



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**URETRAL TRAVMA OLUŞTURULAN
RATLARDA BEVACİZUMAB'IN FİBROZİS
OLUŞUMU ÜZERİNDEKİ LOKAL ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ŞİRİN ERTEK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hakan GEMALMAZ

AYDIN-2016

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

URETRAL TRAVMA OLUŞTURULAN RATLARDA BEVACİZUMAB'IN FİBROZİS OLUŞUMU ÜZERİNDEKİ LOKAL ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET ŞİRİN ERTEK

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan GEMALMAZ

AYDIN-2016

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-15044** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük emekleri geçen, ilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen başta tez hocam sayın Prof. Dr. Hakan GEMALMAZ'a ve diğer hocalarım sayın Prof. Dr. Haluk EROL, Prof. Dr. Mehmet DÜNDAR, Prof. Dr. İzzet KOÇAK ve Uz. Dr. Akın Soner AMASYALI'ya minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin ortaya çıkmasında büyük gayret gösteren Prof. Dr. Nil ÇULHACI, Uzman Veteriner Serdar AKTAŞ'a da emekleri ve hoşgörülerini için teşekkür ederim.

Ayrıca bu uzun ve güzel eğitim sürecimde tanıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum doktor arkadaşlarım Dr. Ercan KAZAN, Dr. Mehmet YILDIZHAN, Dr. Abdullah AKKURT, Dr. Alper Nesip MANAV, Dr. Abdullah AKDAĞ ve Dr. Hakan Görkem KAZICI'ya, diğer tüm mesai arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Şirin ERTEK

AYDIN, 2016

İÇİNDEKİLER

1.	İÇİNDEKİLER.....	i
2.	TABLO LİSTESİ.....	iii
3.	ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
4.	SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
5.	RESİM LİSTESİ.....	vi
6.	GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
7.	GENEL BİLGİLER.....	3
7.1.	Üretra Anatomisi.....	3
7.2.	Üretra Embriyolojisi.....	5
7.3.	Üretra Darlığı.....	6
7.3.a.	Patoloji.....	6
7.3.b.	Etyoloji.....	7
7.3.b.i	Konjenital Üretra Darlığı.....	7
7.3.b.ii	Enflamatuvar Üretra Darlığı.....	7
7.3.b.iii	İskemik Üretra Darlığı.....	8
7.3.b.iv	Travmatik Üretra Darlığı.....	8
7.4.	Tanı ve Değerlendirilmesi.....	9
7.5.	Tedavi.....	10
7.5.a.	Üretral Dilatasyon.....	10
7.5.b	Endoskopik Yaklaşım.....	10
7.5.b.i	Optik İnternal Üretrotomi.....	10
7.5.b.ii	Stent Yerleştirme.....	12
7.5.c.	Açık Cerrahi Yaklaşım.....	12
7.5.c.i	Uç Uca Anastomoz Üretroplastisi.....	13
7.5.c.ii	Yerine Koyma Üretroplastisi.....	13
7.6.	Çalışmada Kullanılan Etken Maddeler	14
7.6.a	Bevacizumab	14
8.	GEREÇ ve YÖNTEM	15
8.1.	Deney Grupları.....	17
8.2.	Kullanılan İlaçlar.....	17

8.3.	Histopatolojik İnceleme.....	17
8.4.	İstatistik.....	18
9.	BULGULAR.....	19
10.	TARTIŞMA.....	23
11.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	29
12.	ÖZET.....	30
13.	ABSTRACT.....	31
14	KAYNAKLAR.....	32



TABLO LİSTESİ

Tablo I:	Üretranın bölümleri.....	3
Tablo II:	Grupların histopatolojik değerlendirilme sonuçları.....	20
Tablo III:	Doku kesitlerinin gruplara göre fibrozis açısından histopatolojik sonuçları.....	21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Üretranın anatomisi.....	3
Şekil 2:	Retrograd üretrografi.....	10
Şekil 3:	Hafif dereceli fibrozis (HE, x100).....	19
Şekil 4:	Orta derece fibrozis (HE, x100).....	19
Şekil 5:	Hafif derece fibrozis (MT, x100).....	19
Şekil 6:	Orta derece fibrozis (MT, x100).....	19
Şekil 7:	Grupların fibrozis açısından histopatolojik mean skor $\pm$ standart sapma değerlerinin grafiksel gösterimi.....	21
Şekil 8:	Grupların fibrozis yönünden histopatolojik median (ortanca) skorlarının grafiksel gösterimi.....	22

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
TGFB1:	Transforming Growth Faktör
İYE:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
cm:	Santimetre
mm:	Milimetre
ml:	Mililitre
mg:	Miligram
mμ:	Mikrometre
ÜD:	Üretra Darlığı
OİÜ:	Optik İnternal Üretrotomi
FDA:	Amerikan Besin ve İlaç Dairesi
lt:	Litre
NaCl:	Sodyum Klorür
HE:	Hematoksilen-Eozin
MT:	Masson-Trikrom
i.ü:	İntraüretal
RGÜ:	Retrograd Üretrografi
KHK:	Klostridyum Histolitikum Kollajenaz
kg:	Kilogram
G:	Gauge
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
Gr:	Gram

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1:	Optik internal üretrotomi ekipmanı.....	12
Resim 2:	Üretraya 20 G branül yerleştirilmesi.....	16
Resim 3:	Üretral hasar oluşturulması.....	16
Resim 4:	Üretral hasar sonrası meada kan.....	16
Resim 5:	Penektomi materyalleri.....	16

GİRİŞ VE AMAÇ

Üretra Darlığı (ÜD); üretral epitelyumun yaralandığı herhangi bir yerinde fibrozis oluşumu sonucu gelişir (1). Üretral darlığın başlıca sebepleri perineal alana künt travma, kateterizasyon, transüretral cerrahi, iskemi ve üretrittir. Nedeni bilinmeyen pek çok olguda hastanın hatırlayamadığı perineal bir travma öyküsü vardır (2).

Üretral fibrozis sonucunda üretra lümeninin daralmasına bağlı miksiyonda bir takım değişiklikler gözlenmektedir. Üretra darlığının nerdeyse yarısını bulböz üretra darlıkları oluşturmaktadır. Fenton ve ark.(3) 175 hastayı kapsayan bir değerlendirmesinde, üretra darlıklarının çoğunlukla idiyopatik (%34), iyatrojenik (%32) ve daha az sıklıkla inflamatuvar (%20) ve travmatik (%14) olduğunu göstermiştir.

ÜD mesanede obstrüktif değişikliklere, daha da ilerlerse hidroüreteronefroza neden olabilir. Tedavi edilmezse ürostaz nedeniyle pyelonefrite kadar ilerleyebilen ciddi İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE) ve Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) gelişebilmektedir. Sache (4) tarafından ilk kez uygulanan endoskopik internal üretrotomi 1971'den beri tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Üretral darlığın post operatif sık tekrarması nedeniyle bu işlemin başarı oranı %30-%50 arasındadır (5). Lazer kullanımı, internal üretrotomi sonrası aralıklı kateterizasyon, anjiotensinojen dönüştürücü enzim inhibitör jeli (kaptopril), steroid enjeksiyonu (triamsolon), hyalüronik asit ve karboksimetilsellüloz gibi çeşitli materyaller postoperatif yapışıklığı önlemek, üretral darlık nüksünü engellemek için kullanılmıştır (6-9). Ayyıldız ve ark.(10) düşük doz mitomicin c'nin ratlarda deneysel oluşturulan üretral fibrozis üzerine etkisini araştırmış ve anlamlı istatistiksel fark elde etmişlerdir. Tavakolli Tabasi ve ark.(9) internal üretromi sonrası verilen intaüretral (i.ü) triamsolon'un deney grubunda nüks ve komplikasyonların daha az olduğunu bulmuşlar ancak istatistiksel olarak anlamlı görmemişler, darlığın tekrarlama sürecini geciktirdiğini anlamlı bulmuşlardır. ÜD rekürrensini önlemek amaçlı 120 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmada internal üretromi sonrası lokal verilen hyalüronik asit ve karboksimetilsellüloz'un üretral nüks sıklığını ve erken postoperatif ağrıyı azalttığı gözlenmiştir (11).

Antianjiogenik bir ilaç olan bevacizumab Vasküler Endotelial Büyüme Faktör (VEGF)'ün etkisini engelleyerek hasarlı dokuda yeni damar oluşumunu ve dolayısıyla yapışıklık oluşmasını engellemektedir. Karatay ve ark.(12) postlaminektomi rat modelinde bevacizumab'ın spinal epidural fibrozis üzerine lokal etkisi üzerinde çalışmış ve deney

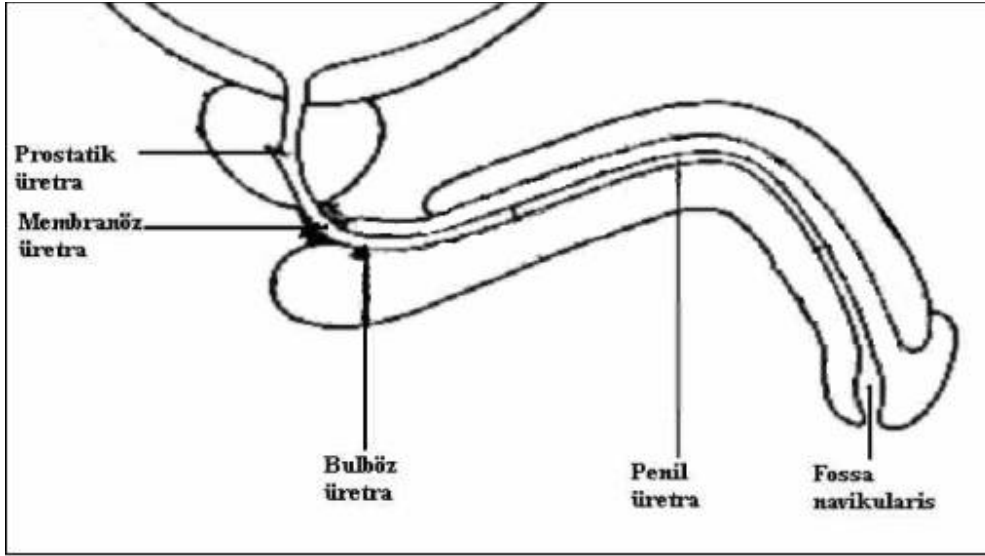
grubunda fibrozisin istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmamızda, ratlarda üretral travma oluşturduktan sonra i.ü verilen bevacizumab'ın fibrozis gelişimi üzerindeki lokal etkisi araştırıldı.



GENEL BİLGİLER

1. ÜRETRA ANATOMİSİ

Erkek üretrası mesane boynundaki internal orifisten penisteki dış meatusa uzanan üriner ve genital sistem için kanal görevi yapan yaklaşık olarak 18 cm uzunluktaki yapıdır. Temelde ön ve arka üretra olarak ikiye ayrılır (Tablo I). Ön üretra; fossa navikularis, penil ve bulböz üretra parçalarını içerir ve korpus spongiosum tarafından sarılır (13). Arka üretra; membranöz ve prostatik üretra olmak üzere iki parçası vardır (Şekil 1).



Şekil 1: Üretranın anatomisi

Üretranın çapı her yerde aynı değildir. Üç geniş, dört dar yeri bulunmaktadır. Üretranın dar yerleri eksternal mea, fossa navikularis'in arka kısmı, membranöz üretra ve mesane boynudur. Geniş yerlerinden birincisi fossa navikularis içinde, ikincisi bulböz üretrada ve üçüncüsü de prostatik üretrada yer alır (14).

Tablo I: Üretranın Bölümleri

1. Posterior Üretra	• Prostatik üretra
	• Membranöz üretra
2. Anterior Üretra	• Bulböz üretra
	• Penil üretra
	• Fossa navikularis

Prostatik Üretra: Üretranın en geniş ve en fazla genişleyebilen kısmıdır. Yaklaşık 3 cm uzunluktadır. Prostat içerisine prostatın mesaneye komşu olan taban kısmından girer, ön yüzüne arka yüzünden daha yakın ve hemen hemen yere dikey bir şekilde seyrederek alt taraftaki tepe kısmından çıkar. Orta kısımda en geniş çapına ulaşır. Orta kısmından distale doğru giderek daralır ve membranöz üretra ile birleştiği en alt kısmında en dar çapına ulaşır. Alt ve üst bölümlerinden ortaya yaklaştıkça artan bu genişlemeden dolayı kanal iğ şeklinde görünür (15,16).

Üretranın arka duvarında uzunlamasına seyreden krista üretralis (verumontanum) denen bir mukoza plikası bulunur. Prostat bezinin yan loblarından gelen prostatik kanallar verumontanumun her iki yanında bulunan sinus prostatikus denilen çukurcuklara açılır. Verumontanumun en üst kısmının altında prostatik utrikulus denilen küçük bir kese vardır, bu keseciğin her iki yanına da sağ ve sol ejakulatör kanallar açılır (16).

Membranöz Üretra: Üretranın en az genişleyebilir, en kısa ve üretral meadan sonra en dar yeridir. Bulbus penis ile prostatik apeksin arasında hafif bir konkavite ile aşağı öne doğru seyreder. Simfizis pubisin arka ve alt kısmında ürogenital diyaframı delerek perineal alanı baştan sona geçer (16). Üretranın prostat stroması veya spongioz doku tarafından çevrelenmeyen ve dışardan gelecek travmaya en hassas segmenttir. Eksternal sfinkter mekanizması, üretral duvar içerisinde dış çizgili kas lifleri tabakası ve iç düz kas lifleri tabakası ile hem istemli hem de istemsiz özelliklere sahiptir (17).

Membranöz üretra yaklaşık 1,25-2 cm uzunluğundadır. Bulbus penisin arka yarısının üst yüzü ürogenital diyaframa yapışıktır. Ön yarısı ise herhangi bir yere yapışıklık göstermez ve bu bölgeyi örten fasya ile aralarında aralık kalır. Bu yüzden membranöz üretranın arka yüzü 1,25 cm, ön yüzü ise 2 cm uzunluktadır. Her iki tarafında bulboüretral bezler bulunur ve spongioz bölümüne açılır (18,19).

Bulböz Üretra: Bulböz üretra ön üretranın en geniş bölümüdür. Proksimalde ürogenital diyaframın alt kısmından başlar ve bu seviyede spongioz cisim içerisine girer. Korpus spongiozum yoğun vasküler ağdan, düz kas ve elastin liflerden hayli zengindir. Fibröz bir kapsül olan tunika albuginea korpus spongiozumu sarar. Üretral lümen korpus spongiozum içerisinde bulböz üretra boyunca santral olmayan ve korpus spongiozumun dorsoline yakın geçer. Penil üretra boyunca santral yerleşimlidir. Bulböz üretra ayrıca bulbospongioz kaslarla da çevrilidir. Bu kaslar ejakulasyon sırasında ritmik hareketle semenin dışarı atılmasına yardımcı olur. İşeme sonunda üretranın boşalmasına da katkısı vardır.

Bulbospongioz kas, penoskrotal bileşkenin proksimalinde biter, buradan itibaren üretra distalde penil üretra olarak devam eder (20,21).

Penil Üretra: Üretranın en uzun segmentidir ve yaklaşık 15 cm uzunluktadır. Glans penis ile suspansör ligament arasında korpus spongiozum içinde yer alır. Penisin hareketli ve serbest bölümü içerisinde yer alır. Korpus spongiozum distalde genişleyerek glans penisini oluşturur ve üretrayı bu bölümde glans penis çaprazlar. Erkek üretrasının en dar olduğu yer eksternal orifistir (18). Spongioz kısım eksternal üretral orifis ile biter ve çapı 6 mm olup en fazla 8 mm'lik kateter buradan geçebilir. Penil üretranın submukoza tabakasında üretraya açılan sayısız üretral bez (glandula paraüretralis) bulunur. Açılan bu bezlere littre bezleri ve kanallarına skene kanalları denilmektedir. Penil üretra duvarında naviküler çukurda daha fazla olmak üzere birçok girinti ve çıkıntı mevcuttur. Bunlar lakuna üretralis (morgagni çıkması) olarak adlandırılırlar (19). Kateter veya yabancı cisimlerin üretraya girince burada takılıp kalabilmeleri nedeniyle klinik açıdan önemi bulunmaktadır (18).

Fossa Navikularis: Glans penis içinde spongioz dokuyla tamamen sarılmış ve penil üretranın ikinci geniş yeridir. Distal ucu eksternal meatus olarak adlandırılır ve 6 mm çapı ile üretranın en dar yeridir (13).

2. ÜRETRA EMBRİYOLOJİSİ

Gelişimin 4. ve 5. haftaları arasında endodermal kloaka, kloakal membran ile amniyotik kaviteden ayrılır. 3. haftada kloakal membranın yakınına göç eden bazı mezenkimal hücreler membranın her iki yanında katlantıları oluştururlar. Bu kloakal katlantıların proliferasyonu, migrasyonu ve füzyonu sonucu üretral septum oluşur (22-24).

Kloaka üretral septumla ikiye ayrılır. Ürogenital sinüs arka üretra ve mesanenin öncüsüdür. Anorektal kanal açıklığından çıkan parça ise anal katlantıyı yapar. Kloakal membran yarılmaya başlar. Kloakal katlantılar membranın önünde birleşirler ve tüberkül adı verilen orta hat şişkinliğini oluştururlar. Ürogenital sinüs açıklığından çıkan kloakal katlantı parçası üretral katlantı haline gelir. Daha sonra üretral katlantının her iki yanında labioskrotal katlantı adı verilen şişkinlik oluşur (22,24-28).

Genital tüberkül hızla uzar ve uzarken ürogenital katlantıları da çeker, fallusu oluşturur. Ürogenital sinüs genital tüberkül yüzeyine ventral bir oluk (üretral veya ürogenital oluk) şeklinde 6. hafta sırasında uzanır. Üretral oluk ürogenital membranın yok olması ile gelişimine devam eder ve fallus boyunca yerini alır, ancak glansın en distaline ulaşamaz.

Endoderm kökenli epitel, üretral oluğu geçici olarak doldurarak üretral plak adı verilen solid endodermal yapıyı oluşturur. Üretral plak da endoderm döşeli derin ikincil üretral oluğu oluşturmak üzere yine kanalize olur. Erkeklerde bu oluk oldukça uzun ve geniştir. 12. haftaya kadar erkek ve dişide diş genital görüntü benzerdir (22,25).

Dihidrotestosteronun etkisi 4. aydan itibaren belirgin hale gelir. Üretral katlantılar penil üretrayı sarmak ve labioskrotal katlantılar orta hatta skrotumu oluşturmak üzere birleşirler. Penil üretra 14. haftaya kadar tamamen sarılmış hale gelir. Penil üretrayı oluşturan ikincil üretral oluğa ait hücrelerdir. Bu şekilde üretranın penil ve bulböz üretrası ortaya çıkar. Penil üretra kör uçlu bir tüp olarak sonlanır. Bunun sebebi üretral oluğun glans penise kadar uzanamamasıdır. Glandüler üretra iki sürecin birleşimi ile oluşur. Distalde ektodermal hücrelerin içe doğru büyümesi ve proksimalde üretral katlantıların füzyonu sonucu gerçekleşir. Distalde içe doğru göç eden ektodermal hücreler fossa navikülaris ve eksternal meatusu oluştururlar. Fossa navikülarisin skuamöz epitel ile döşeli olması, ektoderminin içe göçü nedeniyledir. Üretranın posterioru dilate olur ve bulböz üretra meydana gelir. Üretrayı çevreleyen mezenkimal hücrelerden korpus kavernozumlar oluşur. Ürogenital sinüsün uzaması sonucunda erkekte poterior üretra ortaya çıkar (22, 25,26).

3. ÜRETRA DARLIĞI

A. Patoloji

Tanım olarak ÜD üretrada gelişen, bazen korpus spongiozumun da dahil olabileceği fibrotik skar oluşumunun üretrada daralmaya neden olması, üretral hacmin azalması ve belirgin işeme disfonksiyonu yapmasıyla karakterize bir hastalıktır (29). ÜD genellikle ön üretra darlıklarını tanımlar veya spongioz doku süngerimsi erektil dokusunu kapsayan skar oluşumu anlamına gelir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ÜD tanımına sadece ön üretra darlıklarını dahil etmiş, radikal prostatektomi veya travmaya bağlı olan arka üretra darlıklarını da üretral kontraktür veya üretral stenoz olarak tanımlamıştır (30).

ÜD genellikle üretral epitelyum veya korpus spongiozumun bir şekilde travmasından sonra oluşmaktadır. Üretranın normal mukozasında yer alan psodostratifiye kolumnar epitelyum travma sonrası skuamöz metaplazi ile yer değiştirmektedir. Sonrasında bu epitelde bulunan küçük çatlaklardan içeri doğru sızan idrar, zaman içerisinde korpus spongiozumu da invaze edebilen fibrotik reaksiyona neden olmaktadır. Bu süreçten dolayı başlangıçta herhangi

bir semptomu neden olmayan üretral travmalar ileride semptomatik obstrüktif işeme bozukluğuna dönüşebilmektedir (31).

ÜD patogeneğinde genellikle spongios dokudaki ekstraselüler matrikste hücresel değişiklikler olmaktadır. Normal konnektif doku, fibroblastlarla dşeli yoğun liflerle yer değıştirmektedir. Burada özellikle kollajen tip 3'ün, tip 1'e oranında azalma olduğu histopatolojik çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Yine bu değışikliğe düz kasın kollajene oranının azalması ve darlık olan fibrotik bölgede nitrik oksit sentezinde belirgin artış olması eşlik eden diğerk histopatolojik değışikliklerdir (32,33).

B. Etyoloji

Üretra darlığının kaynağını bilmek uygun cerrahi tedavi yönteminin seçilmesi ve tedavi sonrası prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Epiteyal hasar sonrası idrar kaçağı ve enfeksiyon sonucunda spongiofibrozis oluşur. Spongiofibrozis, darlık cerrahisi sonrası yetersizliğin önemli sebeplerindendir. Fibrotik yüzey normal epitel ile kaplanarak darlık devam edebilir.

I. Konjenital Üretra Darlığı

Konjenital darlık nadirdir. Konjenital darlığın en sık görüldüğü yerler fossa navikülasir ve membranöz üretradır. Bulbomembranöz birleşimde kloakal membranın kısmi yırtılması söz konusudur. Şiddetli vakalarda arken tanı almazsa mesane hasarı ve hidronefrotik böbrek gelişebilir (34). Bu darlıklar hafiftir, spongiofibrozis olmaması nedeniyle endoskopik olarak rahatlıkla tedavi edilebilirler.

II. Enflamatuvar Üretra Darlığı

Enflamatuvar darlıklar genellikle gonore veya nonspesifik üretritlere bağlıdır. İyi tedavi edilmiş enfeksiyon epitele zarar vermeden iyileşir. Fakat tekrarlayan enfeksiyon ve yetersiz tedavi şiddetli lokal enflamasyona neden olur ve özellikle bulböz üretrada olmak üzere fibrozis dokusu gelişimiyle sonuçlanır. Enflamatuvar darlıklar genellikle uzundur ve spongios dokunun önemli kısmını da tutar. Bu tedavi açısından önemlidir. Kronik spesifik enfeksiyona bağlı üretral darlıklar nadir görülmektedir. Tüberküloz ve şistosomiyaziste nadiren üretra tutulumu olur (35,36).

Balanitis kserotika obliterans liken skleroza bağlıdır. Sık rastlanan enflamatuvar nedenlerden biridir. Özellikle genç ve orta yaş erişkinlerde en sık tespit edilen penil darlık nedenidir. Meatusu öncelikle etkilemesi karakteristiktir. Darlık meatus düzeyinden başlar ve proksimalde penil üretraya kadar uzanır (37).

III. İskemik Üretra Darlığı

Üretral darlık kalp damar cerrahisi ve ekstrakorporeal dolaşım sonrası %20-25 oranında görülür. Darlık oluşmasında kateter takılması sırasındaki travmanın rol oynayabileceği gibi ana sebep iskemiye bağlı epitelyal hasar oluşumudur. İskemik üretral darlıklar genellikle penil üretrada değişik boy ve şiddette oluşur. Bu komplikasyonu azaltmak için suprapubik kateter ya da kalınlığı ince olan silikon kateter kullanımı önerilir (38,39).

IV. Travmatik Üretra Darlığı

Üretral travmaların sıkça rastlanan sebepleri, iyatrojenik nedenler, pelvik kemik kırıkları, künt perineal travma, kesici delici veya ateşli silahla penetran travmalardır. En fazla etkilenen kısım arka üretradır (35).

İyatrojenik Travma: En sık üretral travma nedenidir. Üretral kateterizasyon veya endoskopik girişimlere bağlı gelişir. En sık üretral meatus ve penoskrotal alanda izlenir (35). Kelami tarafından tanımlanan üretraya yapılan tek girişimde bile yoğun spongiofibrozisle giden üretral girişim sendromu ortaya çıkabilmektedir. Çeşitli üretral girişimler sonrası korpus spongiozumda oluşan fibrozis, ön üretrada darlığa ve ventral penil eğriliğe neden olabilir (40).

Pelvik Kemik Travması: Araç içi ve dışı trafik kazaları, yüksekten düşme gibi travmalar pelvik kırıklara yol açarak arka üretra yaralanmalarına sebep olmaktadır. Araç kazalarının %20'sinde, yaya çarpmalarının %50'sinde ve yüksekten düşmelerin %25'inde pelvik kırıklar meydana gelmektedir. Pelvis kırıklarında erkek arka üretra hasarı %4-19 oranında görülmektedir (41,42). Erkeklerde ezilme ya da deselerasyon etkisiyle pelviste oluşan şiddetli gerilim kuvvetleri prostatomembranöz bileşkeye aktararak genellikle prostat apeksi ile ön üretra arasında kalan bulböz ve membranöz üretra seviyelerinde ayrılmaya neden olur (43). Prostatomembranöz üretra travmalarında basit gerilmeler %25, parsiyel rüptür %25 ve tamamen ayrılma %50 oranında görülebilmektedir (42).

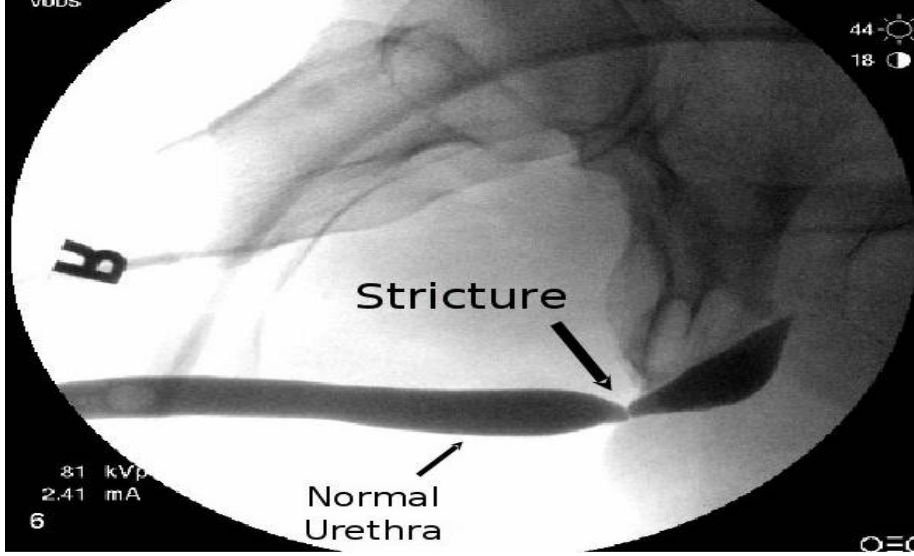
Penetran Üretral Travma: Delici kesici alet yaralanmaları sonucu lokal üretral hasar oluşabilir. Düşük hızlı ateşli silah yaralanmalarında küçük hasarlar oluşurken, yüksek hızlı silah yaralanmalarında yaygın hasar görülür. Düşük hızlı yaralanmalarda primer rekonstrüksiyon yeterliyken yüksek hızlı yaralanmalarda suprapubik diversiyon ve geç dönem onarım gerekebilmektedir. Erken debridman ile onarım geç döneme oranla daha kolaydır. Geç dönemde onarımda dokuların tanınması güçleşmektedir bu nedenle komplikasyonlara daha açık hale gelmektedir (35,36).

Künt Perineal Travma: Bir çok künt perineal travmada özellikle ata biner pozisyonda düşmelerde, üretra simfizis pubis altına sıkışarak hasar görebilir. Kuvvetin şiddeti yaralanma derecesini gösterir. Üretrada kısmi yaralanma veya tam kopma olabilir. Buck fasyasında yırtılma olursa dokular arasına sızan kan ve idrar colles fasyası ile sınırlı perineal ve skrotal alanda hematomla sonuçlanır. Buck fasyası sağlam ise peniste sınırlı ödem ve morarmış görünüm olur (35,36).

4. TANI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalar çoğunlukla idrar yaparken zorlanma, zayıf işeme, idrar torbasını tam boşaltamama gibi tıkalı işeme şikayetleri ile başvurumaktadırlar. Bunların yanısıra üretra darlığına bağlı gelişen tekrarlayan İYE, hematüri, epididimorşit, prostatit ve mesane taşıyla gelen hasta sayısı da oldukça fazladır. Fizik muayenede fazla bulgu olmamakla birlikte fibrozisin yoğun olduğu hastalarda anterior üretrada fibrotik doku palpasyonla tespit edilebilmektedir. Bu şikayetlerle başvuran fizik muayenesi yapılan ve üretra darlığından şüphe edilen hastalarda tanısız tetkik olarak idrar analizi ve üroflowmetri ile başlamak gerekmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu varlığı veya yokluğu bize sonraki süreçte yapılacak tetkikler için de bilgi verir ve yol gösterir. Üroflowmetride hastanın tıkalı tipte, düşük akımda ve uzun sürede idrar yaptığı görülecektir. Sonraki basamakta retrograd üretrografi ve voiding sistoüretrografi yapılır (Şekil 2). Bu tetkikler ile darlığın yeri, uzunluğu ve ciddiyeti değerlendirilir. Tipik olarak darlık olan kısımda üretral lümenin daralmış olduğu ve darlığın proksimalinin genişlemiş olduğu gözlenir. Eğer bu iki tetkikle hala üretra darlığı hakkında fikir sahibi olunamadıysa hastaya üretroskopi yapıp darlığın bulunduğu yer ve ciddiyeti hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olunur. Penil yüzeyel ultrasonografi fibrozisin boyutu, yerleşimi ve ciddiyeti açısından preoperatif olarak bilgiler verebilmektedir ancak rutin kullanımda yeri yoktur (44,45).

Darlığın stabil kalması amacıyla 6-12 hafta öncesinden hastaya takılacak bir suprapubik kateter cerrahi girişimin başarısını artırır. Hastaya cerrahi öncesi altı hafta üretral kateter takılmamış olması ve kendisinin de kataterizasyon uygulamamış olması gerekmektedir. Bu da üretranın stabil olmasını dolayısıyla darlığın da stabil olmasını sağlamaktadır (31).



Şekil 2: Retrograd Üretrografi

5. TEDAVİ

A. Üretral Dilatasyon

Üretral dilatasyon üretra darlığının tedavisinde kullanılan en eski ve basit yöntemdir. Burada dilatasyon yaparak elde edilmesi gereken temel kazanım spongiofibrozun artmadan uzayarak incelmesidir (29). Üretral dilatasyonun birçok uygulama metodu bulunmaktadır. Kendi kendine kateterle dilatasyon, balon, filiform bunlardan bir kaçıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda üretral dilatasyon ve Optik İnternal Üretrotomi (OIÜ) arasında komplikasyon ve tekrarlama oranları bakımından fark gözlenmemiştir (46,47).

B. Endoskopik Yaklaşım

I. Optik İnternal Üretrotomi

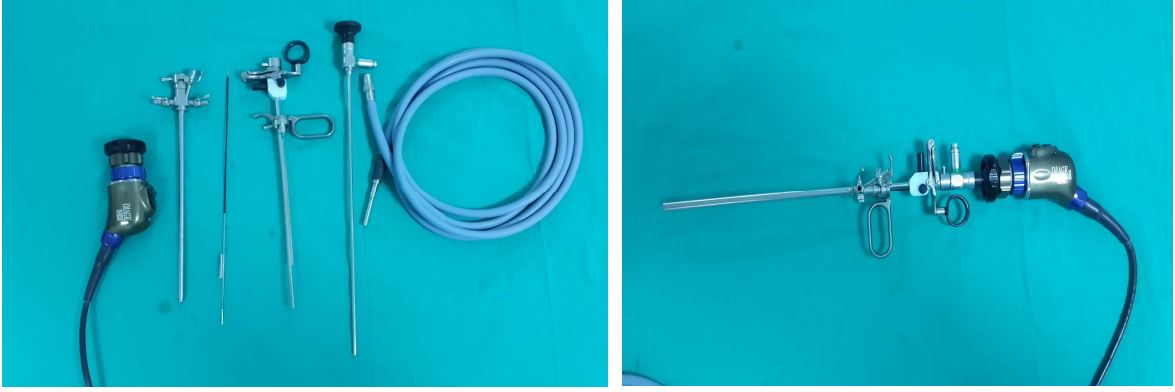
OİÜ işlemi, üretradaki herhangi bir darlığın direkt görüş altında transüretral yoldan soğuk bıçakla kesilmesidir (Resim 1). İyileşme sonrası daha fazla kalibrede bir lümenle daha yüksek debili bir akımın oluşması temel amaçtır (29). OİÜ çoğunlukla tek insizyon olacak şekilde saat 12 hizasından yapılmaktadır. Ancak bu lokalizasyon korpus spongiozumla yakın komşulukta ve en ince kesim olan saat 10 ile saat 2 arasına denk geldiği için günümüzde sorgulanmaktadır. Bu bölgede yapılan insizyon korpus kavernoza ulaşmayabilir ancak derin kesi yapılırsa intrakrural boşluğa girilebilir. Kesi ile korpus kavernoza girilirse lokal kavernoza venooklüzif disfonksiyona bağlı olarak erektil disfonksiyon da gelişebilmektedir. Mekanizma olarak da bu bölgedeki insizyonun, korpus kavernoza ve korpus spongiozum arasında fistül oluşturabileceği düşünülmektedir (29,48). OİÜ, birçok

komplikasyona da sebep olabilen ve yarar zarar oranlarının iyice değerlendirilmesi tartışılması gereken bir ameliyattır. Geniş hasta serili birçok çalışma sonuçlarına göre internal üretrotominin %8-80 arasında değişen başarı oranları bulunmaktadır. Tabiki burada başarının ne olarak belirlendiğinin objektif bir parametre ile değerlendirilmesi gerekmektedir (49-52).

OİÜ ile tedavi sonrası ÜD rekürrensini belirlemede darlığın yeri, uzunluğu, tekrarlayan OİÜ'lerin varlığı, işlem sonrası takılan üretral kateterin varlığı, rekürrense kadar geçen süre, işlem sonrası düzenli aralıklarla temiz aralıklı kateterizasyonun yapılması sınıflamaları yapılmaktadır. Darlık segmentinin <2 cm, 2-4 cm ve >4 cm olarak sınıflandırıldığı bir çalışmada 12 yıllık rekürrens oranları sırasıyla %40, %50 ve %80 olarak bulunmuştur (46). Aynı çalışmada her 1 cm darlık artışında rekürrens riskinin 1,22 olarak arttığı tespit edilmiştir. İşlem sonrası ilk altı ay rekürrens riskinin en yüksek seviyede olduğu zaman dilimi olarak bulunmuştur (46). Farklı lokalizasyon darlıkları olarak bulböz, penil ve membranöz üretra darlıkların değerlendirildikleri bir çalışmada rekürrens oranlarının sırasıyla %58, %84 ve %89 olarak bulunmuştur (53). Tekrarlayan internal üretrotomiye ihtiyaç duyulmasının prognoz açısından kötü bir gösterge olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda 2 yıllık bir zaman diliminde ikinci OİÜ sonrası darlık olmama oranları %30-50 arasında, 4 yılda bu oranların %0-40 arasında olduğu bulunmuş ve eğer üçüncü internal üretrotomi yapılmışsa işlemi takiben 2 yıllık süreçte bu oranın %0 olduğu tespit edilmiştir (48, 49, 52, 53). Genel olarak üretral darlıklarda OİÜ'nün en başarılı olduğu hasta grupları bulböz üretrada yer alan, 1,5 cm'den küçük ve spongiofibrozisin eşlik etmediği hastalar olarak belirlenmiştir (48,53,54).

OİÜ'lerin en yaygın görülen komplikasyonları arasında rekürrens, üretral hemoraji, perineal hematoma, işlem esnasında verilen sıvının veya idrarın perispongiozal dokulara sızması bulunmaktadır (55). Genel komplikasyon oranı %6,5 olarak belirtilmiştir. Komplikasyonların görülme oranları erektil disfonksiyon %5, üriner inkontinans %4, ekstremitasyon %3, hematüri %2, üriner sistem enfeksiyonu %2, epididimit %0,5, üriner retansiyon %0,4 ve skrotal apse %0,3 olarak bulunmuştur (56).

Lazer üretrotomide üretroskop içinden geçirilen prob ile skar dokusu kesilerek normal üretraya ulaşılır. Nd:YAG, Ho:YAG, argon ve excimer lazer kullanılabilir. Kısa ve basit darlıklarda başarılı sonuçlar alınabilir (57). Hemostazla birlikte temiz kesi sağlayabilir. Ancak Mungadi ve ark.(58) anterior üretra darlıklarında yüksek maliyetli lazer üretrotominin günümüzde konvansiyonel üretrotomiye hiçbir klinik avantajı olmadığını bildirmişlerdir.



Resim 1: Optik internal üretrotomi ekipmanı

II. Stent Yerleştirme

Üretral stentler bulböz üretraya, eksternal sfinkterin 5 mm distaline yerleştirilirler. Penil üretra hareketli olduğundan stent yerleştirmek için uygun bir yer değildir. Milroy ve Allen (58) üretral stent yerleştirdikleri 50 hastanın 5 yıllık takibinde hastaların %84'ünde lümenin açık olduğunu bildirmişlerdir. Stentlerin perineal ağrı, inkontinans, yer değiştirme, yerinden çıkma, enkrustasyon, rekürren İYE, hematüri gibi komplikasyonları bulunmaktadır (58).

C. Açık Cerrahi Yaklaşım

Üretral darlık tedavisinde, farklı vakalar için birçok yaklaşım tipi bulunmaktadır. Yaklaşım tipinin seçimine üretral darlığın lokalizasyonuna, uzunluğuna, sayısına, etyolojisine, sfinktere yakınlığına, fistül ve divertikül gibi komplikasyonların eşlik edip etmemesine göre karar verilir. Her zaman tek seansta başarı sağlanamayabilir ve birkaç seansa ihtiyaç duyulabilir. Onarım için prosedürler kombine edilebilir (35).

Uzun dönem değerlendirilmesinde üretroplastilerdeki başarı oranı %85-90 gibi yüksek bir orandayken, endoskopik yöntemlerin %20-30 arasında değişen başarı oranları mevcut. Üretroplastiler üretral darlık tedavisinde halen altın standart tedavi olarak kabul edilen tedavi seçeneğidir (59,60). Ancak ilk basamak tedavi olarak çoğunlukla endoskopik yöntem seçilmektedir.

Birçok üretroplasti yöntemi mevcuttur. En yaygın kullanılan yöntemler primer eksizyon ve uç uca anastomoz, onlay greftleme ve fleplerin kullanımıdır. Bu yöntemlerin birbirine üstünlüğü konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (61,62).

I. Uç Uca Anastomoz Üretroplastisi

ÜD onarımında en başarılı tekniklerdendir. Bulböz ve membranöz üretral striktürlerin tedavisinde kullanılır. Striktür çepeçevre, mümkünse darlığın her iki ucunu 1'er cm aşan eksizyonla, mevcut spongiyofibrozis ile birlikte çıkartılır, geriye kalan sağlıklı uçlar spatule edilir, biribiri üzerine getirilir ve anastomoz yapılır. Genel olarak bulböz üretradaki 4-5 cm'ye kadar olan darlıklarda en yaygın kullanılan teknik striktür eksizyonu ve uç uca anastomoz yapılmasıdır. Geçmiş zamanda primer eksizyon ve anastomozun 1.5-2 cm'ye kadar olan darlıklarda uygun olabileceği düşünülmüşse de, günümüzde anatominin daha iyi anlaşılması ile daha uzun darlık segmentlerinde de başarılı bir şekilde uygulanacağı kabul edilmektedir. Uzun mesafeli komplet üretra darlıklarında iki ucu gergin olmadan uç uca dikmek için iki işlem yapılabilir. Birincisi korpus kavernozumun iki cisminin birleştiği yerden iki kavernöz doku birbirinden dikkatli ve keskin disseksiyon ile ayrılarak mesafe kazanılır. Bu yöntem yeterli olmazsa ikinci yöntem olan inferior parsiyel pubektomi yapılabilir, bu işlem oldukça etkili olur. Pubis alt orta kenarından 1,5 cm eninde 1,5-2 cm derinliğinde kemik dokusunun çıkarılması yeterlidir. Bu şekilde yaklaşık 8 cm mesafe kazanılabilir. Bulböz üretra darlıklarında anastomotik üretroplastinin başarısı üç büyük çalışmada %91-95 olarak bildirilmiştir (63-65). Bu sonuçların komplike olmayan darlıklar için olduğu gözardı edilmemelidir.

II. Yerine Koyma Üretroplastisi

Uç uca anastomoz üretroplastinin mümkün olmadığı durumlarda doku transferi ile yerine koyma üretroplastisi uygulanır. Bütün teknikler tekrarlayan darlıkları gidermek için geliştirilmiştir. Yerine koyma üretroplastisi uygulanan 73 vakalık bir çalışmada 4 yıl boyunca her yıl %5'lik bir yıpranma ve 10 yıl sonra %60'lık bir başarı elde edilmiştir (66). Bu çalışmada farklı doku örnekleri ile değişik yerine koyma teknikleri kullanılmıştır. Bu sonuçlar başarısızlığın genellikle ilk 1 yıl içerisinde meydana geldiğini göstermektedir. Bu durum darlığın tekrarlama oranının düşük olduğu anastomotik onarımlarla keskin bir tezat oluşturur. Tüm bunlar bize ideal bir yerine koyma üretroplastisi tekniğinin olmadığını göstermektedir (66). Ayrıca yama greflerin tüp greflerden daha başarılı olduğu ve çepeçevre onarımın nadiren uygun olduğu gösterilmiştir (67).

Greft üretroplastiler genellikle 2 cm'den daha uzun segmentlerdeki üretral darlık tedavisinde anastomozun oluşturacağı gerginliğin olmaması maksadıyla kullanılmaktadır.

Greft materyali olarak birçok doku kullanılmıştır. Bunlar arasında oral mukoza (bukkal veya dil), prepsiyum derisi, mesane mukozası ve rektal mukoza yer almaktadır. Oral mukoza greftleri elde edilme kolaylığı, kıl folikülü barındırmaması, düşük morbidite oranları, dayanıklılığı ve mükemmel başarı oranları bakımından en çok tercih edilen greftlerdir (68-70).

Onlay augmentasyon prosedürleri üç farklı yaklaşımla yapılabilir. Bunlar ventral, dorsal ve lateral yaklaşımlardır. Günümüzde uzun bulböz üretral darlıkların onarımında en güvenilir tekniğin bukkal greft ile yama augmentasyon olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda dorsal striktürotomi ve yama ile ventral striktürotomi ve yama uygulamaları benzer şekilde popülerize olmuştur. Ventral yamanın avantajı daha kolay yaklaşım ve üretranın daha az mobilize edilmesiyle, striktürotominin daha vasküler ve kalın yerden yapılması ve dolayısıyla daha fazla kanama riski ve greftin daha az güvenli şekilde yerleştirilmesi başlıca dezavantajlarıdır. Dorsal striktürotomi ve yama tekniğinde ise greft tunika albugineaya daha sağlam şekilde yerleştirilmekte ve üretra insizyonu en ince ve daha az vasküler bir noktadan yapılmaktadır. Teknik açıdan daha zor olmakla birlikte dorsal yaklaşım öncelikli olarak tercih edilmekte ve daha iyi sonuç verdiği düşünülmektedir (63-65).

Membranöz üretra darlıkları genellikle eksternal travma sonucu oluşur ve onarımda sorunlar yaratır. Çoğu perineal yaklaşımla uygulanan üretral rüptür defektinin eksizyonu ve bulböz üretranın doğrudan prostatik üretraya anastomozuyla düzeltilebilir (34).

6. ÇALIŞMADA KULLANILAN ETKEN MADDELER

A. Bevacizumab

Bevacizumab, VEGF molekülünü hedef alan monoklonal bir antikordur. Vasküler endotelial büyüme faktörü ailesi yara iyileşmesinde angiogenezis basamağında etkili en önemli sitokinlerden biridir. Yara içine enflamatuvar hücrelerin, fibroblast migrasyonu ve fibroblast büyüme faktörü gibi sitokinlerin salınımına izin veren anjiyogenezis, yara iyileşmesi sürecinin kritik bir basamağıdır (71,72).

Anjiogenezinin Anti-VEGF ajanlarla inhibe edilmesi fibroblast migrasyonu ve proliferasyonunu azaltacak ve böylece yara iyileşmesini azaltacaktır. Fibroblast proliferasyonunun azalması yara yerinde skar dokusu oluşumunu azaltacaktır. Bevacizumab, Amerikan Besin ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından metastatik kolorektal kanser olgularında kullanım onayı verilen

ilk antianjiyogenik ajan olup VEGF-A'ya karşı geliştirilmiş rekombinant humanize monoklonal antikordur (73).

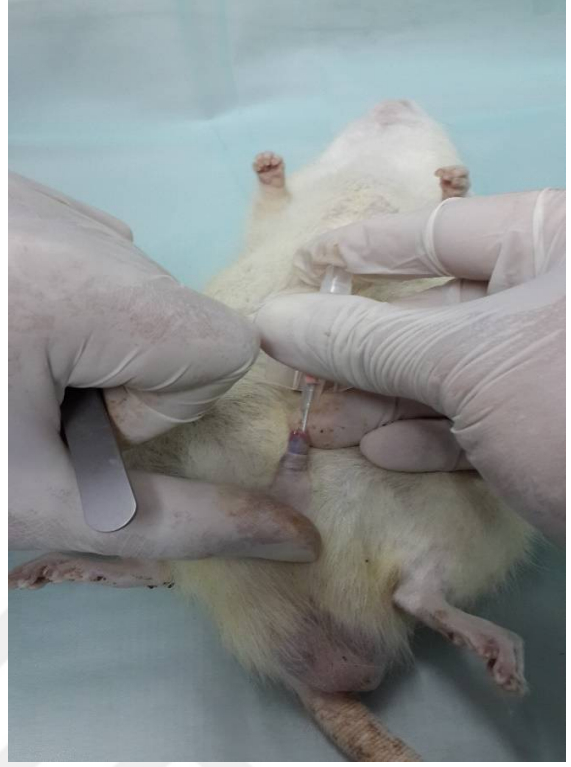
GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 12.08.2014 tarihli ve 64583101/2014/085 protokol no'lu onayı ile yapılmıştır. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deneylerde kullanılan ratlar Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi deney hayvanları barınağından temin edildi. Çalışmada kullanılan tüm ratlar 24 ± 2 °C oda sıcaklığında ve %50-60 nem oranında saklandı. Hayvanlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslendiler. Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr arasında olan toplam 20 adet erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Histopatolojik değerlendirme ise Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Üretral Travma Modeli; Çalışmanın yapılacağı gün, tüm ratlar araştırma laboratuvarında tartıldılar. Ratlara intraperitoneal olarak 60 mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 10 mg/kg Xylazine Hidroklorid (Rompun; Bayer, İstanbul) verilerek anestezi sağlandı. Ratlara anestezi uygulandıktan sonra eksternal üretral meatusun yaklaşık 1 cm proksimalinden başlayarak, ucu hafif eğriltilmiş 20 Gauge (G) branül ile üretranın ventral yüzeyine, işlem boyunca branül ve parmak arasına alınan üretral dokunun hasarlandığı hissedilerek insizyon uygulandı. İşlem sonrası eksternal üretral meatustan kan geldiği görülerek not edildi ve bu haliyle üretral travma olduğu düşünüldü. Ratlar kontrol grubu ve ilaç verilen grup olarak ikiye ayrıldı. Kontrol grubuna sadece %0.09 NaCl ve ilaç grubuna da %0.09 NaCl ile seyreltilmiş bevacizumab i.ü uygulandı. 28. gün bütün ratlar ketamin hidroklorür ve xylazin hidroklorid anestezisi altında sakrifiye edildi. Tüm ratlara penektomi yapıldı. Doku örnekleri histopatolojik olarak incelenmek üzere % 10'luk tamponlu nötral formaldehit solüsyonlu kaplara konularak fikse edildi (Resim 2-5).



Resim 2: Üretraya 20 G branül yerleştirilmesi



Resim 3: Üretral hasar oluşturulması



Resim 4: Üretral hasar sonrası meada kan



Resim 5: Penektomi materyalleri

1. DENEY GRUPLARI

Ratlar 10 adet kontrol grubu ve 10 adet ilaç uygulanan grup olarak ikiye ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol): Eksternal üretral meatusun yaklaşık 1 cm proksimalinden başlayarak, ucu hafif eğriltilmiş 20 G branül ile üretranın ventral yüzeyine, işlem boyunca branül ve parmak arasına alınan üretral dokunun hasarlandığı hissedilerek insizyon uygulandı. İşlem sonrası meatustan kan geldiği görülerek not edildi ve bu haliyle üretral travma oluştuğu düşünüldü. Üretral hasar sonrası beş gün boyunca her gün aynı saatte 24 G branül kılıfı yardımıyla 1 ml hacimde i.ü yolla %0.09 NaCl irrigasyonu yapıldı. Çalışmanın beşinci günü 1 rat exitus oldu. Diğer ratlar 28. gün sakrifiye edildi. Histopatolojik inceleme için penektomileri yapıldı.

Grup 2 (ilaç; 5 mg/gün/i.ü irrigasyon): Eksternal üretral meatusun yaklaşık 1 cm proksimalinden başlayarak, ucu hafif eğriltilmiş 20 G branül ile üretranın ventral yüzeyine, işlem boyunca branül ve parmak arasına alınan üretral dokunun hasarlandığı hissedilerek insizyon uygulandı. İşlem sonrası meatustan kan geldiği görülerek not edildi ve bu haliyle üretral travma oluştuğu düşünüldü. Üretral hasar sonrası beş gün boyunca her gün aynı saatte 24 G branül yardımıyla üretradan toplam 1 ml hacimde %0.09 serum fizyolojik ile seyreltilmiş 5 mg bevacizumab i.ü yolla verildi. Ratlar 28. gün sakrifiye edilip histopatolojik inceleme için penektomileri yapıldı.

2. KULLANILAN İLAÇLAR

Çalışmada kullanılan ilaçlar listesi: Ketamin Hidroklorür (KETALAR, Eczacıbaşı, Türkiye), Xylazine Hidroklorid (ROMPUN; Bayer, İstanbul); Bevacizumab (AVASTİN; 25 mg/ml, Roche, Basel, İsviçre)

3. HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

Tüm materyalden aynı özellikte hazırlanan doku örnekleri %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda fikse edilip rutin doku takibine alındı. Doku takibi sonrasında hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5 µm'lik kesitler histopatolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (HE) boyası ile ayrıca fibröz doku artışını belirlemek için Masson-Trikrom (MT) boyası ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi. Kesitler ışık mikroskopunda 100X ve 400X büyütmede değerlendirildi.

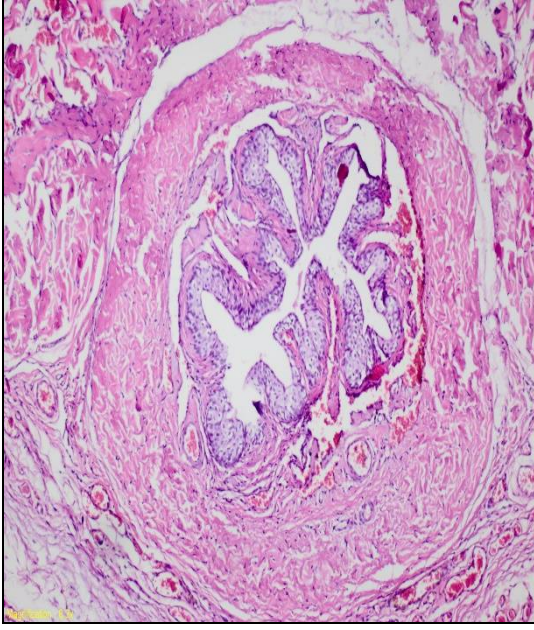
Dokularda ayrıca enflamasyon (nötrofil, mononükleer hücre, histiosit), dev hücre varlığı, hemoraji, kalsifikasyon gibi patolojik değişiklikler de araştırıldı. Ancak hiçbir örnekte bu değişiklikler saptanmadı.

4. İSTATİSTİK

İstatistiksel analizin yapılmasında bilgisayar programı olarak “SPSS 16.0 for Windows” (SPSS Inc., Chicago, IL; USA) kullanıldı. Sayısal değişkenler tanımlayıcı istatistiksel median (25.-75. persantil) ve mean skor (ortalama değer) $\pm$ standart sapma şeklinde sunuldu. Histopatolojik verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sırasında, iki grup arasındaki farkın belirlenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mann-Whitney U testi için $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

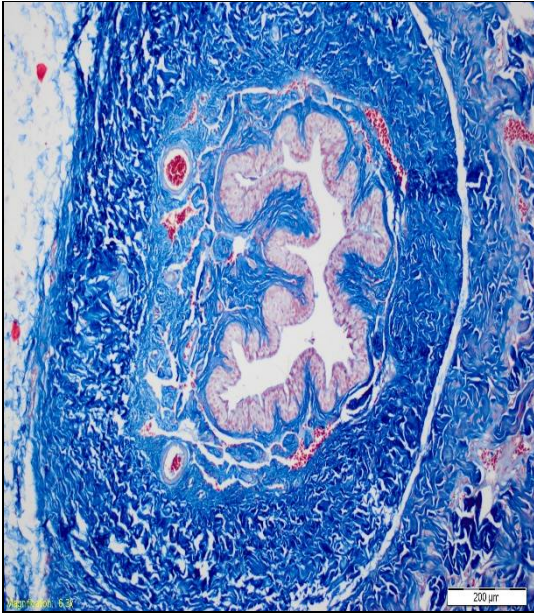
Penektomi materyalleri %10 tamponlanmış formalin solüsyonu içerisinde fikse edildi. Tüm dokular 5 mm aralılarla halka şeklinde kesilerek her rata ait örnek tek kasete alınarak takibe alındı. Takip işleminden sonra parafin bloklara gömüldü, 5 μ m'luk kesitler histopatolojik değerlendirme için HE boyası ile ayrıca fibröz doku artışını belirlemek için MT boyası ile boyandı (Şekil 3-6).



Şekil 3: Hafif dereceli fibrozis (HE, x100)



Şekil 4: Orta derece fibrozis (HE, x100)



Şekil 5: Hafif derece fibrozis (MT, x100)



Şekil 6: Orta derece fibrozis (MT, x100)

Histolojik kesitlerde dokular fibrozis açısından; fibrozis ve boyanma olmaması (-) (skor=0), hafif fibrozis ve boyanma olması (+) (skor=1), orta derecede fibrozis ve boyanma olması (++) (skor=2) ve yoğun fibrozis ve boyanma olması (+++) (skor=3) şeklinde gruplandırılarak 0-3 olacak şekilde değerlendirildi. Tablo II’de iki grubun histopatolojik değerlendirilme sonuçları gösterilmiştir.

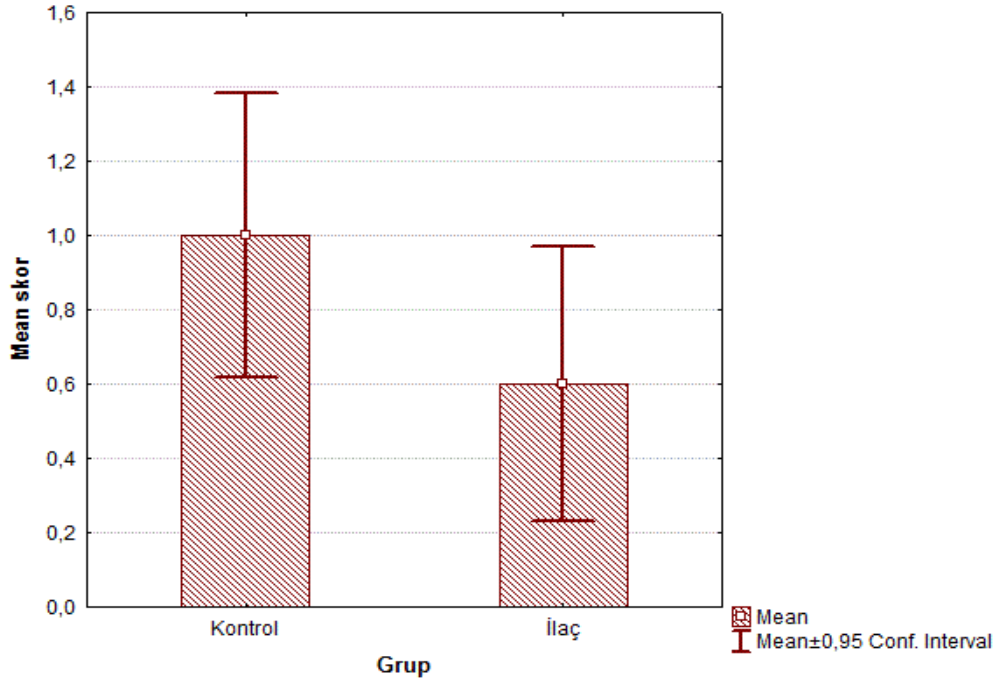
Tablo II: Grupların histopatolojik değerlendirilme sonuçları

Rat numaraları	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Kontrol Grubu	+	+	-	+	+	+	+	++	+	
Rat numaraları	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tedavi grubu	+	-	+	-	+	-	-	+	+	+

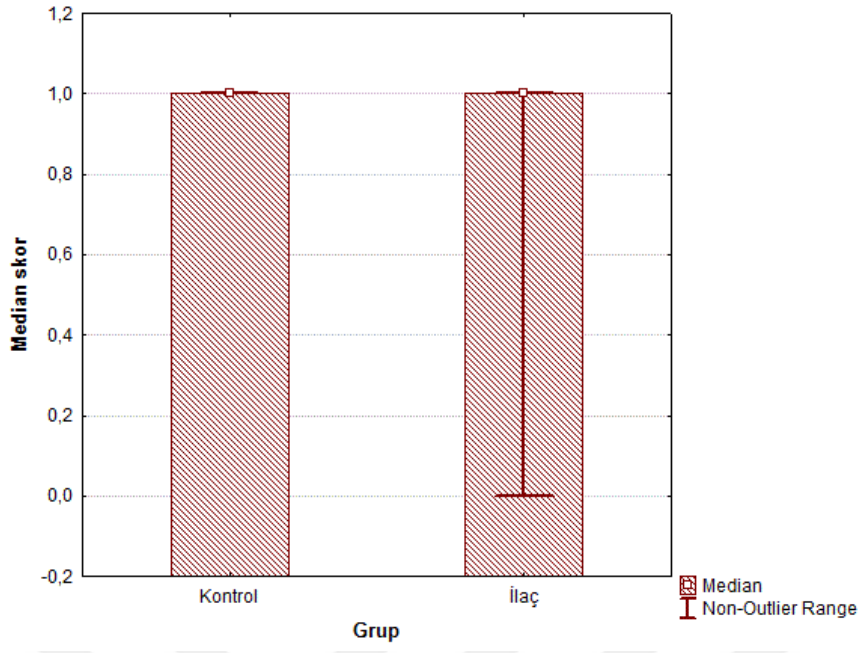
Kontrol grubunda, kesitlerin histopatolojik incelemesinde, bir üretra dokusu haricinde diğer sekiz kesitte hafif ve orta derece fibrozis saptandı. Her iki gruptaki kesitlerin hiçbirisinde şiddetli fibrozis saptanmadı. Dokularda enflamasyon, dev hücre varlığı, hemoraji ve kalsifikasyon gibi patolojik değişiklikler açısından da bakıldı ancak hiçbir örnekte bu değişiklikler saptanmadı. Histopatolojik değerlendirmeye elde edilen fibrozis skorları incelendiğinde 0 ile 2 arasında değişen değerler elde edildi. Üretral dokunun HE ve MT boya incelenmesi ile elde edilen skorların median (ortanca) değerleri; Grup 1’de 1, Grup 2’de 1 olarak saptandı. Mean (ortalama) ve standart sapma değerleri; Kontrol grubunda $1 \pm 0,50$, 5 mg/gün/i.ü tedavi grubunda $0,6 \pm 0,52$ olarak saptandı. En yüksek ortalama değer kontrol grubunda, en düşük ortalama değer ise tedavi grubunda elde edildi. İki grup karşılaştırıldığında, tedavi grubunda fibroziste azalma saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo III) (Şekil 7-8).

Tablo III: Doku kesitlerinin gruplara göre fibrozis açısından histopatolojik sonuçları

Fibrozis	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (Tedavi grubu) (İlaç:5 mg/gün/i.ü)	P değeri
Mean skor	1	0,6	0.211
±standart sapma	±0,50	±0,52	
Median skor	1	1	
(25.-75.persantil)	(1-1)	(0-1)	



Şekil 7: Grupların fibrozis açısından histopatolojik mean (ortalama) skor ± standart sapma değerlerinin grafiksel gösterimi



Şekil 8: Grupların fibrozis yönünden histopatolojik median (ortanca) skorlarının grafiksel gösterimi

TARTIŞMA

Üretra darlıklarının tedavi ve takibi hem hasta hem de hekim açısından ürolojinin sorunlu konularından birisidir. Etyolojisinde eksternal travma, üretral kateterizasyon ve iyatrojenik nedenler ön plandadır (74). Ürolojide transüretral endoskopik müdahalelerin artması sonrası bu durum daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak üretra darlığı, etyolojik etkene bağlı üretral mukozanın laserasyonu, buna enfeksiyonun eklenmesi ve son olarak skar dokusunun gelişmesi ile oluşur (75).

ÜD, şiddetli alt üriner sistem semptomları, İYE ve uzun dönemde KBY gibi önemli komplikasyonlara neden olabileceği için mutlaka tedavi edilmesi gerekmektedir. Üretra darlığı tedavisinde değişik tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Bu tedaviler darlığın lokalizasyon, uzunluk ve şekline göre değişmektedir. Hans Sachse (76) tarafından 1974'te tanımlanan OİÜ tekniği üretra darlıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Kısa dönemde başarılı bir şekilde tedavi edilen üretra darlıklarının uzun dönem nüks oranlarının yüksekliği ürolojinin temel sorunlarından birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda internal üretrotomi sonrası nüks oranları %38-75 arasında bildirilmiştir (74,75). Nüks oranlarının yüksekliği, üretra darlığı için yapılan endoskopik ameliyatlara alternatif arayışların nedenini oluşturmaktadır.

Üretra darlığının tedavisinde kullanılan endoskopik yöntemler; ucuz ve kolay uygulanabilir olması, morbidite ve mortalite oranlarının açık cerrahiye kıyasla daha az olması nedeniyle en sık kullanılan yöntemlerdir, ancak rekürrens oranlarının yüksek olması önemli bir sorundur. Bu durum birçok araştırmacıyı nüks oranlarını azaltmak için çeşitli medikal tedavileri araştırmaya yönlendirmiştir. Biz bu çalışmamızda antianjiyogenik bir ajan olan bevacizumab'ın üretral fibrozis gelişimi üzerindeki lokal etkisini araştırdık.

Literatürde birkaç deneysel üretral hasar oluşturma modeli mevcuttur. Transüretral yolla çeşitli aletler (çengelli iğne, branül, OİÜ bıçağı, pediatrik rezektoskop vs.) yardımıyla üretral hasar meydana getirip fibrozis oluşturulması yanı sıra açık cerrahi ile üretra disseke edilip insizyon uygulanarak fibrozis oluşturulması modelleri ön plana çıkmaktadır. Dündar ve ark.(77) ince bir çengeli ratın eksternal measından geçirip üretranın saat 12 hizasından üretral kanama oluşana kadar çizilmesi ile üretral hasar modeli oluşturmuşlardır. Deneysel başka bir çalışmada tavşanlarda üretral hasar modeli oluşturulurken 13 fr pediatrik rezektoskop kullanılmıştır. Bulböz üretraya 10 mm uzunluğunda dairesel bir loop yardımıyla mukozal

ülserasyon oluşana kadar 40 watt gücünde elektrokoagülasyon uygulanmıştır (78). Ratlarda yapılmış olan bir başka üretral hasar oluşturma modelinde; kontrolsüz üretral yaralanmayı engellemek için öncelikle 0,61 mm çapında sonda takılıp penil cilt deglove edilmiş ve penoskrotal alandan 5 mm'lik insizyon uygulanarak üretra disseke edilmiştir. 30 G branül ile saat 3 ve 9 hizalarına Transforming Growth Factor-B1 (TGFB1) enjekte edilmiş, yer işaretlemesi için de kavernoöz cisme 5/0 emilmeyen kısa bir sutur konulmuş ve kateter çıkartılarak cilt 4/0 emilebilen suturla kapatılmıştır (79). Başka bir deneysel çalışmada internal üretrotominin soğuk bıçağı ile intraüretral olarak eksternal meatın yaklaşık 0,4 cm proksimalinden başlayarak, üretranın etrafındaki kasları ve spongiozumu kapsayacak derinlikte, saat 4 ve 8 hizasından 0,5 cm uzunluğunda longitudinal kesi yapılarak üretral hasar modeli oluşturulmuştur (10). Yardımcı ve ark.(80) pediatrik internal üretrotom bıçağı kullanarak saat 6 hizasında, üretranın etrafındaki kasları ve spongioz cismi kapsayacak derinlikte 0,5 cm uzunluğunda longitudinal kesi yapmışlardır. Diğer bir üretral hasar modelinde; penil cilt penil sulkus hattından çepeçevre insize edilip disseke edilerek penis köküne doğru deglove edilmiş ve üretra eksternal meatusdan yaklaşık 15 mm proksimalde saat 3 ten 9 hizasına doğru anteriordan insize edilmesi sonrasında saat 6 hizasından 7/0 vicrylle tek sütür atılarak hasar modeli oluşturulmuştur (81). Uyeturk ve ark.(86) tavşan üretral hasar modelinde 13 fr pediatrik rezektoskopu kullanarak anterior üretrada eksternal üretral meatusun 10 mm proksimalinde saat 5 ve 7 hizalarında 2-3 mm'lik alana rezeksiyon yapmışlar, rezeksiyon periüretral alana idrar sızıntısı olacak kadar derinleştirilmiştir. Ayyıldız ve ark.(82) ratlarda üretral hasar sonrası intraüretral bal uygulamasının histopatolojik etkileri çalışmasında, üretral meatın yaklaşık 0,5 cm proksimalinden başlayarak kanca şekline getirilmiş 29 G branül ile üretranın ventral yüzeyine kesi uygulamıştır. Bu çalışmamızda kullandığımız model Ayyıldız ve ark.(82) nın uygulamış oldukları üretral hasar modelidir. Tarif edilen şekilde üretra meatın yaklaşık 1 cm proksimalinden başlanarak ucu hafif eğritilmiş 20 G branül ile ventral yüzden parmak arasında sıkıştırılarak çizildi, üretral meada kan görülmesi üretral hasar meydana geldiğinin kanıtı olarak düşünüldü. Kontrol grubunda, histopatolojik incelemede bir üretra örneği haricinde diğer sekiz kesitte hafif ve orta derece fibrozis saptandı. Bu bize, uygulamış olduğumuz yöntemle üretral hasarın meydana geldiğini göstermektedir.

Üretral fibrozis ve nihayetinde striktür gelişimini medikal tedavi ile önleme konusunda yapılmış birçok çalışma bulunmasına rağmen, standart tedavi olarak kullanılan bir ilaç

bulunmamaktadır. Aşağıda geniş bir şekilde anlatılacak olan halofuginon, mitomisin c, kalsiyum kanal blokerleri, bal, kollajenaz, steroid gibi ajan uygulamaları üretral fibrozisi önlemek için deneysel olarak kullanılmıştır. Literatür incelendiğinde bazı ajanların fibrozisi azalttığı bazılarının da değıştirmedeği ve bu ajanların çoğunun deneysel aşamada kaldığı görülmüştür. Yapılan hayvan deneylerinde bevacizumab'ın lokal uygulananında fibrozisi azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Üretral fibrozisi de azaltması durumunda, üretral striktürü önlemek için kullanılabilecek potansiyel bir ajan olma şansı yakalayabilecektir.

Bir rat modeli üzerinde yapılan invivo ve invitro çalışmada, üretral striktür tedavisi için tip 1 kollajen sentez inhibitörü halofuginon hem oral hem de intraüretral yoldan uygulanmış ve halofuginonun kollajen α gen ekspresyonunu önemli derecede azalttığı böylece striktür oluşumunu ve rekürrensi önlediği gösterilmiştir (83).

Ayyıldız ve ark.(10) ratlar üzerinde oluşturdukları üretral hasar modelinde ratlara farklı dozlarda (2 mg/lt, 10 mg/lt) mitomisin c'yi 20 G branülle 5 dk boyunca intraüretral uygulamışlar ve kontrol grubuna göre tedavi grubunda hemosiderin yüklü makrofaj, mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibroziste istatistiksel olarak anlamlı derece fark saptamışlardır. Yüksek dozlarda toksik olan mitomisinin düşük dozlarda kullanılarak internal üretrotomiyle kombine olarak kullanılabilecek potansiyel bir ajan olduğunu bildirmişlerdir. Mitomisinin fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek skar formasyonunu önlediği üroloji dışında diğer alanlarda yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir.

OİÜ sonrası intraüretral mitomisin c uygulamasının anterior üretral darlık rekürrensi üzerine etkisini araştıran 151 olguluk randomize kontrollü çalışmada; 78 hastaya OİÜ sonrası submukozal %0.1'lik mitomisin c, 73 hastaya sadece OİÜ yapılmış ve 18 ay takip edilmiştir. 18. Ay sonunda RGÜ ve seçilmiş olgularda yapılan fleksible üretroskopi sonucunda mitomisinin üretral darlık nüksünü önlemede son derece etkili olduğu görülmüş ve OİÜ sonrası uygulanan mitomisin c'nin darlık nüksünü önlemede yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (84).

Kalsiyum kanal blokerleri geniş fizyolojik ve farmakolojik etkilere sahiptir. Yara iyileşmesinde trombosit agregasyonu ve aktivasyonu, polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini ve fibroplast cevabını inhibe ederler. Dündar ve ark.(77) bir kalsiyum kanal blokeri olan diltiazemi 5 gün boyunca farklı gruplarda üretral ve intraperitoneal (sistemik) uygulayıp 21. günde üretrektomi yapmışlar ve kronik enflamasyonu lenfosit oranıyla, fibrozisi konnektif doku kalınlığını mikroskop altında ölçerek değerlendirmişlerdir.

Diltiazemin hem lokal hem de sistemik olarak uygulanan gruplarda fibrozisi önlemede bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca tedavi grubunda enflamasyonun azaldığı tespit edilmiş ancak istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Başka bir deneysel çalışmada kalsiyum kanal blokeri olan verapamil farklı dozlarda intraüretral ve sistemik olarak denenmiştir. Verapamilin tek başına lokal olarak yüksek dozda veya sistemik uygulamayla kombine edilmesi halinde yara iyileşmesi sürecinde oluşan fibrozisi belirgin derecede azaltılabileceği öne sürülmüş, ancak sonuç olarak verapamilin enflamasyonu azaltıcı etkisinin olabileceği ama bu etkisinin belirgin olmadığı kanaatine varılmıştır (81).

Bal, yüzyıllardır yara iyileşmesi tedavisinde kullanılmaktadır. Bu mucizevi doğal maddenin antienflamatuar, antibakteriyel, ozmotik ve immün stimulan etkileri ile yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. Üretral hasar modeli sonrası intraüretral uygulanan balın istatistiksel olarak anlamlı derecede fibrozisi ve enflamasyonu azalttığı izlenmiştir (82).

Klostridyum Histolitikum Kollajenaz (KHK) Dupuytren kontraktürü ve Peyronie hastalığı için intralezyonal uygulama için FDA onayı almış bir ilaçtır. Spesifik bir matriks metalloproteinaz olan KHK Peyronie plağı içinde yer alan interstisyel kollajen tip I ve III parçalanmasını sağlar. Hem akut hem de kronik fazda kullanılabilmektedir (85). Sangkum ve ark.(79) TGFB1 enjekte edilerek elde ettikleri üretral fibrozis modelinde farklı dozlarda intraüretral KHK uygulamışlar ve 4 hafta sonra ürektomi yapılarak fibrozis ile tip 1 ve tip 3 kollajen oranına bakmışlar, ilaç verilen gruplarda fibrozis ve kollajen tip 1 ile tip 3 te anlamlı derecede azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Diğer bir çalışmada internal ürektomi sonrası verilen Triamsolon'un (kollajenazı arttırarak kollajen birikimini ve kontraktür gelişimini önleyen bir steroid) deney grubunda nüks ve komplikasyonların daha az olduğu bulunmasına rağmen istatistiksel olarak fark sadece darlığın tekrarlama süresinin uzamasında bulunmuştur (9).

Yukarıda anlatıldığı üzere pek çok ilaç kullanımı klinik etkinlik için yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle yeni arayışlar içine girilmiştir. Bevacizumab, VEGF-A molekülünü hedef alan bir ilaçtır. VEGF ailesi yara iyileşmesinde angiogenesis basamağında etkili en önemli sitokinlerden biridir. Yara içine enflamatuar hücrelerin, fibroblast migrasyonu ve fibroblast büyüme faktörü gibi sitokinlerin salınımına izin veren angiogenesis, yara iyileşmesi sürecinin kritik bir basamağıdır (71,72). Angiogenesisin Anti-VEGF ajanlarla inhibe edilmesi fibroblast migrasyonu ve proliferasyonunu belli ölçüde engelleyerek yara

iyileşme reaksiyonunun şiddetini azaltacaktır. Fibroblast proliferasyonunun azalması yara yerinde skar dokusu oluşumunu önleyecektir. Bevacizumab, FDA tarafından metastatik kolorektal kanser olgularında kullanım onayı verilen ilk antianjiyogenik ajan olup VEGF-A'ya karşı geliştirilmiş rekombinant humanize monoklonal antikordur (73).

Deneysel hayvan çalışmamızda intraüretal yolla bevacizumab uygulandı. Literatürde bevacizumab'ın fibrozis gelişimini önlemesi konusunda yapılmış az sayıda deneysel çalışma mevcuttur. Üretral striktürle ilgili yapılmış tek bir çalışma olup, Uyeturk ve ark.(86)'nın tavşan modelinde mitomisin, bevacizumab ve florourasil'in fibrozis üzerindeki etkisi adlı karşılaştırmalı olarak yapmış oldukları çalışmadır. Literatürde bevacizumabın doku fibrozisi üzerine etkisini diğer organlarda araştıran çalışmalar ağırlık kazanmaktadır.

Karatay ve ark.(12) bevacizumab'ın ratlarda laminektomi sonrası gelişen epidural spinal fibrozis üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Ratlar kontrol ve bevacizumab verilen grup olarak ikiye ayrılmış, üç seviyede laminektomi yapılmıştır. Kontrol grubuna sadece laminektomi yapılmış, bevacizumab kullanılan gruba ise pamuğa emdirilmiş 2,5 mg/kg bevacizumab %0,09 NaCl ile 1:10 sulandırılarak cerrahi alanda dura üzerine topikal olarak 5 dk süre ile uygulanmıştır. Ratlar üç hafta sonra kurban edilerek histopatolojik olarak incelenmiş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bevacizumab kullanılan grupta epidural fibrozisin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görülmüştür.

Ozkan ve ark.(87) hayvan modelinde bevacizumab ve florourasil' in laminektomi sonrası ayrı ayrı ve kombine olarak uygulamasını fibrozis açısından araştırmışlardır. Bevacizumab uygulanan grupta anlamlı derecede fibrozisin azaldığı, florourasil grubunda fibrozisin azaldığı ancak istatistiksel anlam teşkil etmediği, kombine uygulamada fibrozisin yalnız bevacizumab grubuna oranla daha fazla azaldığı tespit edilmiştir.

Çeşitli nedenlerle meydana gelebilen peritoneal fibrozis üzerinde bevacizumab'ın etkinliğini araştıran bir rat modeli çalışmasında bevacizumab'ın fibrozisi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (88).

Glokomun cerrahi tedavisinde en sık uygulanan yöntem bir filtrasyon cerrahisi olan trabekülektomidir. Trabekülektomi cerrahisinde başarısızlığın en yaygın sebebi, progresif fibroblast proliferasyonuna bağlı olarak konjonktiva ve episklerada fibrozis gelişmesi ve filtrasyon blebi sahasında kollajen birikimidir. Bu başarısızlığı azaltmak için glokomun cerrahi tedavisinde antifibrotik ajanların kullanımı genel kabul görmüştür. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada trabekülektomi ameliyatı sonrası yara iyileşmesi üzerine lokal

bevacizumab'ın etkisi araştırılmış, postoperatif 15. günde, göz içi basınç değerleri ve bleb vaskülarizasyonu bevacizumab grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. 30. günde enükleasyon yapılan gruplarda histolojik analizler bevacizumab tedavisi uygulanan gözlerde postoperatif enflamasyon ve fibrozisin daha az olduğu gösterilmiştir (89).

Uyeturk ve ark.(86) tavşan modelinde mitomisin, bevacizumab ve florourasil'in fibrozis üzerindeki etkisini araştırmışlardır. 40 adet tavşanda üretral hasar oluşturularak kontrol ve ilaç grupları olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış, diğer gruplara mitomisin, bevacizumab ve florourasil intraüretral uygulanmıştır. Pamuğa 25 mg/ml bevacizumab emdirilerek lokal uygulama ile 5 dk boyunca uygulanmış, 28 gün sonra tüm tavşanlara ötenazi uygulanıp ürektomi yapılmıştır. Ürektomi materyalleri HE ve MT boyamayla ışık mikroskobu altında kronik enflamasyon ve fibrozis açısından değerlendirilmiştir. Her üç ajanın da kontrol grubuna göre üretral fibrozisi azaltabileceği yönünde görüş bildirmişler ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Ancak etkinlik açısından birbirleriyle olan karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda üretral hasar modelimizi oluşturduktan sonra beş gün üst üste 24 G branül kılıfı yardımıyla kontrol grubuna 1cc/i.ü irrigasyon salın ve ilaç grubuna 5 mg/1ml/i.ü irrigasyon bevacizumab uygulaması yapıldı. Literatürde incelediğimiz çalışmalarda kronik enflamasyon hücrelerin yerleşmesi ve fibrozis gelişmesi açısından 21-28 arası günler bildirildiğinden ratlar anestezi altında 28. günde sakrifiye edilerek penektomilerini yapıldı ve alınan materyal %10 formalin solüsyonuna fikse edildi. Kontrol grubunda, kesitlerin histopatolojik incelemesinde, bir üretra dokusu haricinde diğer sekiz kesitte hafif ve orta derecede fibrozis saptandı. Her iki gruptaki kesitlerin hiçbirisinde şiddetli fibrozis görülmedi. Kontrol grubundaki bir rat'ta fibrozisin gelişmemesi, yeteri derinlikte hasar meydana getiremediğimize bağlandı. Kontrol grubuyla kıyaslandığında bevacizumab verilen grupta fibrozisin azalma eğilimi olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Fibrozisin istatistiksel anlamlı olarak azalmaması optimal doz ayarlamasını yapamadığımızdan kaynaklanmış olabilir. Bu alanda yapılmış çalışma sayısı az olduğu için verilebilecek optimal doz için elimizde yeteri kadar veri olmadığından grup sayısı artırılarak daha yüksek dozların da denenmesinin bevacizumab'ın potansiyel etkisini ortaya çıkarma için gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Üretra darlığının tedavisinde halen en sık kullanılan yöntem optik internal üretrotomi'dir. Kısa dönemde başarılı bir şekilde tedavi edilen üretra darlıklarının uzun dönem nüks oranlarının yüksekliği ürolojinin temel sorunlarından birisidir. Çalışmamızda üretral nüksü önlemek için intraüretral bevacizumab uygulanmıştır. İntraüretral verilen bevacizumab'ın kontrol grubuna göre üretral fibrozisi azalttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılığın yakalanmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Bevacizumab'ın üretral fibrozis ve üretral darlık gelişimi üzerindeki etkisini araştırmak için farklı ilaç dozları içeren çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.



ÖZET

ÜRETRAL TRAVMA OLUŞTURULAN RATLARDA BEVACİZUMAB'IN FİBROZİS OLUŞUMU ÜZERİNDEKİ LOKAL ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmamızda amacımız, bevacizumab'ın ratlarda oluşturulan travmatik üretral hasarın iyileşmesi sırasında gelişen fibrozis üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 20 adet wistar cinsi rat kullanıldı. Ratlar kontrol ve ilaç verilen grup olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ratlara anestezi altında, eksternal üretral meatusun yaklaşık 1 cm proksimalinden başlayarak, ucu hafif eğriltilmiş 20 G branül ile üretranın ventral yüzeyine üretral doku hasarlanacak şekilde insizyon uygulandı. Kontrol grubuna sadece intraüretral %0.09 NaCl verildi. Tedavi grubuna ise %0.09 NaCl ile seyreltilmiş 5 mg/1cc bevacizumab intraüretral irrigasyon şeklinde uygulandı. Irrigasyon işlemine beş gün devam edildi. Yirmi sekizinci gün bütün ratlar sakrifiye edildi ve penektomileri yapıldı. Histopatolojik incelemeleri yapıldı. İstatistiksel analiz, “SPSS 16.0 for Windows”(SPSS Inc., Chicago, IL; USA) programı yardımıyla Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı..

Bulgular: Çalışma, kontrol grubundan 9 tedavi grubundan 10 adet rat ile tamamlandı. Kontrol grubunda, bir üretra dokusu haricinde diğer sekiz kesitte hafif ve orta derece fibrozis saptandı. Tedavi grubundan altısında hafif fibrozis varken diğer dört tanesinde hiç fibrozis saptanmadı. Tedavi grubundaki üretral fibroziste azalma gözlenmesine rağmen, kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bevacizumab'ın üretral fibrozis ve sonrasında üretral darlık gelişimi üzerindeki etkisini araştırmak için farklı ilaç dozları içeren çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Üretral hasar, Fibrozis, Bevacizumab

ABSTRACT

THE LOCAL EFFECTS OF BEVACIZUMAB ON THE FORMATION OF FIBROSIS ON RATS INDUCED BY URETHRAL TRAUMA

Introduction and Objective: In this study, our goal is to investigate the effects of bevacizumab on fibrosis developed during the healing of traumatic urethral injury induced in rats.

Materials and Methods: In our study, 20 Wistar rats were used. The rats were divided into two groups, the control group and treatment group. On anesthetized rats, an incision was applied to the ventral surface of the urethra in the way it damaged the urethral tissue starting approximately 1.0 cm from the external urethral meatus, using a slightly bent 20 G PVC (Peripheral Venous Catheter). Only 0.09% NaCl was administered intraurethral way to the control group whereas 5 mg/1cc bevacizumab diluted with 0.09% NaCl was administered to the treatment group as intraurethral irrigation. The irrigation process continued for five days. All rats were sacrificed at the 28th day. After carrying out penectomy, a histopathological analysis was performed. The statistical analysis was performed with the help of "SPSS 16.0 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software using the Mann-Whitney U test.

Results: The study was completed with 9 rats from the control group and 10 rats from the treatment group. In the control group, mild and moderate fibrosis was detected in eight rats except in the urethral tissue of one rat. While in the treatment group six rats were detected with mild fibrosis, no fibrosis was detected in four others. Despite the reduction in urethral fibrosis that was observed in the treatment group, compared with the control group, there was no statistically significant difference between them ($p > 0.05$).

Conclusion: More studies involving different doses of bevacizumab are recommended to investigate its effects on urethral fibrosis and therefore on the development of urethral stricture.

Key Words: Urethral Injury, Fibrosis, Bevacizumab

KAYNAKLAR

1. Andrich DE, Mundy AR. Urethral strictures and their surgical treatment. *BJU Int* 2000; 86: 571–580.
2. Barbagli G, Lazzeri M. Surgical treatment of anterior urethral stricture diseases: Brief overview. *Int Braz J Urol* 2007; 33: 461–469.
3. Fenton AS, Morey AF, Aviles R, Garcia CR. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology* 2005; 65: 1055–1058
4. Sachse H. Treatment of urethral stricture: Transurethral slit in view using sharp section. *Fortschr Med* 1974; 92: 12–15.
5. 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: 243–247.
6. Dogra PN, Aron M, Rajeev TP. Core through urethrotomy with the neodymium: YAG laser for posttraumatic obliterative strictures of the bulbomembranous urethra. *J Urol* 1999; 161: 81–84.
7. Ramanathan R. Intermittent self-catheterization versus regular outpatient dilatation in urethral stricture: A comparison: Comment. *Aust N Z J Surg* 1999; 69: 884.
8. Shirazi M, Khezri A, Samani SM, Monabbati A, Kojoori J, Hassanpour A. Effect of intraurethral captopril gel on the recurrence of urethral stricture after direct vision internal urethrotomy: Phase II clinical trial. *Int J Urol* 2007; 14: 203–208.
9. Tavakkoli Tabassi K, Yarmohamadi A, Mohammadi S. Triamcinolone injection following internal urethrotomy for treatment of urethral stricture. *Urol J* 2011; 8: 132–136.
10. Ayyıldız A, Nuhoglu B. Effect of intraurethral mitomycin-c on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture. *International Journal of Urology* 2004; 11: 1122–1126
11. Hoon Chung J, Hyuk Kang D. The effects of hyaluronic acid and carboxymethylcellulose in preventing recurrence of urethral stricture after endoscopic internal urethrotomy: A multicenter, randomized controlled, single-blinded study. *Journal of endourology* 2013; 27(6): 756–762.
12. Karatay M, Erdem Y. The effect of bevacizumab on spinal epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model received. *Turkish Neurosurgery* 2012; 22(6): 753-757.

13. Waxman SW, Morey AF. Management of urethral strictures. Lancet 2006; 367: 1379-1380.
14. Brooks JD: Alt üriner sistem ve erkek genital sisteminin anatomisi, in Campbell Üroloji, 8. baskı (Eds Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE, Wein AJ Güneş Kitabevi, Ankara. 2005: 63
15. Klinik Anatomi. Richard S. Snell (Çeviri editörü: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım). 6. Edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;327.
16. Gray's Anatomy. Editör: Susan standring, churchill livingstone elsevier, fortieth edition. 2008;1238-41.
17. MacDiormid SA, Chapple CR: Surgical management of injuries to the bladderneck, in Traumatic and Reconstructive Urology (Eds McAninch JW, Jordan GH, Carroll PR). Philadelphia, W.B. Saunders, 1996: 533-546.
18. Textbook of Anatomy. Inderbir Singh, Jaypee, Third Edition, Volume 2, 2005; 703-4.
19. Anatomi 1. Cilt, Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Prof. Dr. Alaittin Elhan, Güneş Kitabevi Ankara, 4. Baskı, 2006;326-8.
20. Rosenstein DI, Alsikafi NF. Diagnosis and classification of urethral injuries. Urol Clin North Am 2006; 33(1): 73-85.
21. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N: Temel Üroloji, 3. baskı. Öncü Basımevi, Ankara 2005: 13-14
22. Tahmaz ML: Üretra darlıklarının tedavisinde lazer ve üretrotomi intern (soğuk bıçak) sonuçlarının karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi. Ankara, 1995.
23. Kumar A, Bajpai M, Gupta AK et. al. Double urethral obstruction in a neonate: a case report. Eur J Pediatr Surg 2005; 15(6): 449-451.
24. Levine LA, Han B, Little PB. Congenital anomalies of the male urethra. Pediatr Radiol 2007; 37(9): 851-862.
25. Park JM : Ürogenital sistemin normal ve anormal gelişimi, in Campbell Üroloji, 8. baskı (Eds Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE, Wein AJ (Çev Ed Anafarta KM, Yaman ÖM)) Güneş Kitabevi, Ankara. 2005: 1757.
26. Brock JW, Adams MC : The male urethra, in Adult and Pediatric Urology (Eds Gillenwater JY, Stuart S, Howards JT et. al.) Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 2002; (eBook, volume 3, chapter 50B): p 73.

27. Glenister TW. The origin and fate of the urethral plate in man. *J Anat* 1954; 88: 413-424
28. Özgür KG, Öyavuz R: Ürogenital sistemin embriyolojisi, in *Temel Üroloji*, 3. baskı (Ed Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N). Öncü Basımevi, Ankara 2005; 22-25
29. 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*. 10th ed. Philadelphia:WB Saunders; 2012.p.956-1000.
30. Bhargava S,Chapple CR. Buccal mucosal urethroplasty: is it the new gold standard? *BJU Int* 2004; 93(9):1191-1193.
31. Male urethral strictures and their management Lindsay A. Hampson, Jack W. McAninch, and Benjamin N. Breyer *Nat Rev Urol*. 2014 January ; 11(1): 43–50.
32. Baskin LS, et al. Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue. *J. Urol*. 1993; 150:642–647.
33. Cavalcanti A, Yucel S, Deng DY, McAninch JW, Baskin LS. The distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthase in urethral stricture formation. *J. Urol*. 2004; 171:1943–1947.
34. McAninch JW: Disorders of the penis and male urethra, in *Smith's General Urology*, 17th Edition (Eds Tanagho EA, McAninch JW). McGrawhill Companies, New York 2008: 626-636
35. Jordan GH, Schlossberg MS: Penis ve üretra cerrahisi, in *Campbell Üroloji*, 8. Baskı (Eds Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE, Wein AJ (Çev Ed Anafarta KM, Yaman ÖM)). Güneş Kitabevi, Ankara. 2005: 3915-3930
36. Hakky SI. Ultrastructure of the normal human urethra. *Br J Urol* 1979; 51(4): 304-307.
37. Mundy AR, Andrich DE. Urethral stricres. *BJU Int* 2011; 107(1): 6-26.
38. Elhilali MM, Hassouna M, Abdel-Hakim A, Teijeira J. Urethral stricture following cardiovascular surgery: role of urethral ischemia. *J Urol* 1986; 135: 275-277.
39. Abdel-Hakim A, Bernstein J, Teijeira J, Elhilali MM. Urethral stricture after cardiovascular surgery, a retrospective and a prospective study. *J Urol* 1983; 130: 1100-1102.
40. Afsar H, Sozduyar N. Urethral manipulation syndrome (Kelamy syndrome): acquired ventral penile deviation. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1992; 64(4): 349-351.

41. Sevitt S. Fatal road accidents. Injuries, complications, and causes of death in 250 subjects. *Br J Surg* 1968; 55(7): 481-505.
42. Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, Orabi SS. Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. *Br J Urol* 1996; 77(6): 876-880.
43. Mouraviev VB, Santucci RA. Cadaveric anatomy of pelvic fracture urethral distraction injury: most injuries are distal to the external urinary sphincter. *J Urol* 2005; 173(3): 869-872.
44. Buckley JC, Wu AK, McAninch JW. Impact of urethral ultrasonography on decision-making in anterior urethroplasty. *BJU Int* 2012; 109: 438-442.
45. McAninch JW, Laing FC, Jeffrey RB. Sonourethrography in the evaluation of urethral strictures: a preliminary report. *J. Urol* 1988; 139: 294-297.
46. Steenkamp JW, Heyns CF, De Kock M. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *J. Urol* 1997; 157: 98-101.
47. Steenkamp JW, Heyns CF, De Kock M. Outpatient treatment for male urethral strictures-dilatation versus internal urethrotomy. *S. Afr. J. Surg* 1997; 35: 125-130.
48. Naude AM, Heyns CF. What is the place of internal urethrotomy in the treatment of urethral stricture disease? *Nat. Clin. Pract. Urol* 2005; 2: 538-545.
49. Heyns CF, Steenkamp JW, de Kock ML, Whitaker P. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? *J. Urol* 1998; 160: 356-358.
50. Sachse H. Cystoscopic transurethral incision of urethral stricture with a sharp instrument (author's transl). *MMW Munch Med. Wochenschr* 1974; 116: 2147-2150.
51. Hjortrup A, Sorensen C, Sanders S, Moesgaard F, Kirkegaard P. Strictures of the male urethra treated by the Otis method. *J. Urol* 1983; 130: 903-904.
52. Santucci R, Eisenberg L. Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported. *J. Urol* 2010; 183: 1859-1862.
53. Pansadoro V, Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup. *J. Urol* 1996; 156: 73-75.
54. Dubey D. The current role of direct vision internal urethrotomy and self-catheterization for anterior urethral strictures. *Indian J. Urol* 2011; 27(3): 392-396.

55. McDermott DW, Bates RJ, Heney NM, Althausen A. Erectile impotence as complication of direct vision cold knife urethrotomy. *Urology* 1981; 18: 467–469.
56. Jin T, Li H, Jiang LH, Wang L, Wang KJ. Safety and efficacy of laser and cold knife urethrotomy for urethral stricture. *Chin. Med. J* 2010; 123:1589–1595.
57. Jordan GH, Schlossberg SM. Surgery of the penis and urethra. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds). *Cambell's Urology*. Philadelphia 2002 (8th ed), pp 3886-3952.
58. Mungadi IA, Mbibu NH. Current concepts in the management of anterior urethral strictures. *Journal of Surgical Research* 2006; 8: 103-110.
59. Wong SSW, Narahari R, O'Riordan A, Pickard R. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 :CD006934. Issue 1.
60. Iversen Hansen R, Guldberg O, Moller I. Internal urethrotomy with the Sachse urethrotome. *Scand.J. Urol. Nephrol* 1981; 15: 189–191.
61. Wessells H, McAninch JW. Current controversies in anterior urethral stricture repair: free-graft versus paedicled skin-flap reconstruction. *World J. Urol.* 1998; 16: 175–180.
62. Park S, McAninch JW. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients. *J. Urol* 2004; 171: 722–725.
63. Andrich DE, Mundy AR. What's new in urethroplasty? *Curr Opin Urol.* 2011; 21(6): 455-460.
64. Mangera A, Patterson JM, Chapple CR. A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol* 2011; 59(5): 797-814.
65. Tunc M, Tefekli A, Kadioglu A, Esen T, Uluocak N, Aras N. A prospective, randomized protocol to examine the efficacy of postinternal urethrotomy dilations for recurrent bulbomembranous urethral strictures. *Urology* 2002; 168: 1075-9.
66. Mundy AR. The role of delayed primary repair in the acute management of pelvic fracture injuries of the urethra. *Br J Urol* 1991; 68(3): 273-276.
67. Webster GD, Sihelnik S. The management of strictures of the membranous urethra. *J Urol* 1985; 134(3): 469-473.
68. Maarouf AM, et al. Buccal versus lingual mucosal graft urethroplasty for complex hypospadias repair. *J.Paed. Urol* 2012; 9(6): 754-758.

69. Lumen N, Oosterlinck W, Hoebeke P. Urethral reconstruction using buccal mucosa or penile skin grafts: systematic review and meta-analysis. *Urol. Int* 2012; 89: 387–394.
70. Markiewicz MR, et al. The oral mucosa graft: a systematic review. *J. Urol* 2007; 178: 387–394.
71. Asahara T, Bauters C, Zheng LP, et al. Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. *Circulation*. 1995; 92: 365-371.
72. Li J, Zang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech*. 2003; 60: 107.
73. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol*. 2005; 32: 43-47.
74. Albers P, Fichtner J, Brühl P, Müller SC. Long-term results of internal urethrotomy. *J Urol* 1996;156:1611-1614.
75. Armagan A, Soyupek S, Hoşcan MB, Perk H, Serel TA, Koşar A. Comparison of the efficacy of internal urethrotomy and Benique dilations in the management of recurrent anterior and posterior urethral strictures. *Türk Üroloji Dergisi* 2006; 32: 404-410.
76. Hızlı F, Berkmen F, Güneş MN, Yürür H. Outcomes of internal urethrotomy after transurethral resection related urethral strictures and literature review. *Türk Üroloji Dergisi* 2005; 31: 417-422.
77. Dündar M, Koçak I, Erkus M et. al. The effect of diltiazem on the healing of traumatic urethral inflammation. *Urol Int* 2002; 68(4): 268-272
78. Fu D, Chong T, Li H, Zhang H, Wang Z. Docetaxel inhibits urethral stricture formation, an initial study in rabbit model. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112097.
79. Sangkum P, Yafi FA, Kim H, Bouljihad M, Ranjan M, Datta A, Mandava SH, Sikka SC, Abdel-Mageed AB, Moparty K, Hellstrom WJ. Collagenase *Clostridium Histolyticum* (Xiaflex) for the treatment of urethral stricture disease in a rat model of urethral fibrosis. *Urology* 2015; 86(3): 647.e1-647.e6
80. Yardimci I, Karakan T, Resorlu B, Doluoglu OG, Ozcan S, Aydın A, Demirbas A, Unverdi H, Eroglu M. The effect of intraurethral dexpantenol on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral trauma. *Urology* 2015; 85(1): 274.e13

81. Kılıç AO. Deneysel olarak üretral hasar oluşturulan ratlarda, yara iyileşmesi ve fibrozis gelişimi üzerine verapamil' in etkisi. Uzmanlık tezi. Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, 2009.
82. Ayyildiz A, Akgül KT, Cebeci O, Nuhoğlu B, Caydere M, Ustün H, Germiyanoglu C. Intraurethral honey application for urethral injury: an experimental study. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(3): 815-821.
83. Nagler A, Gofrit O, Ohana M et. al. The effect of halofuginone, an inhibitor of collagen type 1 synthesis, on urethral stricture formation: in vivo and in vitro study in a rat model. *J Urol* 2000; 164(5): 1776-1780.
84. Ali L, Shahzad M, Orakzai N, Khan I, Ahmad M. Efficacy of mitomycin C in recuding recurrence of anterior urethral stricture after internal optical urethrotomy. *Korean J Urol* 2015; 56(9): 650-655.
85. Tan RB, Sangkum P, Mitchell GC, Hellstrom WJ. Update on medical management of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep* 2014; 15(6): 415.
86. Uyeturk U, Gucuk A, Firat T, Kemahli E, Kukner A, Ozyalvacli ME. Effect of mtomycin, bevacizumab, and 5-Fluorouracil to inhibit urethral fibrosis in a rabbit model. *J Endourol* 2014; 28(11): 1363-1367.
87. Ozkan U, Osun A, Samancioglu A, et al. The effect of bevacizumab and 5-fluorouracil combination on epidural fibrosis in a rat laminectomy model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 95–100.
88. Ada S, Ersan S, Sifil A, Unlu M, Kolatan E, Sert M, Sarioglu S, Yilmaz O, Camsari T. Effect of bevacizumab, a vascular endothelial growth factor inhibitor, on a rat model of peritoneal sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(12): 2047-2051.
89. Çolakoglu K, Aydın A, Kar T, Ayata A, Aykan Ü, Ünal M, Haholu A, Ersanlı D. The effect of bevacizumab on conjunctival wound healing after trabeculectomy in rabbits. *TOD 44. Ulusal Oftalmoloji Kongresi* 2014; 9(3): 167-172

