçta organ yetmezliği gelişebilir ya da organ işlev bozukluğu meydana gelebilir. Epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT) fibrozis patogenezinde aydınlatılmış önemli bir mekanizmadır. Epitel hücreleri, mezenkimal hücre özellikleri kazanarak yara iyileşmesinde doku rejenerasyonunda rol oynar ve fibrozis gibi kronik durumların patogenezinin teşvik edebilir (21, 109).

Tüm aerobik organizmalar başta mitokondriyal oksidatif solunum olmak üzere birçok kritik biyolojik hadise için oksijene ihtiyaç duyar. Yoğun egzersiz, yüksek irtifa gibi fizyolojik sebepler ya da birçok patolojik durum sonucunda dokuların yetersiz oksijenlenmesi durumuna ise hipoksi denir. Hipoksi dokular için stres anlamına gelir ve bu durumdan korunmak için evrimsel olarak gelişmiş adaptif süreçler mevcuttur. Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) buna örnek olarak verilebilir. Yaraların ve doku yaralanmalarının, muhtemelen vaskülatürdeki bozulma ve yaralı doku çevresindeki hücreler tarafından artan oksijen tüketimi nedeniyle, yaralı bölgenin hipoksik hale gelmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca son çalışmalar, HIF sinyali yoluyla hipoksik strese adaptasyonun yara iyileşme süreçlerinin desteklenmesinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. HIF aktivasyonu, yara iyileşmesi ve iskemik hastalıklar için yeni tedavi rejimleri geliştirmek amacıyla yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (110-114).

Hipoksik yanıtta önemli bir düzenleyici olan HIF-1, α ve β alt birimlerinden oluşan bir heterodimerik protein kompleksidir. Hipoksik koşullar tarafından aktive

edildiğinde, HIF-1 hedef genlerini aktive ederek anaerobik glikoliz, büyüme faktörü sinyali, anjiyogenez, hücrel hareketlilik ve eritropoez dahil olmak üzere hipoksik adaptasyon ve hayatta kalma süreçlerinde yer alır. Doku yaralandığında HIF-1 tarafından temel süreçlerin düzenlenmesi, hücrenin mikro ortamın değişen oksijen seviyelerine uyum sağlamasını ve yaralı dokunun onarılmasını, yeniden şekillenmesini, anjiogenezini ve iyileşmesini sağlar (19, 115).

Fibrotik doku içerisindeki vasküler yoğunluğun azalması sonucu, doku içerisine oksijen iletimi azalmıştır. Sonuç olarak fibrotik doku hipoksik hale gelir. Yapılan son çalışmalar fibrozis gelişiminin ve ilerlemesinin, HIF-1 α ile aktive olan veya hipoksi ile indüklenen profibrotik genler ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (23, 24).

2.5. Kronik Hipokseminin Başlıca Nedenleri

2.5.1. Kalp Yetmezliği (KY)

Kalp yetmezliği (KY), kalpte yapısal veya fonksiyonel bir bozukluk sonucu kardiyak output veya ventrikül dolumunda azalma ile karakterize bir hastalıktır. Periferik dokulara metabolik olarak ihtiyacı olandan daha az miktarda kan iletilmektedir (116).

Gelişmiş ülkelerdeki KY prevalansı yetişkinlerde %1-2 seviyesinde olmakla beraber, 70 yaş üstü kişilerde %10 'a kadar yükselmektedir. Sağlık alanındaki gelişmelere rağmen her yıl KY nedeni 300000 ölüm bildirilmektedir. Ayrıca KY alevlenmesi sonucu hastane başvurularında mortalite oranı %12 gibi oldukça yüksek seviyelerdedir (117-119).

Ülkemizde 2012 yılında yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasında, KY mevcut olan ve/veya KY risk faktörleri barındıran 4 milyon kişi olduğu bildirilmiştir. Bunların 1.5 milyon kişisinde ise aktif KY saptanmıştır. Ülkemizde nüfusun gelişmiş ülkelere göre genç olmasına rağmen, KY prevalansı %6.9 olarak hesaplanmış olup gelişmiş ülkelerdeki oranın üzerinde izlenmiştir (120).

Hastalar KY semptomları gelişmeden önce, asemptomatik yapısal veya fonksiyonel kardiyak patolojiler açısından yakalanabilir. Bu patolojilerin erken aşamada saptanması ve mümkün olan durumlarda tedavisi ile mortalite ve morbidite azaltılabilir. KY için spesifik olmasa da karakteristik semptomlar nefes darlığı, ortopne, egzersiz performansında azalma, ödem ve halsizlik olarak sıralanabilir (121).

Tanı sonrasında tedavi modalitelerini, gerekli medikal yaklaşımları tanımlamak, prognoz ve mortalite hakkında öngörü sahibi olmak amaçlarıyla birçok sınıflandırma yöntemi geliştirilmiştir. Anatomik, fonksiyonel, kardiyak atım hacmine ve klinik tablonun oluşma süresine bağlı olarak sınıflandırmalar yapılabilir. New York Kalp Derneği'nin (NYHA) fonksiyonel sınıflaması ve Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin (ACC/AHA) KY kılavuzunda KY'nin progresyonunun belirlenmesi için tasarlanmış sınıflandırmalar mevcuttur (117, 122, 123).

ACC/AHA evrelemesi ön planda hastanın kendi algısını tutar. Bu nedenle subjektif sonuçlar sunsa da mortalite, prognoz ve progresyon riski hakkında çok önemli öngörüler sağlar. Bu sınıflama semptomlar ve egzersiz kapasitesi göz önünde bulundurularak yapılır. Temelinde ise KY gelişiminin miyokardiyal hasar ile başladığına ve KY'nin risk faktörleri ile yakından ilişkili olduğuna dayanır (Tablo 2) (124).

Tablo 2. Kalp yetmezliğinin Amerikan Kardiyoloji Derneği'ne göre evrelemesi (124).

Evre A	KY belirti ve bulguları olmayan hastalar yer alır. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel herhangi bir bozukluğu yoktur. KY gelişimi ile ilgili komorbid durumların olmasından dolayı KY riski olan hastalar bu gruptadır. Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı örnek olarak verilebilir.
---------------	--

Tablo 2 (Devam). Kalp yetmezliğinin Amerikan Kardioloji Derneği'ne göre evrelemesi (124).

Evre B	KY gelişimi ile ilişkili yapısal kalp hastalığı bulunan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermeyen hastalar bu grup içinde yer alır. Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü örnek olarak verilebilir.
Evre C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen KY semptomları bulunan hastalardır. Dispne veya egzersize intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar örnek olarak gösterilebilir.
Evre D	Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahat sırasında belirgin KY semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalardır. Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar örnek olarak gösterilebilir.

2.5.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; zararlı gazlar, partiküller, sigara ve belirli risk faktörleri çerçevesinde oluşan inflamatuvar süreçler sonrasında gelişen, tam olarak geri dönüşü olmayan ve ilerleyici hava akım kısıtlaması ile karakterize ve akut alevlenmeler ile seyreden bir hastalıktır (125).

Oldukça mortal bir hastalık olan KOAH yapılan çalışmalarda dünya üzerinde ölümlerin en sık 4. nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya çapında risk faktörlerine maruziyetin artması ve yaşlanan nüfusla beraber karşılaşılan vaka sayısında da artış öngörülmektedir (126). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansı erkekler için % 28.5, kadınlar için ise % 10.3 olarak gösterilmiştir. Ayrıca ülkemizde KOAH 3. en sık ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (127). Risk faktörleri başta tütün ürünleri

kullanımı olmak üzere; genetik faktörler, yaş, cinsiyet, mesleki toz ve kimyasallar, hava kirliliği, akciğer büyüme ve gelişimi, havayolu hiperaktivitesi ve astım olarak sıralanabilir (128).

Kronik öksürük, balgam çıkarma, hışıltılı solunum ve nefes darlığı şikayetleri özellikle risk faktörleri de eşlik ediyorsa KOAH düşündürür. Bu yüzden detaylı bir anamnez önemlidir. Fizik muayene çoğu kez erken evrede normal olarak karşımıza çıkar ve hastalık ilerledikçe karşımıza çıkar. Ekspiryumda uzama, wheezing ve ronküs dikkat çekebilir (129).

Semtomlar, öykü ve fizik muayene sonucunda KOAH düşündürüyorsa mutlaka spirometri yapılmalıdır. Spirometrik inceleme; hava akım kısıtlamasını gösterme noktasında standartize edilmiş, basit, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşım olması nedeniyle KOAH tanısında altın standart yöntemdir. KOAH düşünülen hastalarda; bronkodilatör ajan olarak 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verilmesinden 15-20 dk sonra yapılan spirometrik ölçümde FEV1/FVC oranı hesaplanır. Bu oranın %70'den küçük olması KOAH tanısı koydurur (130).

Solunum fonksiyon testleri (SFT); tanıda, hastalık şiddetini belirlemede, prognoz değerlendirmesinde ve tedavi yanıtının takip edilmesinde kullanılmaktadır. Ventilasyon sırasında oluşan akım ya da volüm değişikliklerinin ölçüldüğü spirometri, en yaygın kullanılan SFT türüdür. Spirometri ile ölçülen dinamik akciğer volümlerinin dışında, statik akciğer volüm parametreleri de mevcuttur. FVC, maksimum inspirasyon sonrasında zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmini, FEV1 de bu ekspirasyonun ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmini ifade etmektedir. FEV1/FVC oranı (Tiffeneau değeri) havayollarında obstrüksiyon varlığını göstermede kullanılır. Normal değeri % 70-80'dir. Yaşla birlikte ve obstrüksiyon varlığında FEV1, FVC'ye göre daha hızlı düşer ve bu oran azalır. Spirometri ölçümün yapıldığı bölgede sağlıklı ve sigara içmeyen kişilere yapılan değerlendirmeler sonrası yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi değişkenlere göre her parametre için beklenen referans değerler mevcuttur. Ölçülen parametre, beklenenin yüzdesi olarak ifade edilir. Bunların dışında başka ekspiratuar akım hızı parametreleri de mevcut olup detaylı değerlendirme için standart ölçümler sırasında hesaplanmaktadır (131).

Spirometrik inceleme sonrası KOAH tanısı alan hastalara, elde edilen FEV1 değerlerine göre GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) şiddet derecelendirmesi yapılır. Bu derecelendirme sistemine göre KOAH 4 evrede değerlendirilir (Tablo 3) (132).

Tablo 3. FEV1'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi (132).

GOLD Derecesi	Spirometri (bronkodilatör sonrası)
I: Hafif	FEV1 $\geq$ %80 (beklenenin)
II: Orta	%50 $\leq$ FEV1 <%80 (beklenenin)
III: Ağır	%30 $\leq$ FEV1 <%50 (beklenenin)
IV: Çok ağır	FEV1 <%30 (beklenenin)

(GOLD: The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, FEV1: Ekspiryumun İlk saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi FVC: Ekspirasyonla Çıkarılan Hava Hacmi)

Ancak yapılan son çalışmalarda FEV1 ile hastanın semptom yükü ve yaşam kalitesi arasında ilişkinin oldukça zayıf olduğu gösterilmiştir. Bunun üzerine GOLD tarafından ilk kez 2011'de KOAH hastalığını ve akut alevlenme risklerini değerlendirmek üzere birleşik bir sistem kurulmuştur. Bu sistemde spirometrik incelemeye ek olarak; KOAH semptom değerlendirme testi (COPD Assessment Test) (CAT) ve nefes darlığı değerlendirilmesi için mMRC (modifiye Medical Research Council) skalası kullanılmaktadır (Tablo 4, 5) (132-134).

Tablo 4. mMRC Skalası (132).

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaştlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
3	Düz yolda 100 metre ye da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Tablo 5. KOAH semptom değerlendirme testi (CAT) (132).

								Skor
Hiç öksürmüyorum	0	1	2	3	4	5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0	1	2	3	4	5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0	1	2	3	4	5	Göğsümde çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0	1	2	3	4	5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0	1	2	3	4	5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0	1	2	3	4	5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum	0	1	2	3	4	5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0	1	2	3	4	5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum	
Toplam Skor								

Spirometrik incelemeler dışında; radyolojik inceleme, egzersiz testleri, akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi ölçümü KOAH tanı ve değerlendirmesine başvurulabilecek diğer tanısal teknikleri oluşturur (132).

2.5.3. Sigara

Tütün kullanımı tüm dünyada önlenabilir sağlık sorunlarının altında yatan başlıca sebep olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada her yıl 5 milyondan fazla ölümün arkasında yatan etiyolojik faktör olarak sigara sorumlu tutulmaktadır. Türkiye’de ise bu sayı 125 bin olarak tahmin edilmektedir. Ülkemizde 15 yaşı üzeri

kişilerde sigara içme oranı kadınlarda %13.1 iken erkelerde bu oran %41.5'dir (135-137).

Sigara dumanı tütün yaprağından kaynaklanan heterojen yapıda bir aerosoldür. İçeriğinde 4000 den fazla ayrı madde tanımlanmıştır. Bunların içerisinde bir kısmının farmakolojik açıdan aktif antijenik, sitotoksik, mutajenik ve kanserojen etkinliği olan maddeler olduğu bilinmektedir. Etiyolojisinde sigaranın ana neden olarak gösterildiği hastalıklar KOAH, akciğer kanseri ve periferik ateroskleroz olarak sıralanabilir. Periferik vasküler yapılarda birçok olumsuz değişiklik sonucu dolaşım bozukluğuna ve periferik dokularda hipoksemik ortama yol açtığı bilinmektedir. Bunun dışında sigara yaklaşık 20 ölümcül hastalıkla ise ilişkilidir (138, 139).

Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. Miktar ve süreden bağımsız olarak bakıldığında sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20'nin üzerindedir. İlerleyen yaş ile birlikte doğal bir süreç olarak FEV1 değerinde düşme gözlemlenir. Sigara kullanımı bu düşüşü hızlandırarak geçen yıllar ile beraber KOAH gelişimini tetikler ve hızlandırır. Ayrıca klinik olarak KOAH tanısı olan hastaların %70-80'inde sebep teşkil eden asıl nedenin sigara olduğu görülmektedir (129, 140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Populasyonu ve Çalışma Dizaynı

Bu araştırma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniveristesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 05.02.2021 tarihli ve 2011-KAEK-2 2021/2 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üroloji kliniğinde yapılan değerlendirmede, kliniğimizde 2017-2021 yılları arasında BPH nedenli transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) operasyonu yapılan ve araştırmaya katılmaya gönüllü hastalardan takiplerinde üretra darlığı gelişimi saptanan 50 hasta ve bu operasyon sonrası üretra darlığı tanısı konulmayan hastalar arasından kura ile belirlenen 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilecek gönüllü/dosya/kayıt/materyalin dahil edilme kriterleri:

- 50 yaşından büyük, 80 yaşından küçük erkek hastalar
- 2017-2021 yılları arasında kliniğimizde TUR-P ameliyatı olmuş hastalar
- Post-operatif takiplerinde penil veya bulber üretra darlığı gelişmiş hastalar
- Post-operatif takiplerinde üretra darlığı gelişmemiş hastalar
- En az 6 aylık takiplerine başvurmuş hastalar

Araştırmaya dahil edilecek gönüllü/dosya/kayıt/materyalin dışlama kriterleri:

- Pelvik radyoterapi öyküsü olan hastalar
- Nörojenik mesane öyküsü olan hastalar
- Mesane kanseri öyküsü olan hastalar
- Prostat kanseri tanısı alan hastalar
- TUR-P patolojisinde malignite saptanan hastalar
- TUR-P öncesinde üretra darlığı öyküsü olan hastalar
- Mesane taşı öyküsü olan hastalar
- Geçirilmiş kesin tanılı üretrit öyküsü olan hastalar
- Liken sklerozus tanısı olan hastalar
- Yüksek enerjili pelvik travma / fraktür öyküsü olan hastalar
- Üretral anomali öyküsü olan hastalar (Hipospadias v.b.)

- İntraoperatif veya postoperatif komplikasyon gelişen hastalar
- Erken dönem komplikasyon nedeniyle üretral kataterizasyon uygulanan hastalar

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üroloji polikliniğine 2017-2021 yılları arasında BPH ile ilişkili orta-ileri derecede AÜSS ile başvurup, BPH nedeniyle MÇO saptanıp bilinen endikasyonlar ile TUR-P ameliyatı yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara bilgilendirme yapıldıktan sonra, gönüllü olur formu okutuldu ve imzalı onamları alındı.

Transüretral prostat rezeksiyonu yapılan tüm hastaların cerrahi öncesi anamnez, ayrıntılı fizik muayene, DRM, UFM, transabdominal ultrasonografi ile PMR ve prostat hacmi ölçümü, serum PSA, TİT, idrar kültürü, akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, kan biyokimya analizi, koagülasyon testleri ve viral marker testleri değerlendirildi. Hastaların preoperatif değerlendirme amacıyla konsulte edildikleri anestezi, kardiyoloji ve göğüs hastalıkları konsültasyon raporları not edildi.

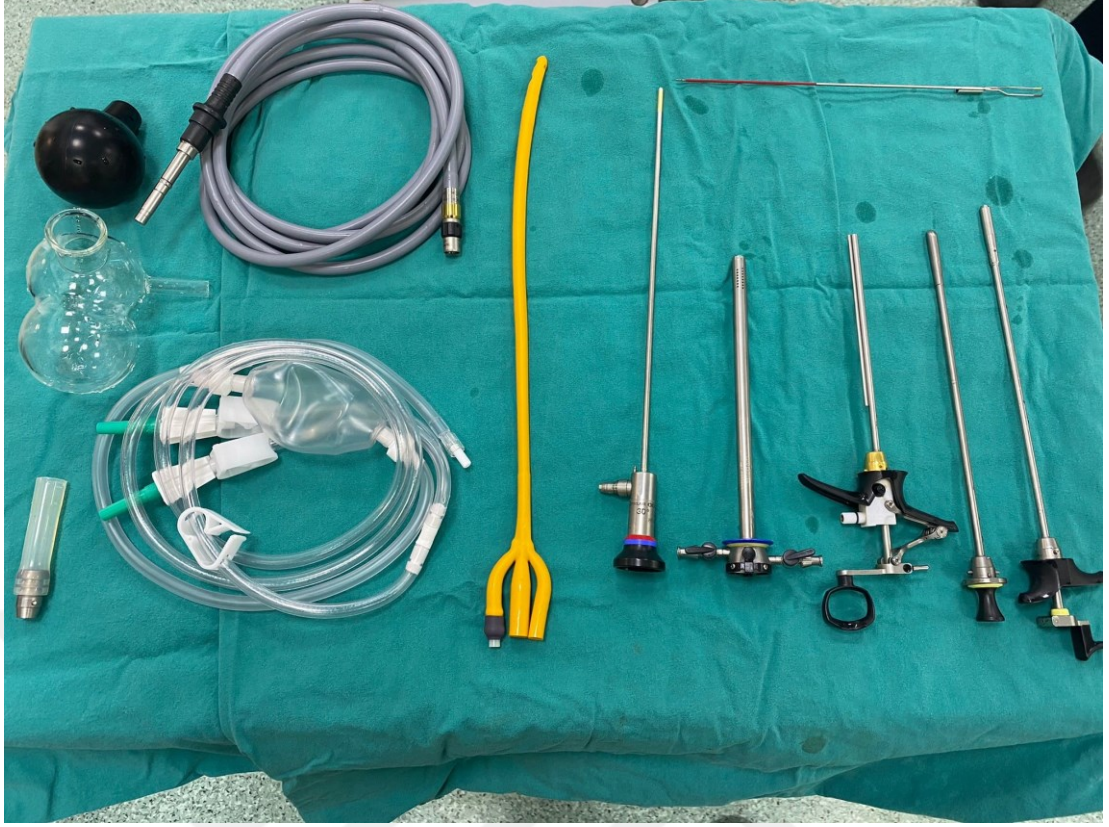
Çalışmaya katılan hastaların ad-soyad, yaş, boy, kilo, sigara kullanımı (paket/yıl), pre-op UFM verileri, semptom şiddetlerine yönelik IPSS ve QoL verileri (Tablo 1), transabdominal USG ile değerlendirilen PMR ve prostat hacimleri (cm³) hastalara özel oluşturulan dosyalara kaydedildi. Ek olarak hastaların kalp yetmezliği ve KOAH gibi komorbiditelerinin seviyelerinin öngörülmesinde kullanılan ve hastadan sözel olarak alınan cevaplar ile pre-operatif istenilen Kardiyoloji ve Göğüs Hastalıkları konsültasyon raporlarından elde edilen bilgiler ışığında ACC/AHA evresi (Tablo 2), mMRC skalası (Tablo 4) ve KOAH CAT skoru (Tablo 5) oluşturuldu. Göğüs Hastalıkları uzmanı tarafından yapılan solunum fonksiyon testi (spirometri) ve klinik değerlendirme sonuçları kaydedildi.

3.2. Cerrahi Teknik

Preoperatif değerlendirmeleri tamamlanan tüm hastalara işlem öncesi 1 gr intravenöz seftriakson ile cerrahi antibiyotik profilaksisi uygulandı. Hastanın sistemik hastalıkları ve kişisel tercihi göz önünde bulundurularak, anestezi uzmanı

tarafından hastalara spinal ya da genel anestezi uygulandı. Uygulanacak anestezi işlemi tamamlanıp cerrahi hazırlığın başladığı an ile cerrahi işlemin bitip hastanın anestezi uzmanının değerlendirmesine bırakıldığı an işlem süresi olarak kabul edildi. Ameliyatlarda litotomi pozisyonunda gerçekleştirildi. Genital bölge ve umblikus ile diz mesafesine kadar % 10'luk povidon iodin solüsyonu ile temizlendi ve steril olarak cerrahi örtünmeyi takiben işleme başlandı.

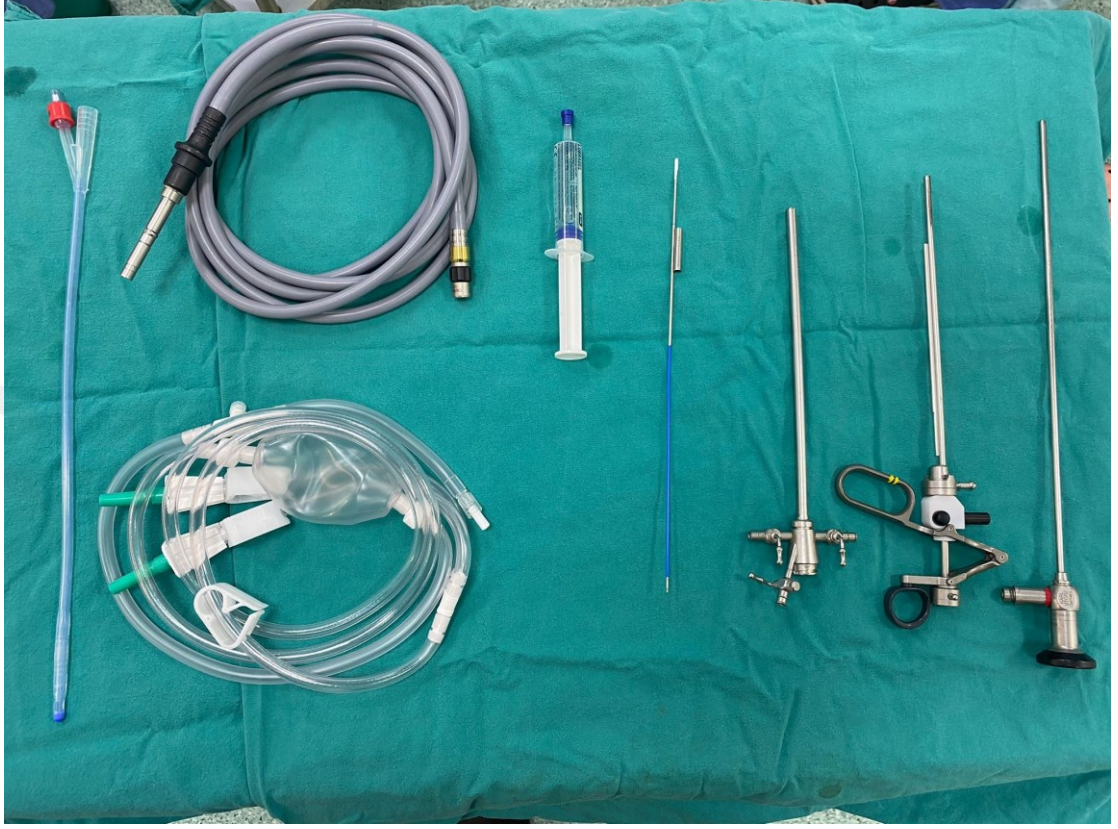
Tüm operasyonlar, her biri 100'den fazla TUR-P deneyimi olan üç üroloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Tüm operasyonlarda serum fizyolojik (% 0.9 sodyum klorür) irrigasyonu altında Olympus 26-Fr daimi akımlı rezekteskop ve standart elektrot (Olympus Winter & Ibe GmbH, Germany) ile rezeksiyon yapıldı (Şekil 21). Bipolar plasmakinetik enerji kaynağı kullanıldı. Rezektoskop kılıfı penisten ilerletilmeden önce transüretral olarak Cathegell (12.5 gr %2 lidokain hidroklorür ve 0.05 gr klorheksidin hidroklorür) uygulandı. Rezektoskop ilerletilirken üretra darlığı saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi ve hiçbir hastaya üretral dilatasyon yapılmadı. Operasyon sonrasında tüm hastalara 22-Fr 3 yollu Rüşch marka sonda takıldı ve hemen serum fizyolojik (% 0.9 sodyum klorür) ile idrar rengi duru olacak şekilde devamlı mesane irrigasyonu başlandı ve rutin olarak postoperatif 1.gün sabahına dek devam edildi. Hastaların sondaları 3-6 günde alındı. Sonda alınırken idrar rengi göz önünde bulunduruldu.



Şekil 21. Olympus 26-Fr daimi akımlı rezekteskop ve diğer TUR-P ekipmanları (AFSÜ Tıp Fakültesi Üroloji A.D).

Takiplerinde yapılan tanısal değerlendirmeler sonucunda penil ya da bulber üretra darlığı saptanan hastalara internal üretrotomi işlemi yapıldı. Tüm hastalara işlem öncesi 1 gr intravenöz seftriakson ile cerrahi antibiyotik profilaksisi uygulandı. Hastanın sistemik hastalıkları ve kişisel tercihi göz önünde bulundurularak, anestezi uzmanı tarafından hastalara spinal ya da genel anestezi uygulandı. Ameliyatlar litotomi pozisyonunda gerçekleştirildi. Genital bölge ve umblikus ile diz mesafesine kadar %10'luk povidon iodin solusyonu ile temizlendi ve steril olarak cerrahi örtünmeyi takiben işleme başlandı. Tüm operasyonlar aynı ekip tarafından gerçekleştirdi. Transüretral enstrumantasyonlar öncesinde transüretral olarak Cathegell (12.5 gr %2 lidokain hidroklorür ve 0.05 gr klorheksidin hidroklorür) uygulandı. Öncelikle Storz 17-Fr rijit sistoskop ile işleme başlandı. İşlem öncesinde yapılan klinik değerlendirmede şüphelenilen üretra darlığı teyit edildi ve 17-Fr sistoskop ile ilerlenemeyen üretral lümen darlık olarak kabul edildi. Darlıktan kılavuz guide gönderilerek mesaneye ulaştığından emin olundu. Sonrasında Storz 21-Fr Sacshe modeli optikal üretrotom ile izlenen darlık alanı; saat 12 hizasından, soğuk bıçak kullanılarak, darlığın proksimaline kadar görülen tüm fibrotik dokuları

kapsayacak ve serbest bağ dokusuna kadar olacak şekilde tamamen kesildi (Şekil 22). Üretrotom şaftının mesaneye kadar rahatlıkla ilerletildiği görüldükten sonra tüm hastalara 18-Fr silikon Rüşch marka sonda takılarak işlem sonlandırıldı.



Şekil 22. Storz 21-Fr Sacshe modeli optikal üretrotom ve diğer İnternal Üretrotomi ekipmanları (AFSÜ Tıp Fakültesi Üroloji A.D).

3.3. Takip Periyodu

Hastalar TUR-P sonrası devamlı mesane irrigasyonu ile kanama kontrolü sağlandıktan sonra taburcu edildi. Taburculukta; sonda çekilme günü, patoloji sonucu ile kontrol gerekliliği, dikkat edilmesi gereken durumlar, karşılaşılabilecek ürolojik aciller, yaşam tarzı ve diyet önerileri hatırlatıldı. 7 gün boyunca kullanılacak sefiksime reçete edildi. Sonda çekilmesi sonrasında hastaların rahat işeyebildiği gözlenerek teyit edildi. Sondalı kalma süreleri hasta dosyalarına kaydedildi. Hastalar bilgilendirildi ve takip programından bağımsız olarak AÜSS şiddetlenmesi veya herhangi bir komplikasyon ile karşılaşıldığında direkt olarak tarafımıza başvurmaları gerektiği anlatıldı. Patoloji sonuçları takip edildi ve malignite saptananlar çalışma dışında bırakıldı. Tüm hastalar postoperatif 3 ve 6. aylarda kontrole çağrılarak enfeksiyon, depolama semptomları, üretral darlık ve yeniden operasyon gerekliliği

açılarından değerlendirildi. Kontrollerde hastaların UFM,PMR ve IPSS-QoL verileri dosyalarına kaydedildi.

Ŗikayetlerinde artış sonucu direkt başvurularda veya 3 ve 6. aylardaki kontrolleri sonrasında üretra darlığı gelişiminden şüphelenilen hastaların UFM sonuçları değerlendirildi. En az iki kez yapılan roflowmetride Qmax seviyesinde anlamlı düşüş, PMR miktarında anlamlı artış veya UFM trasesinde üretra darlığı düşündürür tipik plato görüntüsü olan hastaların UFM ve PMR verileri, IPSS-QoL verileri ile birlikte yorumlandı. Ayrıca yapılan fizik muayene ile eksternal üretral meatus değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları üretra darlığı ile uyumlu olan hastalara sistoretroskopik değerlendirme yapıldı. Darlık izlenen hastalara aynı seansta internal üretrotomi işlemi gerçekleştirildi. TUR-P öncesinde yapılan preoperatif hazırlıklar aynı şekilde yeniden tekrarlandı. Hastalara sistoretroskopi ve internal üretrotomi işlemlerine bağlı riskler ve gelişebilecek olası komplikasyonlar detaylı bir şekilde anlatıldıktan sonra aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

İnternal retrotomi yapılan tarih hasta dosyasına kaydedildi. Sonrasında hastalar postoperatif 1.günde taburcu edildi ve postoperatif 5-7 günde sondaları çekildi. Taburculukta; sonda çekilme günü, dikkat edilmesi gereken durumlar, karşılaşılabilecek ürolojik aciller, yaşam tarzı ve diyet nerileri hatırlatıldı. 7 gün boyunca kullanılacak sefiksim reçete edildi. Sonda çekilmesi sonrasında hastaların rahat işeyebildiği gözlenerek teyit edildi. Hastalar bilgilendirildi ve takip programından bağımsız olarak AÜSS şiddetlenmesi veya herhangi bir komplikasyon ile karşılaşıldığında direkt olarak tarafımıza başvurmaları gerektiği anlatıldı. Hastalar internal üretrotomi işleminin zamanından bağımsız olarak TUR-P ameliyatı sonrasında planlanan 3 ve 6. ay kontrollerine çağırıldı ve enfeksiyon, depolama semptomları, üretral darlık ve yeniden operasyon gerekliliği açılarından değerlendirildi. Kontrollerde hastaların UFM, PMR ve IPSS-QoL verileri dosyalarına kaydedildi.

Takiplerinde tekrarlayan seferler internal üretrotomi ihtiyaı duyulan hastalara, ilk darlık tespitinde uygulanan tanı, tedavi ve takip prosedürleri aynı şekilde uygulanarak darlık tekrarlama sayıları ve süreleri hasta dosyalarına kaydedildi.

Araştırmaya dahil edilen tüm hastalar en az 6 ay süre ile düzenli olarak takip edildi. TUR-P operasyonu sonrası takiplerinde en az 1 kez penil veya bulber üretra darlığı saptadığımız 50 hasta Çalışma Grubu 1, hiç darlık saptamadığımız hastalar arasından kura ile seçilen 50 hasta ise Çalışma Grubu 2 olmak üzere kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 15.0 programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov (K-S) testi kullanılarak incelendi. İkili grupların karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren parametreler için Student's T testi, anormal dağılım gösteren parametreler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Çok gözlü çapraz tabloların değerlendirilmesi, Ki-kare testi ya da Fisher Exact testi ile yapıldı. $p < 0,05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların operasyon öncesinde değerlendirilen yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara kullanımı (paket/yıl) gibi sayısal parametreleri ortalama ve standart sapma olarak değerlendirilmiş, Grup 1 ve grup 2 için karşılaştırılmış ve sonuçlar tabloda verilmiştir. Tablo incelendiğinde her iki grupta yer alan hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,368$). Grup 1’de hastaların VKİ ortalaması $27,43\pm3,17$ kg/m² iken, grup 2’de bu ortalama $25,95\pm2,78$ kg/m² olarak tespit edilmiş olup; VKİ ortalaması darlık gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,015$). Yine grup 1’ de tüketilen sigara miktarı ortalaması $23,78\pm18,2$ paket/yıl iken, grup 2’de bu ortalama $13,94\pm19,94$ paket/yıl olarak bulunmuş olup; tüketilen sigara miktarı ortalaması darlık gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı ve ileri derecede yüksek bulundu ($p=0,007$) (Tablo 6).

Hastaların operasyon öncesinde değerlendirilen prostat hacmi, Qmax, PMR, IPSS ve QoL gibi AÜSS belirleyicisi olduğu düşünülen veriler ile operasyon süresi ve operasyon sonrası sondalı kalma süresi gibi cerrahiye bağlı değişkenler ortalama ve standart sapma olarak değerlendirilmiş, grup 1 ve grup 2 için karşılaştırılmış ve sonuçlar tabloda verilmiştir. Tablo incelendiğinde prostat hacmi, Qmax, IPSS, QoL, operasyon süresi ve sonda çekilme süresi parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla; $p=0,126$, $p=0,059$, $p=0,102$, $p=0,555$, $p=0,102$, $p=0,571$). Grup 1’de operasyon öncesi ölçülen PMR miktarı, grup 2’ ye oranla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar arası preoperatif ve intraoperatif verilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p Değeri
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Yaş (yıl)	67,94±8,07	66,62±8,16	0,368
VKİ (kg/m²)	27,43±3,17	25,95±2,78	0,015
Sigara (paket/yıl)	23,78±18,2	13,94±19,94	0,007
Prostat hacmi (cm³)	63,68±23,78	56,42±23,19	0,126
Qmax (ml/sn)	7,88±3,22	6,72±2,75	0,059
PMR (cm³)	152,06±83,51	112,78±66,94	0,007
IPSS	20,4±5,22	22,04±4,7	0,102
QoL	3,5±0,99	3,66±0,87	0,555
Operasyon süresi (dk)	49±17,78	43±17,14	0,102
Sonda çekilme süresi (gün)	3.76±0,79	3,66±0,71	0,571

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Qmax: Maksimum İdrar Akış Hızı, PMR: Post-miksiyonel Rezidü, IPSS: Uluslararası Prostat Semptom Skoru, QoL: Yaşam Kalitesi, Ort.±SD: ortalama±standart sapma)

Hastalar kalp yetmezliği (KY) açısından, temel olarak semptomlar ve egzersiz kapasitesi dikkate alınarak oluşturulmuş bir sınıflama olan ACC/AHA sistemine göre evrelendirildi. Kalp yapılarında bir anormallik saptanmayan ve KY gelişimi için risk faktörü taşımayan 18 hasta, bu sınıflamaya dahil edilmedi (Tablo 7). Bu sınıflamaya dahil edilmeyen 18 hasta ile, Evre A ve Evre B hastalar KY açısından asemptomatik hastaları ifade etmekte iken Evre C ve Evre D hastalarda KY semptomları gözlenmekte idi. KY açısından semptomatik ve asemptomatik hasta grupları, grup 1 ve grup 2 ile çapraz tabloda incelendi. Grup 1’de semptomatik KY oranı % 56 iken grup 2’de bu oran %26 olarak saptandı. Semptomatik KY olan hastalarda darlık gelişimi oranı yapılan Ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,002) (Tablo 8).

Tablo 7. Hastaların ACC/AHA evrelemesi

	Yok	Evre A	Evre B	Evre C	Evre D	Toplam
Hasta Sayısı	18	26	15	32	9	100

Tablo 8. İki grubun KY semptom durumlarına göre dağılımı ve Ki-kare testi

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Toplam	p Değeri
KY semptom yok	22	37	59	0.002
KY semptom var	28	13	41	
Toplam	50	50	100	

(KY: Kalp Yetmezliği)

Hastaların operasyon öncesi solunum fonksiyonlarını değerlendiren, mMRC skalası ve CAT skoru ile FEV1, FVC, FEV1/FVC gibi solunum fonksiyon testi parametrelerinden elde edilen veriler ortalama ve standart sapma olarak değerlendirilmiş, grup 1 ve grup 2 için karşılaştırılmış ve sonuçlar tabloda verilmiştir. Grup 1'deki hastaların mMRC skası ve CAT skoru ortalamaları grup2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; p=0,003, p=0,002). FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri ise grup 1'de grup 2ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p=0,008) (Tablo 9).

SFT sonuçları değerlendirildiğinde 100 hastadan 35'i bronkodilatör sonrası FEV1/FVC < %70 saptanması üzerine KOAH kabul edildi. KOAH olan ve olmayan hasta grupları, grup 1 ve grup 2 ile çapraz tabloda incelendi. Grup 1'de KOAH oranı %48 iken bu oran, grup 2'de %22 olarak saptandı. KOAH olan hastalarda darlık gelişimi oranı yapılan Ki-kare testi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,006) (Tablo 10).

Tablo 9. Hastaların solunum fonksiyonlarını değerlendiren verilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p Değeri
	Ort ± SD	Ort ± SD	
mMRC	1,07±1,54	0,68±1,25	0,003
CAT	14,6±10,06	8,66±7,98	0,002
FEV1 (%)	71,02±22,69	87,36±15,19	<0,001
FVC (%)	83,18±16,31	95,84±10,14	<0,001
FEV1/FVC (%)	66,6±10,84	72,5±6,69	0,008

(mMRC: modifiye Medical Research Council, CAT: COPD Assessment Test FEV1: Ekspiryumun İlk saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi, FVC: Ekspirasyonla Çıkarılan Hava Hacmi, Ort.±SD: ortalama±standart sapma)

Tablo 10. İki grubun KOAH durumuna göre dağılımı ve Ki-kare testi

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Toplam	p Değeri
KOAH yok	26	39	65	0,006
KOAH var	24	11	35	
Toplam	50	50	100	

(KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

Postoperatif takiplerde darlık gelişen grup incelendiğinde ortalama darlık gelişme süresi $7,04 \pm 3,75$ ay olarak saptandı. Hastaların sigara kullanımı, KY semptom durumu ve KOAH olup olmamasının darlık gelişim süresi ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulguya rastlanmadı (sırasıyla; $p=0,837$, $p=0,623$, $p=0,441$) (Tablo 11).

Tablo 11. Darlık gelişim süresini etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmesi

	Darlık Gelişim Süresi (ay)	p Değeri
	Ort $\pm$ SD	
Sigara var	$6,97 \pm 3,79$	0,837
Sigara yok	$7,21 \pm 3,8$	
KY semptom var	$7,25 \pm 3,831$	0,623
KY semptom yok	$6,77 \pm 3,75$	
KOAH var	$7,46 \pm 3,83$	0,441
KOAH yok	$6,65 \pm 3,72$	

(KY: Kalp Yetmezliği, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

İlk darlık tespiti sonrası hastalara uygulanan İÜ işlemi sonrasında 33 hastanın (%66) takiplerinde üretra darlığı gelişimine rastlanmadı. 17 hastada (%34) ise takiplerinde yeniden üretra darlığı geliştiği tespit edildi. Üretra darlığının tekrarlaması üzerine; hastaların TUR-P öncesi verilerinin ve darlık gelişme süresinin etkisi değerlendirildiğinde hiçbir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 12). Ayrıca hastaların internal üretrotomi öncesi Qmax, PMR, IPSS ve QoL verilerinin darlığın tekrarlaması üzerine etkisi değerlendirildiğinde; sadece QoL skorunun darlık tekrarlayan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,021$) (Tablo 13). Takiplerde ilk İÜ sonrası tekrarlayan darlık gelişimi izlenen 17 hastanın içerisinde 11 (%70,58) hastada 3. kez üretra darlığı gelişimi tespit edildi.

Tablo 12. Darlığın tekrarlaması ile TUR-P öncesi verilerin ilişkilerinin değerlendirilmesi

	Darlık tekrarlayan grup (n=17)	Darlık tekrarlamayan grup (n=33)	p Değeri
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Yaş (yıl)	67,35±8,23	68,24±8,09	0,505
VKİ	26,9±2,84	27,7±3,34	0,403
Sigara (paket/yıl)	25,59±19,08	22,85±17,96	0,732
Prostat hacmi (cm³)	62,29±36,55	64,39±14	0,139
Qmax (ml/sn)	8,47±3,52	7,58±3,07	0,358
PMR (cm³)	153,24±79,96	151,45±86,49	0,878
IPSS	19,88±3,77	20,67±5,87	0,620
QoL	3,41±0,61	3,55±1,14	0,529
Operasyon süresi (dk)	45,29±20,57	50,91±16,17	0,295
Sonda çekilme süresi (gün)	4±1,17	4,21±1,51	0,703
İlk darlık gelişim süresi (ay)	6,88±3,91	7,12±3,73	0,829
mMRC	1,29±1,35	1,55±1,64	0,698
CAT	13,65±9,96	15,09±10,23	0,630
FEV1 (%)	74,35±22,41	69,3±22,98	0,462
FVC (%)	85,03±15,42	82,23±16,91	0,602
FEV1/FVC (%)	68±11,05	65,88±10,83	0,418

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Qmax: Maksimum İdrar Akış Hızı, PMR: Post-miksiyonel Rezidü, IPSS: Uluslararası Prostat Semptom Skoru, QoL: Yaşam Kalitesi, mMRC: modifiye Medical Research Council, CAT: COPD Assessment Test FEV1: Ekspiryumun İlk saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi, FVC: Ekspirasyonla Çıkarılan Hava Hacmi, Ort.±SD: ortalama±standart sapma)

Tablo 13. Darlığın tekrarlaması ile İÜ öncesi verilerin ilişkisinin değerlendirilmesi

	Darlık tekrarlayan grup (n=17)	Darlık tekrarlamayan grup (n=33)	p Değeri
	Ort ± SD	Ort ± SD	
İÜ öncesi Qmax (ml/sn)	7,06±2,55	7,09±2,26	0,910
İÜ öncesi PMR (cm³)	126,35±60,74	122,48±81,56	0,479
İÜ öncesi IPSS	20,94±3,71	19,76±3,91	0,308
İÜ öncesi QoL	3,76±0,56	3,33±0,64	0,021

(İÜ: İnternal Üretrotomi, Qmax: Maksimum İdrar Akış Hızı, PMR: Post-miksiyonel Rezidü, IPSS: Uluslararası Prostat Semptom Skoru, QoL: Yaşam Kalitesi)

5. TARTIŞMA

Üretra darlığı, çeşitli etiyolojik nedenler sonrası üretral mukozada gelişen hasarın fibrotik bir süreçle iyileşmesi sonucunda meydana gelir. İyileşme süreci hasarın şiddetine bağlı olarak genellikle subepitelyal bağ dokusu ve korpus spongiosumu da kapsar. Fibrotik iyileşmenin üretral lümenli kapatma seviyesi hastadaki semptomların ve üretra darlığına bağlı gelişecek komplikasyonların şiddetini belirler (44). Üretra darlığına bağlı MÇO gelişen hastalar idrar depolama ve boşaltım semptomlarıyla veya üretra darlığına bağlı gelişen komplikasyonlar ile karşımıza çıkar (3, 141).

Tedavide asıl amaç fonksiyonel olarak üretrada gelişen darlığı ve buna bağlı komplikasyonları ortadan kaldırmak olsa da darlığın tekrarlamaması için gerekli yaklaşım, yöntem ve takip planlarını oluşturmak en az tedavi başarısı kadar önemlidir. Tedavi yöntemleri temel olarak açık cerrahi rekonstrüktif onarım ve transüretral yaklaşımlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Rekonstrüktif onarım teknikleri yüksek başarı ve düşük nüks oranları sağlasa da uygulama zorluğu, yüksek teknik bilgi ve beceri gereksinimi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Transüretral teknikler seçilmiş olgularda başarılı sonuçlar verse de tüm vakalara göre sonuçlar değerlendirildiğinde açık cerrahi yaklaşımların gerisinde kalmaktadır. Tüm bunlara rağmen kolay ve tekrarlanabilir olması, maliyet ve yatış sürelerinin az olması, ileri seviye tecrübe gerektirmemesi ve komplikasyon oranlarının düşük olması gibi avantajlar göz önünde bulundurulduğunda internal üretrotomi başta olmak üzere transüretral tedavi yaklaşımları ilk seçenek ve yaygın tedavi yaklaşımları olmaktadır (15, 16, 35, 64).

Geçmişte üretral darlığın en sık sebebi cinsel yolla bulaşan hastalıklar iken günümüzde transüretral girişimlerin yaygınlaşmasıyla başta TUR-P kaynaklı olmak üzere iyatrojenik üretra darlıkları en sık sebep haline gelmiştir (49, 142).

Benign prostat hiperplazisine sekonder AÜSS, yaşlanan erkek popülasyonda oldukça yaygındır. Yeni minimal invaziv yöntemlerin geliştirilmesine rağmen TUR-P, BPH ile ilişkili MÇO için altın standart cerrahi tedavi olmaya devam etmektedir (143). TUR-P operasyonlarında meydana gelebilen elektrotermal travma, diğer

endoürolojik girişimlere kıyasla üretra darlığı gelişimi için spesifik bir prosedürel risk teşkil etmektedir. Ayrıca yapılan son çalışmalar TUR-P'nin kaçınılmaz olarak bir dereceye kadar mekanik üretral strese yol açtığını göstermişlerdir (144).

TUR-P sonrası üretra darlığı gelişimi son yıllarda literatürde yaklaşık olarak % 9,8 ile % 13 aralığında bildirilmektedir (10, 88). Ancak her TUR-P cerrahisi sonrasında ÜD gelişimi izlenmemesi ve yapılan farklı çalışmalarda raporlanan ÜD gelişim oranları arasında ciddi farklılıklar görülmesi, ÜD gelişimi üzerine etkili olan ek faktörlerin aydınlatılması bir araştırma konusu olmuştur. Literatürde TUR-P ile ilgili birçok değişkenin darlık gelişimi ile ilişkilendirildiği görülmektedir. Rezeksiyon süresinin uzaması, rezektoskop ve sonda çapının büyük olması, kullanılan enerji akımının türü, sonda kalış süresinin uzaması, ameliyat öncesi ve sonrası idrar yolu enfeksiyonu varlığı, işlem esnasında kayganlaştırıcı materyal kullanılmaması gibi faktörlerin darlık gelişme olasılığını artırdığı görülmektedir (145-147).

Oksijen normal yara iyileşmesi süreçlerinde elzem bir moleküldür. Nötrofil öldürme fonksiyonundan, kollajen üretim basamaklarında hidrosilasyon, polimerizasyon ve transport mekanizmalarına; fibroblast çoğalmasından, anjiogeneze birçok aşamada oksijene ihtiyaç duyulur. Bu süreçler için dokuda olması gereken ideal pO₂ seviyesi 50-100 mmHg'dir. Ancak yara bölgesinde akut dönemde meydana gelen refleks vazokonstriksiyon ve sonrasında oluşan fibrin tıkaç, başlangıçta bölgenin hipoksik olmasına sebep olur. Yara iyileşmesinin ilerleyen süreçlerinde ise granülasyon dokusundaki hücre yoğunluğu ve artmış hücresel aktivite hipoksik ortamı destekler (20, 148).

Hipoksi ve hipoksemi farklı durumları tanımlar. Hipoksemi, kanda parsiyel oksijen basıncındaki düşüklüğü ifade ederken; hipoksi, azalmış doku oksijenizasyonu anlamına gelir. Hipoksemi bir sonuç olarak hipoksiye neden olabilir. Hipokseminin en sık sebebi ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğudur ve tamamlayıcı oksijen tedavilerinden fayda görür (25, 149).

Hem dokunun yeterli oksijenlenmesi hem de hipoksi normal bir yara iyileşmesi için gerekli faktörlerdir (150). Yara iyileşmesinin başlangıcındaki

hipoksik ortam HIF-1 üzerinden doku onarımı ve angiogenez için erken bir uyarıcı rol oynar (19, 150). Ancak hipoksik ortamın 72 saat üzerinde devam etmesi durumunda fibroblastların proliferatif oranının %71 arttığının tespit edilmesi fibrotik patolojiler için düşündürücüdür (151). Yaralanmanın en başında gerçekleşen hipoksik durumun üzerine, ek bir iskemik atak gelişirse; genel sonuç iyileşmenin uyarılması değil, daha çok yara iyileşmesinin gecikmesi ve anormal yara iyileşmesi olmaktadır (152). Yapılan son çalışmalarda fibrozis gelişiminde HIF-1a ile olan yani hipoksi ile indüklenen profibrotik genlerin etkili olduğu gösterilmiştir (24). Fibrotik hastalıkların tedavisi ve engellenmesi için HIF-1a inhibisyonu üzerinden kurgulanan daha fazla çalışma yürütülmektedir (153).

Tanısal ya da tedavi amaçlı gerçekleştirilen endoürolojik işlemler sonrasında darlık gelişiminin önlenmesi veya gelişmiş üretra darlıklarına uygulanan internal üretrotomi gibi transüretal tedaviler sonrasında karşılaşılan yüksek nüks oranlarının azaltılması; yüksek tedavi maliyetleri de göz önünde bulundurulduğunda, üretra darlığına yaklaşımda temel hedefleri oluşturmaktadır (154).

Tüm bu bilgiler ışığında söylenebilir ki üretra darlığı gelişimi ve tedavi sonrasında nüks riski radikal cerrahi yöntemler düşünülmedikçe her zaman karşı karşıya olunacak bir problemdir. Üzerinde durulması gereken noktalardan bazıları ise darlık gelişmeden önce; buna sebep olabilecek faktörlerin neler olduğunun tespiti, hangi hastaların hangi sebepler ile ne derecede risk altında olduğunun öngörülmesi ve hekim-hasta arasındaki tedavi planlarının bu farkındalıklar ile yürütülmesidir.

Biz de bu düşüncelerden yola çıkarak çalışmamızda TUR-P operasyonu sonrası takiplerinde ÜD gelişimi saptanan hastaları, saptanmayanlar ile karşılaştırarak; KY, KOAH ve sigara kullanımının üretra darlığı gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçladık. KY, KOAH ve sigara kullanımı; sistemik olarak ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna neden olan komorbiditelerdir. Bu durumlar sistemik arteriyel kanda ve mikrovasküler alanlarda hipoksemiye ve dolayısıyla doku düzeyinde hipoksiye neden olabilmektedir. TUR-P operasyonu çerçevesinde gelişebilecek potansiyel üretra hasarı sonrasında, üretral mukozanın özellikle postoperatif sondalı veya sondasız süreçlerde hipoksiye ve dolayısıyla fibrozise açık olduğu söylenebilir.

Yapılan literatür taramasında üretra darlığı gelişiminin önüne geçebilecek medikal tedavi seçeneklerine yönelik çalışmalar olduğu görüldü. Fakat bunlar arasında kabul görmüş ve tedavi rutini içerisine dahil olabilmüş bir yöntem yoktu.

Ateş ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada; buccal mukozal greft yardımı ile tedavi ettikleri hipospadias olguları üzerinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin (HBO) etkinliğini değerlendirmişlerdir. Hem ilk cerrahi hem de ikinci aşama cerrahi sonrasında, HBO verileren hasta gruplarında başarı oranının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak bu hastalarda HBO tedavisinin işlem başarısını artırmak amacıyla bir alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (155).

2000 yılında ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada darlık tedavisi amacıyla tip 1 kollajen sentez inhibitörü olan antifibrotik ajan halofuginonu oral ve intraüretal olarak kullanılmıştır. Araştırma sonucunda halofuginonun kollajen α 1 gen ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığını ve sonuç olarak darlık gelişimi üzerine olumlu etkileri olduğu raporlanmıştır (156). Benzer bir çalışma olarak Jaidane ve ark. 2003 yılında tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada bulber üretrada elektrokoagülasyon ile oluşturdıkları hasar modeli sonrası halofuginonun darlık gelişimini engellediğini göstermişlerdir (157).

Damico ve ark. aslında bir kortikosteroid olan, kollajen birikimini ve fibrozis gelişmesini kollajenazı aktive ederek sağlayan triamnisolonu kullanmışlardır. Mesane boynu darlığı izlenen 24 hastaya, mesane boynuna triamnisolon enjeksiyonu sonrasında %95'lik bir başarı bildirmişlerdir (158).

ABD merkezli bir çalışmada; üretra darlığı gelişiminden sorumlu mekanizmanın, doku içerisinde değişmiş ya da artmış fibroblast aktivitesi sonucunda ortaya çıkan üretal fibrozis olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada antifibrotik bir ajan olan mitomisin C'nin internal üretrotomiye ek olarak uygulanması karşılaştırılmış ve zayıf açık cerrahi adayları ve tekrarlayan çoklu internal üretrotomi gereksinimi duyan hastalarda bir alternatif olarak sunulmuştur (159).

Dalkılınç ve ark. 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada da; temel olarak bir antikoagulan olarak kullanılmakta olan düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH)

ek olarak antifibrotik etkilerinin de olduğu gösterilmiş olması nedeniyle, TUR-P operasyonu yapılan hastalarda üretral darlık görülme oranları üzerine etkisi araştırılmıştır. Rekürrens ve üretroplasti oranları göz önüne alındığında, DMAH ile antikoagülan tedavisi alanlarda özellikle ciddi üretral darlık gelişme insidansının daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır (160).

Ankara’da yapılan deneysel bir çalışmada; üretral hasar oluşturulan sıçanlara erken dönemde dekspantenol uygulanmasının, inflamasyon ile spongiofibrozisi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş ve üretral hasar sonrası ÜD gelişiminin önüne geçilmesinde faydalı olacağı ileri sürülmüştür (161).

Çalışmamız her ne kadar darlık gelişimi üzerine Kalp Yetmezliği, KOAH ve sigara gibi faktörlerin etkisini değerlendirmeyi amaçlıyor olsa da; literatürde darlık gelişimi üzerine etkisi olduğu düşünülen ve üzerinde çalışma yapılmış değişkenlerin analizini de içermektedir.

Üretra darlığı tanımı sadece anterior üretrada izlenen darlıkları ifade etmektedir. Posterior üretradaki obstrüksiyonlar için ise daha çok stenoz ifadesi kullanılır (7). TUR-P sonrası karşılaşılan darlıklar da daha çok bulber üretrada lokalize edilmektedir (12). Üretral darlıkların gelişmiş ülkelerdeki niteliğini araştıran bir çalışmada değerlendirilen darlıkların %92.2’si anterior üretrada izlenirken bunların da %51.9’u bulber üretrada %35.4’ü ise penil üretrada izlenmiştir. İyatrojenik darlık etiyojisi ise en sık neden olarak karşımıza çıkmaktaydı (45). Bu sebeple çalışmamıza penil ve bulber üretra darlığı saptanan hastalar dahil edildi, fakat darlık lokalizasyonu ve uzunluğu her hasta için ayrı ayrı dökümanate edilmedi.

TUR-P operasyonunda kullanılan rezektoskop shaftının çapı, kullanılan enerji kaynağının tipi, işlem öncesinde ve sonda takılırken lubrikan materyal kullanımı, operasyon sonrası kullanılan sondanın kalınlığı ve tipi gibi faktörlerin postoperatif darlık riskini etkileyen faktörler olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (88, 162-167). Bu faktörler açısından bizim çalışmamız tüm hastalar için standart şekilde tasarlandı. Tüm operasyonlarda girişimin hemen öncesinde intraüretral olarak Cathegell uygulandı. Olympus 26-Fr daimi akımlı rezektoskop, standart elektrot (Olympus Winter & Ibe GmbH, Germany) ve Bipolar plasmakinetik enerji kaynağı

kullanıldı. Operasyon sonrasında tüm hastalara Cathegell eşliğinde 22-Fr 3 yollu foley sonda takıldı.

Bazı çalışmalarda TUR-P spesmenlerinin patolojik incelemesi sonucunda maligniteye saptanmasının üretra darlığı gelişim riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (162, 168). Ancak bizim çalışmamızda; operasyon öncesinde prostat veya mesane kanseri tanısı olan ya da TUR-P sonrasında malignite tanısı alan hastalar, gerekecek ek tedavilerin üretra darlığı takiplerini etkileyeceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi.

Balbay ve ark. 1992'de 103 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir incelemede; hasta yaşının büyük olmasının TUR-P sonrası üretra darlığı oranını artırdığı tespit edilmiştir (168). Çalışmamızda ise darlık gelişen hasta grubunun yaş ortalaması daha büyük bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,36$).

Üretra darlığı gelişmiş hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri sonrasında yaş faktörünün nüks oranları üzerine etkisi konusunda görüş ayrılıkları mevcuttur. Harraz ve ark. yaptıkları retrospektif incelemede kısa bulber üretra darlıklarına internal üretrotomi uygulanması sonrasında ileri yaşın darlık nüksünde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (169). Ancak bazı çalışmalar ise üretroplasti sonrası yaş faktörünün, tekrarlayan darlık oranları ile ilişkili olmadığını savunmaktadır (170, 171). Bizim çalışmamızda da darlık gelişen grupta internal üretrotomi sonrası nüks gelişimi ile hastaların yaşı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi.

Literatürde TUR-P sonrası üretra darlığı gelişimi ile obezite arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı. Roermund ve ark. 252 hastalık bir kohort çalışması açık radikal prostatektomi sonrası obez erkeklerde anlamlı olarak daha fazla vezikoüretral darlık geliştiğini raporlamışlardır (172). Ayrıca üretra darlığı olan hastalarda internal üretrotomi ve üretroplasti sonrası nüks oranlarının obezite ile arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (15, 169, 173). Yaptığımız çalışmada üretra darlığı gelişen gruptaki hastaların VKİ ortalaması darlık olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p=0,015$). Ancak darlık

gelişen hastalarda internal üretrotomi sonrası nüks oranları ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TUR-P sonrası üretra darlığı gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda preoperatif ölçülen prostat hacminin darlık gelişimi için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (162, 174). Bizim çalışmamızda darlık gelişen grubun ortalama prostat hacmi darlık gelişmeyen gruba göre daha büyük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,126$). Ek olarak çalışmamızda hastaların preoperatif olarak değerlendirilen Qmax, PMR, IPSS ve QoL parametreleri de darlık gelişimi ile ilişkileri açısından değerlendirildi. Bunlardan sadece preoperatif olarak ölçülen PMR miktarının darlık olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,007$).

Operasyon süresinin uzamasının da darlık gelişim riskini artırdığını gösteren kaynaklar vardır (175). Hammarsten ve ark. yapmış oldukları prospektif randomize bir çalışmada, uzamış operasyon sürelerinin üretral darlık gelişimi üzerinde etkili olduğunu bildirmiştir (162). Bizim çalışmamızda da bakıldığında darlık gelişen grupta ortalama operasyon süresi daha uzun bulunmuştur. Fakat darlık gelişmeyen grupla kıyaslandığında bu fark istatistiksel açıdan anlamlı seviyede izlenmedi.

İyatrojenik kaynaklı üretra darlığı gelişiminde üzerinde durulan bir başka konu ise hastaların sondalı takip edilme süreleridir. Nielsen ve ark. yaptığı bir çalışmada TUR-P sonrasında sonda çekilmesini takiben, intramural işeme basıncının da artmasıyla subepitelyal alana idrar kaçışının yoğunlaştığını ve bu durumun progresif inflamasyon ile birlikte üretra darlığı gelişimine zemin hazırladığını bildirmişlerdir (176). Ancak; Avrupa ve Amerika Üroloji kılavuzları da dahil olmak üzere hiçbir kaynakta TUR-P sonrası ideal sonda çekilme süresi konusunda belirlenmiş bir standart ve fikir birliği bulunmamaktadır. Balbay ve ark. yaptığı çalışmada postoperatif süreçte sondalı kalma süresinin üretra darlığı gelişimi oranını ciddi şekilde artırdığını göstermiştir. Bu nedenle üretral sondanın postoperatif dönemde mümkün olduğunca erken çekilmesini önermektedirler (168). Ancak bizim çalışmamızda her iki grup arasında ortalama sonda çekilme süresi açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Yaptığımız literatür taramasında direkt olarak TUR-P sonrasında üretra darlığı gelişimi ile sigara kullanımı arasında ilişki saptayan bir çalışmaya rastlamadık. Borboroglu ve ark. radikal prostatektomi uygulanan 467 hastanın retrospektif incelemesi sonrasında sigara kullanımının veziko-üretal darlık gelişimi riskini ileri derecede artırdığını göstermişlerdir (29).

Üretroplastiler sonrası darlık nüksünün hangi faktörler ile ilişkilendirilebileceğini değerlendiren çalışmalar arasında sigara kullanımı konusunda farklı görüşler mevcuttu. Bazı çalışmalar sigara kullanımının üretroplastisi sonrası darlık nüks oranlarını artırdığını söylenmektedir (15). Önemli çalışmalardan biri Whiston ve ark. tarafından 2008’de yapılan çalışmadır. Bu çalışmada fasiyokutan flep üretroplastisi yaptıkları hastalarda sigara içiminin, başarısızlığın bir belirleyicisi olduğu sonucuna varmışlardır (177). Buna karşılık başta Kinnaird ve ark. 604 üretroplastisi vakasını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışma başta olmak üzere birçok çalışma, sigara kullanımının nüks ile ilişkili olmadığını söylemektedir (170, 171, 173, 178).

Benzer bir görüş ayrılığı internal üretrotomi sonrası nüks ile sigara kullanımı ilişkisi noktasında da mevcuttur. Aydemir ve ark. 94 hastanın verilerinin retrospektif analizi ile, sigara kullanımının internal üretrotomi sonrası nüksü artırdığını ileri sürmüşlerdir (179). Buna karşıt olarak Redon-Galvez ve ark. benzer bir çalışma ile internal üretrotomi sonrasında nüks gelişmesi üzerine yaş, kilo, sigara içme alışkanlığı ve kardiyovasküler risk faktörlerinin anlamlı bir etkisi olmadığını savunmuşlardır. Bu çalışmada nüks oranını artıran tek faktör müdahale edilen darlığın 1 cm’den daha uzun olmasıydı (180).

Bizim çalışmamızda darlık gelişen hasta grubunda tüketilen ortalama sigara miktarı diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi ($p=0,007$). Darlık gelişen hastalara internal üretrotomi uygulaması sonrasında nüks görülen hastalarda da sigara tüketimi yüksek saptandı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,732$).

Sinanoğlu ve ark. farklı komorbiditeleri olan 317 hastanın TUR-P verilerinin retrospektif incelemesinde, postoperatif darlık gelişiminde KOAH’ın bir risk faktörü

olmadığı öne sürülmüştür (181). Benzer bir mantıkla tasarlanmış başka bir çalışmada ise; diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) ve KOAH komorbiditelerinin internal üretrotomi sonrası darlık gelişiminde minimum üçlü kombinasyonların risk teşkil ettiği görülmüştür(30). Başka bir çalışmada KOAH tanısı olan 41 hastanın erektil disfonksiyon durumu araştırılırken, solunum fonksiyon testi parametreleri olan FEV1, FVC ve FEV1/FVC seviyeleri düştükçe erektil fonksiyon bozukluğu şiddetinin arttığı izlenmiştir (182). Penis ve üretranın ortak olarak internal pudental arter tarafından kanlandığı göz önünde bulundurulduğunda, erektil perfüzyon ile üretral iskemi arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda KOAH bağımsız bir komorbidite olarak darlık gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı seviyede fazla hastada saptandı ($p=0,006$). Hastaları solunum semptomları ve nefes darlığı şiddeti açısından değerlendiren mMRC skalası ve CAT testi sonuçları darlık gelişen grupta anlamlı derece yüksek değerlendirildi (sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,002$). Solunum fonksiyon testi parametreleri olan FEV1, FVC ve FEV1/FVC seviyeleri ise darlık gelişen grupta ileri derece anlamlı olacak şekilde düşük tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,008$). Buna rağmen darlık gelişen grupta internal üretrotomi sonrası nüks gelişim riski ile hastaların KOAH olma durumu ve diğer tüm solunum parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sinanoğlu ve ark. çalışmasında özellikle plasmakinetik TUR-P işlemi gerçekleştirilen hastalarda HT, DM ve KAH gibi komorbiditelerin üretra darlığı gelişimi için risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (181). Aynı komorbiditelerin; radikal prostatektomi sonrası darlık gelişimi ve internal üretrotomi sonrası nüks ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (29, 30, 179). Ruutu ve ark. yaptıkları bir çalışmada açık kalp cerrahisi geçiren ve kısa süreli üretral katater takılan hastaların 1 yıl sonrasındaki kontrollerinde, mortalite gelişmeyen hastaların % 16.6'sında üretra darlığı tespit edildi (183). Başka bir çalışmada ise akut koroner sendrom nedeni kardiyak anjiyografi yapılan ve üretral katater yerleştirilen hastalarda, KAH şiddetinin üretral darlık oluşumu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (184).

Bizim çalışmamızda hastalar KY açısından ACC/AHA sınıflaması ile değerlendirilmiştir. Sonrasında ise KY açısından asemptomatik hastalar ve semptomatik hastalar olarak gruplandırılmıştır. Bunun sebebi ise; bizim patogeneizde sorumlu tuttuğumuz hipoksemi tablosunun ancak semptomatik KY hastalarında karşımıza çıkıyor oluşudur. Bu şekilde değerlendirildiğinde darlık gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı seviyede çok semptomatik KY hastası olduğu izlenmiştir ($p=0,002$). Ancak darlık gelişen grupta internal üretrotomi sonrası nüks gelişimi ile semptomatik KY arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,7$).

Literatürde TUR-P sonrası üretra darlığının ortalama ilk 6 ay içerisinde tespit edildiği görülmüştür (11).Bizim çalışmamızda bu süre ortalama 7,04 ay olarak hesaplanmış ve literatür ile benzerdir. KY, KOAH ve sigara kullanımı ile darlık gelişim süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Hastaların darlık tespiti esnasında değerlendirilen Qmax, PMR, IPSS ve QoL parametrelerinin, internal üretrotomi sonrası nüks riski ile ilişkisi değerlendirildiğinde ise sadece QoL skorunun darlık nüks eden grupta anlamlı derece yüksek olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Üretra darlığı; tüm üroloji klinisyenlerinin sık karşılaştığı ve küratif tedavinin zorluğu nedeniyle çoğu kez hasta beklentilerinin tam anlamıyla karşılanamadığı bir hastalıktır. Çeşitli avantajları nedeniyle internal üretrotomi tekniği, karşılaşılan üretra darlığı vakalarının çoğunda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Fakat seçilmiş olgular dışında yüksek rekürrens oranları üretra darlığının ve bu tekniğin başlıca problemiştir.

Enfektif süreçlere yeterli ve zamanında müdahale imkanlarının artması ve hasta bilinç seviyesinin yükselmesi ile birlikte en sık etiyolojik sebep olarak enfektif darlıkların yerini iyatrojenik darlıklar almıştır. Bunda tanısal veya tedavi amaçlı yürütülen endourolojik girişimlerin sayısının ve yaygınlığının artması da oldukça önemlidir. Bu girişimlerden biri ise BPH'ye sekonder MÇO tedavisinde kullanılan TUR-P operasyonudur. TUR-P sonrasında ise üretra darlığı gelişimi sık karşılaşılan bir komplikasyondur.

Tüm bu bilgiler ışığında üretra darlığı tedavisinden çok, üretra darlığı gelişimine zemin hazırlayan durumların aydınlatılması ve bunlara yönelik çözüm yolları aranması yaklaşımı önem kazanmaktadır. Yaptığımız araştırmada sigara kullanımının, kalp yetmezliğinin ve KOAH'ın TUR-P sonrasında darlık gelişimi riskini anlamlı derecede artırdığını sonucuna ulaştık. KOAH tanısında kullanılan semptom skorlarının ve solunum fonksiyon testi parametrelerinin her birinin, darlık gelişimi ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede değiştiğini gördük. Bu değişkenlerin yanı sıra VKİ yüksekliği ve preoperatif ölçülen PMR miktarının fazla olması üretra darlığı gelişim riskini artırmaktaydı.

Bu sonuçlardan çıkarımla TUR-P operasyonu gerçekleştirilecek hastalarda, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde hipoksemik tablo yakından gözlemlenip buna yönelik iyileştirici tedaviler ve önlemler alınmasının üretra darlığı gelişim oranlarını azaltabileceği düşünüldü. Ayrıca TUR-P planlanan ve bu faktörlere bakıldığında üretra darlığı gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastalara; işlem öncesinde gelişebilecek komplikasyonlar hakkında daha detaylı bilgi verilip, kendilerinin bu durum için daha yüksek risk taşıdığı bildirilebilir. Böylelikle

postoperatif dönemde oluşabilecek komplikasyonlara rağmen daha yüksek hasta memnuniyeti ve bilinçli hasta profili sağlanabilir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz çıkarımların kanıta dayalı bilimin gerektirdiği gibi; daha iyi dizayn edilmiş, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler ile desteklenmesi gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Andersson K-E, Sjögren C. Aspects on the physiology and pharmacology of the bladder and urethra. *Progress in neurobiology* 1982; 19(1-2): 71-89.
2. Jordan GH, Devine PC. Management of urethral stricture disease. *Clinics in plastic surgery* 1988; 15(3): 493-505.
3. John A, Kahokehr AA. Classification systems for anterior urethral stricture disease in men: a systematic review. *World journal of urology* 2021; 39(3): 761-9.
4. Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. *The Journal of urology* 2007; 177(5): 1667-74.
5. McMillan A, Pakianathan M, Mao J, Macintyre C. Urethral stricture and urethritis in men in Scotland. *Sexually Transmitted Infections* 1994; 70(6): 403-5.
6. Stein DM, Thum DJ, Barbagli G, Kulkarni S, Sansalone S, Pardeshi A, et al. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location. *BJU international* 2013; 112(6): 830-4.
7. Chapple C, Barbagli G, Jordan G, Mundy A, Rodrigues-Netto N, Pansadoro V, et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU international* 2004; 93(9): 1195-202.
8. Tritschler S, Roosen A, Füllhase C, Stief CG, Rübber H. Urethral stricture: etiology, investigation and treatments. *Deutsches Arzteblatt international* 2013; 110(13): 220.
9. Committee APG. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *The Journal of urology* 2003; 170(2): 530-47.
10. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, et al. A Systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: An Update. *European urology* 2015; 67(6): 1066-96.
11. Chung JH, Kang DH, Moon HS, Jeong TY, Ha U-S, Han JH, et al. Effects of hyaluronic acid and carboxymethylcellulose on urethral stricture after transurethral resections of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a multicenter, single blinded, randomized controlled study. *Journal of endourology* 2013; 27(4): 463-9.
12. Mundy A. The treatment of sphincter strictures. *British journal of urology* 1989; 64(6): 626-8.
13. Jordan GH, McCammon KA. Surgery of the Penis and Urethra, In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds), *Campbell-Walsh Urology*, Tenth edition, Saunders, Philadelphia, 2012: 956-1000.
14. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Scarpone P, Tati G. Urethral stricture following transurethral resection of the prostate. The role of local anaesthetics. *British journal of urology* 1993; 72(6): 930-2.

15. Breyer BN, McAninch JW, Whitson JM, Eisenberg ML, Mehdizadeh JF, Myers JB, et al. Multivariate analysis of risk factors for long-term urethroplasty outcome. *The Journal of urology* 2010; 183(2): 613-7.
16. Jin T, Li H, Jiang L-h, Wang L, Wang K-j. Safety and efficacy of laser and cold knife urethrotomy for urethral stricture. *Chinese medical journal* 2010; 123(12): 1589-95.
17. Hakky S. Ultrastructure of the normal human urethra. *British journal of urology* 1979; 51(4): 304-7.
18. Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Advances in skin & wound care* 2000; 13: 6.
19. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Molecular and cellular biology* 1992; 12(12): 5447-54.
20. Lambertsen C, Kough R, Cooper D, Emmel GL, Loeschke H, Schmidt C. Oxygen toxicity. Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *Journal of Applied Physiology* 1953; 5(9): 471-86.
21. Zeisberg M, Kalluri R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2013; 304(3): 216-25.
22. Baskin LS, Constantinescu SC, Howard PS, McAninch JW, Ewalt DH, Duckett JW, et al. Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue. *The Journal of urology* 1993; 150(2): 642-7.
23. Kaminski N, Rosas IO. Gene expression profiling as a window into idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis: can we identify the right target genes? *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3(4): 339-44.
24. Tzouveleakis A, Harokopos V, Paparountas T, Oikonomou N, Chatziioannou A, Vilaras G, et al. Comparative expression profiling in pulmonary fibrosis suggests a role of hypoxia-inducible factor-1 α in disease pathogenesis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007; 176(11): 1108-19.
25. Sarkar M, Niranjana N, Banyal P. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India: official organ of Indian Chest Society* 2017; 34(1): 47.
26. Mosely LH, Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *The Hand* 1977; 9(2): 97-101.
27. Spiliotis J, Tsiveriotis K, Datsis AD, Vaxevanidou A, Zacharis G, Giasis K, et al. Wound dehiscence: is still a problem in the 21st century: a retrospective study. *World Journal of Emergency Surgery* 2009; 4(1): 1-5.
28. Gould LJ, Fulton AT. Wound healing in older adults. *Rhode Island Medical Journal* 2016; 99(2): 34.

29. Borboroglu PG, Sands JP, Roberts JL, Amling CL. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology* 2000; 56(1): 96-100.
30. Kurtulus FO, Akgün FS. Long-term effect of colchicine treatment in preventing urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *Urology journal* 2018; 15(4): 204-8.
31. Hynes PJ, Fraher JP. The development of the male genitourinary system: II. The origin and formation of the urethral plate. *British journal of plastic surgery* 2004; 57(2): 112-21.
32. Vaughan ED, Jr., Middleton GW. Pertinent genitourinary embryology: review for practicing urologist. *Urology* 1975; 6(2): 139-49.
33. Moore KL, Persaund TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi (8. baskı), Dalçık H, Yıldırım M (eds), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2008: 243-61.
34. Levin TL, Han B, Little BP. Congenital anomalies of the male urethra. *Pediatric radiology* 2007; 37(9): 851-62.
35. Park JM. Normal Development of the Genitourinary Tract, In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds), *Campbell-Walsh Urolog*, Tenth edition, Saunders, Philadelphia, 2012: 2975-3001.
36. Rosenstein DI, Alsikafi NF. Diagnosis and classification of urethral injuries. *The Urologic clinics of North America* 2006; 33(1): 73-85.
37. Reuter VE, Al-Ahmadie HA. Urethra, In: Cheng L, MacLennan G, Bostwick D (eds), *Urologic Surgical Pathology*, Fourth edition, Saunders, Philadelphia, 2019: 534-5.
38. Mahadevan V. Anatomy of the lower urinary tract. *Surgery (Oxford)* 2016; 34(7): 318-25.
39. Anafarta K, Baykara M, Baydinc YC, Beytur A. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı, In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (eds), *Temel Üroloji*, Dördüncü baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2011: 1-21.
40. Choi MH, Kim B, Ryu JA, Lee SW, Lee KS. MR imaging of acute penile fracture. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2000; 20(5): 1397-405.
41. Martins FE, de Oliveira PS, Martins NM. Historical Perspective and Innovations in Penile Urethroplasty. *Lower Urinary Tract Dysfunction-From Evidence to Clinical Practice: IntechOpen*, 2019: 73-107.
42. Wang B, Bhadra N, Grill WM. Functional anatomy of the male feline urethra: morphological and physiological correlations. *The Journal of urology* 1999; 161(2): 654-9.
43. Mundy AR, Andrich DE. Urethral strictures. *BJU international* 2011; 107(1): 6-26.
44. Webster GD, Koefoot RB, Sihelnik SA. Urethroplasty management in 100 cases of urethral stricture: a rationale for procedure selection. *The Journal of urology* 1985; 134(5): 892-8.

45. Palminteri E, Berdondini E, Verze P, De Nunzio C, Vitarelli A, Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology* 2013; 81(1): 191-7.
46. Netto N, Martucci R, Goncalves E, Freire J. Congenital stricture of male urethra. *International urology and nephrology* 1976; 8(1): 55-61.
47. Fenton AS, Morey AF, Aviles R, Garcia CR. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology* 2005; 65(6): 1055-8.
48. Vicente J, Rosales A, Montlleó M, Caffaratti J. Value of electrical dispersion as a cause of urethral stenosis after endoscopic surgery. *European urology* 1992; 21: 280-3.
49. Lumen N, Hoebeke P, Willemsen P, De Troyer B, Pieters R, Oosterlinck W. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *The Journal of urology* 2009; 182(3): 983-7.
50. Chambers R, Baitera B. The anatomy of the urethral stricture. *British journal of urology* 1977; 49(6): 545-51.
51. Jordan G. Management of anterior urethral stricture disease. *Probl Urol* 1987; 1(2): 199-225.
52. Morey AF, McAninch JW, Duckett CP, Rogers RS. American Urological Association symptom index in the assessment of urethroplasty outcomes. *The Journal of urology* 1998; 159(4): 1192-4.
53. DeLong J, Buckley J. Patient-reported outcomes combined with objective data to evaluate outcomes after urethral reconstruction. *Urology* 2013; 81(2): 432-6.
54. Beard DE, Goodyear WE. Urethral stricture: a pathological study. *The Journal of urology* 1948; 59(4): 619-26.
55. Spilotros M, Venn S, Anderson P, Greenwell T. Penile urethral stricture disease. *Journal of Clinical Urology* 2019; 12(2): 145-57.
56. McCallum R, Colapinto V. The role of urethrography in urethral disease. Part I. Accurate radiological localization of the membranous urethra and distal sphincters in normal male subjects. *The Journal of urology* 1979; 122(5): 607-11.
57. Barbagli G, Azzaro F, Menchi I, Amorosi A, Selli C. Bacteriologic, histologic and ultrasonographic findings in strictures recurring after urethrotomy: a preliminary study. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 1995; 29(2): 193-5.
58. Dixon CM, Hricak H, McAninch JW. Magnetic resonance imaging of traumatic posterior urethral defects and pelvic crush injuries. *The Journal of urology* 1992; 148(4): 1162-5.
59. Pain J, St. J. Collier St. J. Collier D. Factors influencing recurrence of urethral strictures after endoscopic urethrotomy: the role of infection and peri-operative antibiotics. *British journal of urology* 1984; 56(2): 217-9.
60. Batur AF, Kutman KG, Akdeniz E, Bolat MS. Erkek Üretra Darlıkları ve Tedavi Stratejileri. *The cystoscope* 2015: 279-287.

61. Giannakopoulos X, Grammeniatis E, Gartzios A, Tsoumanis P, Kammenos A. Sachse urethrotomy versus endoscopic urethrotomy plus transurethral resection of the fibrous callus (Guillemin's technique) in the treatment of urethral stricture. *Urology* 1997; 49(2): 243-7.
62. Schultheiss D, Truss MC, Jonas U. History of direct vision internal urethrotomy. *Urology* 1998; 52(4): 729-34.
63. Desmond A, Evans C, Jameson R, Woolfenden K, Gibbon N. Critical evaluation of direct vision urethrotomy by urine flow measurement. *British journal of urology* 1981; 53(6): 630-3.
64. Pansadoro V, Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup. *The Journal of urology*. 1996;156(1):73-5.
65. Steenkamp J, Heyns C, De Kock M. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *The Journal of urology* 1997; 157(1): 98-101.
66. Dutkiewicz SA, Wroblewski M. Comparison of treatment results between holmium laser endourethrotomy and optical internal urethrotomy for urethral stricture. *International urology and nephrology* 2012; 44(3): 717-24.
67. Ashken M, Coulange C, Milroy E, Sarramon J. European experience with the urethral Wallstent for urethral strictures. *European urology* 1991; 19: 181-5.
68. Martov A, Saidov I, Kamalov A, Gushchin B. Endoscopic recanalization in treating ureteral obliteration. *Urologiia (Moscow, Russia)*. 2002; (4): 28-34.
69. Morey AF, Kizer WS. Proximal bulbar urethroplasty via extended anastomotic approach what are the limits? *The Journal of urology* 2006; 175(6) :2145-9.
70. Barbagli G, Sansalone S, Djinoovic R, Romano G, Lazzeri M. Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. *International braz j urol* 2012; 38: 307-16.
71. Markiewicz MR, Lukose MA, Margarone JE, Barbagli G, Miller KS, Chuang S-K. The oral mucosa graft: a systematic review. *The Journal of urology* 2007; 178(2): 387-94.
72. Andrich DE, Mundy AR. What is the best technique for urethroplasty? *European urology* 2008; 54(5): 1031-41.
73. Hussein MM, Moursy E, Gamal W, Zaki M, Rashed A, Abozaid A. The use of penile skin graft versus penile skin flap in the repair of long bulbo-penile urethral stricture: a prospective randomized study. *Urology* 2011; 77(5): 1232-7.
74. Dubey D, Vijjan V, Kapoor R, Srivastava A, Mandhani A, Kumar A, et al. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures: results from a randomized prospective trial. *The Journal of urology* 2007; 178(6): 2466-9.
75. Dmochowski RR. Bladder outlet obstruction: etiology and evaluation. *Reviews in urology* 2005; 7(6): 3.

76. McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, Narayana V, Meirowitz A, Roberson PL, et al. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2005; 63(2): 479-91.
77. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for “prostatism”. *British Medical Journal Publishing Group* 1994: 929-30.
78. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault J-P, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 1996; 155(9): 1251.
79. de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, Perachino M, Thomas D, Desgrandchamps F, et al. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *European urology* 2001; 40(3): 256-63.
80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65052>. Erişim tarihi: 09.03.2022 [
81. Grino P, Bruskewitz R, Blaivas J, Siroky M, Andersen J, Cook T, et al. Maximum urinary flow rate by uroflowmetry: automatic or visual interpretation. *The Journal of urology* 1993; 149(2): 339-41.
82. Griffiths CJ, Murray A, Ramsden PD. Accuracy and repeatability of bladder volume measurement using ultrasonic imaging. *The Journal of urology* 1986; 136(4): 808-12.
83. Mebust W, Holtgrewe H, Cockett A, Peters P, Bueschen A, Carlton Jr C, et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *The Journal of urology* 1989; 141(2): 243-7.
84. Borboroglu PG, Kane CJ, Ward JF, Roberts JL, Sands JP. Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990s. *The Journal of urology* 1999; 162(4): 1307-10.
85. Barba M, Fastenmeier K, Hartung R. Electrocautery: principles and practice. *Journal of endourology* 2003; 17(8): 541-55.
86. Smith D, Khoubehi B, Patel A. Bipolar electrosurgery for benign prostatic hyperplasia: transurethral electrovaporization and resection of the prostate. *Current opinion in urology* 2005; 15(2): 95-100.
87. Hugosson J, Bergdahl S, Norlén L, Örtengren T. Outpatient transurethral incision of the prostate under local anesthesia: operative results, patient security and cost effectiveness. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 1993; 27(3): 381-5.
88. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) incidence, management, and prevention. *European urology* 2006; 50(5): 969-80.
89. Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: A 10-year follow-up. *The Prostate* 2004; 58(3): 248-51.

90. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *British journal of urology* (Print). 1999;83(3):227-37.
91. Hueber P-A, Al-Asker A, Zorn KC. Monopolar vs. bipolar TURP: assessing their clinical advantages. *Canadian Urological Association Journal* 2011; 5(6): 390.
92. Nettleton J, Jones P, Pietropaolo A, Geraghty R, Rai B, Drake M, et al. The industrial revolution for the management of benign prostate obstruction: worldwide publication trends for surgical and medical therapies over the past two decades. *Central European Journal of Urology* 2019; 72(2): 149.
93. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current problems in surgery* 2001; 38(2): 72-140.
94. Richardson M. Acute wounds: an overview of the physiological healing process. *Nursing times* 2004; 100(4): 50-3.
95. George Broughton I, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery* 2006; 117(7): 12-34.
96. Pool J. Normal hemostatic mechanisms: a review. *The American journal of medical technology* 1977; 43(8): 776-80.
97. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clinics in plastic surgery* 1998; 25(3): 321-40.
98. Hart J. Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. *Journal of wound care*. 2002;11(6):205-9.
99. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America* 1997; 77(3): 509-28.
100. Ramasastry SS. Acute wounds. *Clinics in plastic surgery* 2005; 32(2): 195-208.
101. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front biosci* 2004; 9(1): 283-9.
102. Servold S. Growth factor impact on wound healing. *Clinics in podiatric medicine and surgery* 1991; 8(4): 937-53.
103. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, Kearney M, Pu L-Q, Bunting S, et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *The Journal of clinical investigation* 1994; 93(2): 662-70.
104. Zhang Q-X, Magovern CJ, Mack CA, Budenbender KT, Ko W, Rosengart TK. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum-mediated angiogenesis. *Journal of Surgical Research* 1997; 67(2): 147-54.
105. Risau W. Angiogenic growth factors. *Progress in growth factor research* 1990; 2(1): 71-9.
106. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235(4787): 442-7.

107. English D, Kovala AT, Welch Z, Harvey KA, Siddiqui RA, Brindley DN, et al. Induction of endothelial cell chemotaxis by sphingosine 1-phosphate and stabilization of endothelial monolayer barrier function by lysophosphatidic acid, potential mediators of hematopoietic angiogenesis. *Journal of hematology & stem cell research* 1999; 8(6): 627-34.
108. Clark RA. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *The American journal of the medical sciences* 1993; 306(1): 42-8.
109. Lee K, Nelson CM. New insights into the regulation of epithelial–mesenchymal transition and tissue fibrosis. *International review of cell and molecular biology* 2012; 294: 171-221.
110. Koch LG, Britton SL. Aerobic metabolism underlies complexity and capacity. *The Journal of physiology* 2008; 586(1): 83-95.
111. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148(3): 399-408.
112. Lokmic Z, Musyoka J, Hewitson TD, Darby IA. Hypoxia and hypoxia signaling in tissue repair and fibrosis. *International review of cell and molecular biology* 2012; 296: 139-85.
113. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Rennert RC, McArdle A, et al. The role of hypoxia-inducible factor in wound healing. *Advances in wound care* 2014; 3(5): 390-9.
114. Myllyharju J. HIF prolyl 4-hydroxylases and their potential as drug targets. *Current pharmaceutical design* 2009; 15(33): 3878-85.
115. Wang GL, Jiang B-H, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proceedings of the national academy of sciences* 1995; 92(12): 5510-4.
116. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CS, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nature Reviews Disease Primers* 2017; 3(1): 1-19.
117. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2016; 18(8): 891-975.
118. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)* 2007; 93(9): 1137-46.
119. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature reviews Cardiology* 2011; 8(1): 30-41.
120. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi* 2012; 40(4): 298-308.
121. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology

and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal* 2016; 37(29): 2315-81.

122. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012; 33(14): 1787-847.
123. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104(24): 2996-3007.
124. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(6):1-82.
125. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(26): 2645-53.
126. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
127. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010; 1(2): 105-13.
128. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, McBurnie MA, Gislason T, Tan WC, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. *European Respiratory Journal* 2012; 39(6): 1343-53.
129. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1(6077): 1645-8.
130. Society AT. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 78-83.
131. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, et al. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry: Türk Toraks Derneği Spirometri Değerlendirme Uzlaş Raporu. *Turkish thoracic journal* 2019; 20(1): 69.

132. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdiñ E, Ergan B, Gürgün A, et al. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) koruma, tani ve tedavi raporu 2014. Official journal of the Turkish Thoracic Society 2014; 15(2): 1-72.
133. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen T. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Bmj* 2000; 320(7245): 1297-303.
134. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2009; 6(1): 59-63.
135. Shibuya K, Ciecierski C, Guindon E, Bettcher DW, Evans DB, Murray CJ. WHO Framework Convention on Tobacco Control: development of an evidence based global public health treaty. *Bmj* 2003; 327(7407): 154-7.
136. Bilir N. Türkiye tütün kontrolünde dünyanın neresinde? *Türk Toraks Dergisi/Turkish Thoracic Journal* 2009; 10(1): 31-4
137. Kilic D, Ozturk S. Gender differences in cigarette consumption in Turkey: Evidence from the Global Adult Tobacco Survey. *Health Policy* 2014; 114(2-3): 207-14.
138. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. *World* 2002; 58(44): 1-20.
139. Krupski WC. The peripheral vascular consequences of smoking. *Annals of vascular surgery* 1991; 5(3): 291-304.
140. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *Respiratory care* 2002; 47(10): 1184-99.
141. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology* 2011; 185(5): 1793-803.
142. De Sy W, Oosterlinck W, Verbaeys A. A new, useful retractor for urethroplasty. *The Journal of urology* 1979; 121(2): 173.
143. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *European urology* 2004; 46(5): 547-54.
144. Mamoulakis C, Schulze M, Skolarikos A, Alivizatos G, Scarpa RM, Rassweiler JJ, et al. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. *European urology* 2013; 63(4): 667-76.
145. Doluoglu OG, Gokkaya CS, Aktas BK, Oztekin CV, Bulut S, Memis A, et al. Impact of asymptomatic prostatitis on re-operations due to urethral stricture or bladder neck contracture developed after TUR-P. *Int Urol Nephrol* 2012; 44(4): 1085-90.

146. Tao H, Jiang YY, Jun Q, Ding X, Jian DL, Jie D, et al. Analysis of risk factors leading to postoperative urethral stricture and bladder neck contracture following transurethral resection of prostate. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 2016; 42(2): 302-11.
147. Günes M, Keles MO, Kaya C, Koca O, Sertkaya Z, Akyüz M, et al. Does resectoscope size play a role in formation of urethral stricture following transurethral prostate resection? *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 2015; 41(4): 744-9.
148. Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2012; 45(02): 316-24.
149. Belda F, Soro M, Ferrando C. Pathophysiology of respiratory failure. *Trends in Anaesthesia and Critical care* 2013; 3(5): 265-9.
150. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing more than a nutrient. *World journal of surgery* 2004; 28(3): 294-300.
151. Siddiqui A, Galiano RD, Connors D, Gruskin E, Wu L, Mustoe TA. Differential effects of oxygen on human dermal fibroblasts: acute versus chronic hypoxia. *Wound Repair and Regeneration* 1996; 4(2): 211-8.
152. Mogford JE, Tawil N, Chen A, Gies D, Xia Y, Mustoe TA. Effect of age and hypoxia on TGF β 1 receptor expression and signal transduction in human dermal fibroblasts: impact on cell migration. *Journal of cellular physiology* 2002; 190(2): 259-65.
153. Ruthenborg RJ, Ban J-J, Wazir A, Takeda N, Kim J-w. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1. *Molecules and cells* 2014; 37(9): 637.
154. Greenwell T, Castle C, Andrich D, MacDonald J, Nicol D, Mundy A. Repeat urethrotomy and dilation for the treatment of urethral stricture are neither clinically effective nor cost-effective. *The Journal of urology* 2004; 172(1): 275-7.
155. Ateş F, Aktas Z, Okcelik S, Dursun F, Memis A, Mutluoglu M, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in adult hypospadias surgery with buccal mucosal tube urethroplasty. *European urology* 2014; 13: 1617.
156. Nagler A, Gofrit O, Ohana M, Pode D, Genina O, Pines M. The effect of halofuginone, an inhibitor of collagen type i synthesis, on urethral stricture formation: in vivo and in vitro study in a rat model. *The Journal of urology* 2000; 164(5): 1776-80.
157. Jaidane M, Ali-El-Dein B, Ounaies A, Hafez AT, Mohsen T, Bazeed M. The use of halofuginone in limiting urethral stricture formation and recurrence: an experimental study in rabbits. *The Journal of urology* 2003; 170(5): 2049-52.
158. Damico CF, Mebust WK, Valk WL, Foret JD. Triamcinolone: adjuvant therapy for vesical neck contractures. *The Journal of urology* 1973; 110(2): 203-4.
159. Farrell MR, Lawrenz CW, Levine LA. Internal Urethrotomy With Intralesional Mitomycin C: An Effective Option for Endoscopic Management of Recurrent Bulbar and Bulbomembranous Urethral Strictures. *Urology* 2017; 110: 223-7.

160. Dalkilinç A, Yavuzsan A, Yeşildal C, Şimşek A, Aydın A, Bayar G, et al. Retrospective Analysis of Urethral Stenosis Following Transurethral Prostate Resection: Preventing Effect of the Using Low Molecular Weight Heparin on Development of Urethral Stenosis. *Journal of Reconstructive Urology* 2018; 8: 85-90.
161. Yardimci I, Karakan T, Resorlu B, Doluoglu OG, Ozcan S, Aydın A, et al. The effect of intraurethral dexpantenol on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral trauma. *Urology* 2015; 85(1): 274.
162. Hammarsten J, Lindqvist K, Sunzel H. Urethral strictures following transurethral resection of the prostate. The role of the catheter. *British journal of urology* 1989; 63(4): 397-400.
163. Ehren I, Kinn A-C. Urethral stricture complicating transurethral prostatic surgery. *International urology and nephrology* 1986; 18(4): 429-32.
164. Lentz Jr HC, Mebust WK, Foret JD, Melchior J. Urethral strictures following transurethral prostatectomy: review of 2,223 resections. *The Journal of urology* 1977; 117(2): 194-6.
165. Talja M, Ruutu M, Andersson L, Alfthan O. Urinary catheter structure and testing methods in relation to tissue toxicity. *British journal of urology* 1986; 58(2-4): 443-9.
166. Schultz A, Bay-Nielsen H, Bilde T, Christiansen L, Mikkelsen AM, Steven K. Prevention of urethral stricture formation after transurethral resection of the prostate: a controlled randomized study of Otis urethrotomy versus urethral dilation and the use of the polytetrafluoroethylene coated versus the uninsulated metal sheath. *The Journal of urology* 1989; 141(1): 73-5.
167. Summerton DJ, Kitrey ND, Lumen N, Serafetinidis E, Djakovic N. EAU guidelines on iatrogenic trauma. *European urology* 2012; 62(4): 628-39.
168. Balbay M, Ergen A, Sahin A, Lekili M, Ulucay S, Karaağaoğlu E. Development of urethral stricture after transurethral prostatectomy: a retrospective study. *International urology and nephrology* 1992; 24(1): 49-53.
169. Harraz AM, El-Assmy A, Mahmoud O, Elbakry AA, Tharwat M, Omar H, et al. Is there a way to predict failure after direct vision internal urethrotomy for single and short bulbar urethral strictures? *Arab journal of urology* 2015; 13(4): 277-81.
170. Han JS, Liu J, Hofer MD, Fuchs A, Chi A, Stein D, et al. Risk of urethral stricture recurrence increases over time after urethroplasty. *International Journal of Urology* 2015; 22(7): 695-9.
171. Chapman D, Kinnaird A, Rourke K. Independent predictors of stricture recurrence following urethroplasty for isolated bulbar urethral strictures. *The Journal of urology* 2017; 198(5): 1107-12.
172. van Roermund JG, van Basten J-PA, Kiemeny LA, Karthaus HF, Witjes JA. Impact of obesity on surgical outcomes following open radical prostatectomy. *Urologia internationalis* 2009; 82(3): 256-61.

173. Shalkamy O, Abdelazim H, Elshazly A, Soliman A, Agha M, Tagreda I, et al. Factors Predicting Urethral Stricture Recurrence after Dorsal Onlay Augmented, Buccal Mucosal Graft Urethroplasty. *Urologia Internationalis* 2021; 105(3-4): 269-77.
174. Komura K, Inamoto T, Takai T, Uchimoto T, Saito K, Tanda N, et al. Incidence of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostate using TUR is: results from a randomised trial. *BJU international* 2015; 115(4): 644-52.
175. Logie J, Keenan R, Whiting P. Fluid absorption during transurethral prostatectomy. *British journal of urology* 1980; 52(6): 526-8.
176. Nielsen KK, Nordling J. Urethral stricture following transurethral prostate prostatectomy. *Urology* 1990; 35(1): 18-24.
177. Whitson JM, McAninch JW, Elliott SP, Alsikafi NF. Long-term efficacy of distal penile circular fasciocutaneous flaps for single stage reconstruction of complex anterior urethral stricture disease. *The Journal of urology* 2008; 179(6): 2259-64.
178. Kinnaird AS, Levine MA, Ambati D, Zorn JD, Rourke KF. Stricture length and etiology as preoperative independent predictors of recurrence after urethroplasty: A multivariate analysis of 604 urethroplasties. *Canadian Urological Association Journal* 2014; 8(5-6): 296-300.
179. Aydemir H, Sağlam HS, Köse O, Erdik A, Halis F, Gökçe A. The effect of recurrent direct vision internal urethrotomy for short anterior urethral strictures on the disease course and the predictors of treatment failure. *Canadian Urological Association Journal* 2019; 13(11): 366-70.
180. Redon-Galvez L, Molina-Escudero R, Álvarez-Ardura M, Otaola-Arca H, Parra RA, Páez-Borda Á. Predictors of urethral stricture recurrence after endoscopic urethrotomy. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 2016; 40(8): 529-33.
181. Sinanoglu O, Ekici S, Balci MC, Hazar AI, Nuhoglu B. Comparison of plasmakinetic transurethral resection of the prostate with monopolar transurethral resection of the prostate in terms of urethral stricture rates in patients with comorbidities. *Prostate international* 2014; 2(3): 121-6.
182. Dundar M, Karadag F, Kocak İ, Cildag O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında erektil disfonksiyon ve hipoksemi ile ilişkisi. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology* 2001; 27(1): 84-9.
183. Ruutu M, Alfthan O, Heikkinen L, Järvinen A, Konttinen M, Lehtonen T, et al. Unexpected urethral strictures after short-term catheterization in open-heart surgery. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 1984; 18(1): 9-12.
184. Yildiz I, Gokalp F, Burak C, Karazindiyanoglu S, Yildiz PO, Rencuzogullari I, et al. Relationship between the Severity of Coronary Artery Disease and Catheter-Associated Urethral Stricture in Patients with Acute Coronary Syndrome. *The Journal of Tehran University Heart Center* 2020; 15(3): 113-8.