



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ÜRETRAL HASAR
SONRASI OLUŞAN ÜRETRAL DARLIK GELİŞİMİNİ
ÖNLEMEDEKİ ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HASAN DANIŞ

DÜZCE-2020



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ÜRETRAL HASAR
SONRASI OLUŞAN ÜRETRAL DARLIK GELİŞİMİNİ
ÖNLEMEDEKİ ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA**

DR. HASAN DANIŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖĞR. ÜYESİ ALPASLAN YÜKSEL
(TEZ DANIŞMANI)

DÜZCE-2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve cerrahi deneyimini bizimle paylaşan, fikir ve görüşleriyle mesleki ve sosyal olarak gelişmemizde büyük payı olan hocam, Sayın Prof. Dr. Ali TEKİN'e;

Tezimin hazırlanması aşamasında her kademedede desteğini hissettiğim ve tecrübesiyle bizleri yönlendiren, tez danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan YÜKSEL'e;

Asistanlığım süresince iyi bir üroloji doktoru olabilmemiz için bilgi ve deneyimlerini bize aktaran, desteğini ve sevgisini bizden esirgemeyen ve bize her zaman bir dost olarak davranıp, bize yol gösteren, değerli hocalarım Prof. Dr. Muhammet Ali KAYIKÇI ve Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Şenoğlu hocalarıma;

Çok az çalışma fırsatım olmasına rağmen her zaman ve her koşulda desteklerini hissettiğim kıdemlilerim Uzm. Dr. Dursun BABA ve Uzm. Dr Ekrem Başaran'a

Asistanlığım süresince bana bir aile ortamında bulunmanın keyfini, güvenini ve gururunu yaşattıkları için tüm Düzce Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı hemşire ve klinik çalışanlarına ve çok kıymetli asistan arkadaşlarım Dr.Arda Taşkın TAŞKIRAN, Dr. Ahmet Yıldırım BALIK, Dr. Mustafa Kemal KAYA ve Dr İsmail Eyüp DİLEK'e

Sevgi ve özverileri ile daima yanımda bulunan, beni destekleyen sevgili aileme, her türlü fedakarlığa katlanmış ve her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve varlığıyla bana güç veren çok sevgili eşim Mine'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Biz bu çalışmamızda hiperbarik oksijen tedavisinin, üretral hasar sonrası gelişen üretra darlığı oluşumundaki fibrosis ve inflamasyon üzerine olan koruyucu etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada toplam 28 tane 4 aylık erkek New Zealand tavşan 3 gruba ayrıldı. Sham olan grup1'deki 8 tavşana sadece üretroskopi ve retrograt üretrografi yapıldı. Tedavisiz grup olan grup2'deki 10 tavşanın üretrasına elektrokoterizasyon yapılarak darlık oluşturuldu ve herhangi bir tedavi verilmedi. Tedavi grubu olan grup 3'deki 10 tavşanın üretrasına elektrokoterizasyon ile darlık oluşturduktan sonra aynı gün başlanarak ara vermeden günde 1 seans olmak üzere 2 ATA basınç altında 90 dk süresince deney hayvanları için özel olarak yaptırılmış hiperbarik oksijen tankında toplam 21 gün tedavi uygulandı. Grup 2 ve grup 3'deki tavşanların toplamda 30 gün takip sonrası üretrasındaki morfolojik değişikliklerini değerlendirmek için üretroskopi ve retrograt üretrografilere yapıldı ve tüm tavşanlar sakrifiye edilip penektomi işlemi uygulandı. Üretra dokusu tek bir histolog tarafından standart ışık mikroskopuyla değerlendirilerek histopatolojik analizleri yapıldı. Gruplardan elde edilen veriler birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Bu çalışmanın sonunda grup 1, grup 2 ve grup 3'deki sırasıyla 8, 10 ve 10 tavşan değerlendirildi. Grup 1, grup 2 ve grup 3'deki üretral çaplar sırasıyla 10.85 ± 1.15 mm, 2.15 ± 0.90 mm ve 8.052 ± 1.90 olarak saptandı. Tedavi grubundaki üretral çaplar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Submukozal bağ dokusunda kollajen birikimi hiperbarik oksijen tedavisi alan grupta, tedavi almayan gruba göre anlamlı derecede az olarak saptandı.

Çıkarımlar: Hiperbarik oksijen tedavisi üretral hasar sonrası gelişen fibrosis ve inflamasyonu azaltarak üretral darlık gelişimini sınırlandırmaktadır Bu etkisinden dolayı hiperbarik oksijen tedavisi üretral hasar sonrası üretral darlık gelişimini önlemede bir tedavi alternatifi olabilir ve mutlaka yeni çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Üretra darlığı, hiperbarik oksijen tedavisi, deneysel çalışma.

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate the protective effect of hyperbaric oxygen therapy on fibrosis and inflammation in urethral stricture after urethral injury.

Materials and Methods: In this study, a total of 28 4-month-old male New Zealand rabbits were divided into 3 groups. Urethroscopy and retrograde urethrography were performed on 8 rabbits in sham group 1. Electrocauterization was performed to the urethra of 10 rabbits in group 2, which is the untreated group, and stenosis was created and no treatment was given. The treatment group was applied to the urethra of 10 rabbits in group 3, after stenosis by electrocauterization, a total of 21 days of treatment was applied in a specially constructed hyperbaric oxygen tank for 90 minutes under the pressure of 2 ATA for 90 minutes, without interruption, starting on the same day. Urethroscopy and retrograde urethrography were performed to evaluate the morphological changes of the rabbits in group 2 and group 3 after 30 days of follow-up, and all rabbits were sacrificed and penectomized. The urethra tissue was evaluated by a single histologist under a standard light microscope and histopathological analyses were performed. The data obtained from the groups were compared statistically with each other.

Results: At the end of this study, 8, 10 and 10 rabbits in group 1, group 2 and group 3, respectively, were evaluated. Urethral diameters in group 1, group 2 and group 3 were 10.85 ± 1.15 mm, 2.15 ± 0.90 mm and 8.052 ± 1.90 , respectively. Urethral diameters in the treatment group were statistically significant ($p < 0.001$). The accumulation of collagen in submucosal connective tissue was significantly lower in the hyperbaric oxygen group compared to the untreated group.

Conclusions: Hyperbaric oxygen therapy limits the development of urethral stricture by reducing fibrosis and inflammation after urethral injury. Because of this effect, hyperbaric oxygen therapy may be a treatment alternative to prevent the development of urethral stenosis after urethral injury and should be supported by new studies.

Key Words: Urethral stricture, hyperbaric oxygen therapy, experimental study

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1 Üretra Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi	3
2.1.1 Üretranın Embriyolojik gelişimi	3
2.1.2 Üretranın Histolojisi	6
2.1.3 Üretranın Anatomisi	7
2.1.3.1 Posterior Üretra	8
2.1.3.1.1 Prostatik Üretra	8
2.1.3.1.2 Membranöz Üretra	9
2.1.3.2 Anterior Üretra	10
2.1.3.2.1 Bülböz üretra	10
2.1.3.2.2 Penil Üretra	10
2.1.3.2.3 Fossa Navikülaris	10
2.2 Üretra Darlığı	12
2.2.1 Üretra Darlığı Etiyolojisi	13
2.2.2 Üretra Darlığı Tanısı	15
2.2.3 Üretra Darlığı Tedavisi	16
2.2.3.1 Endoskopik tedavi yöntemleri	17
2.2.3.1.1 Üretral Dilatasyon	17
2.2.3.1.2 İnternal Üretrotomi	17
2.2.3.1.3 Lazer Üretrotomi	18
2.2.3.1.4 Üretral stent	18

2.2.3.2	Cerrahi Rekonstrüksiyon	19
2.2.3.2.1	Anastomotik Onarımlar	19
2.2.3.2.2	Greft Üretroplastiler	20
2.2.3.2.2.1	Ventral Onlay Greft Üretroplastisi	21
2.2.3.2.2.2	Dorsal Onlay Greft Üretroplastisi	22
2.2.3.2.2.3	Çift Yönlü Greft Üretroplastisi(Palminteri Tekniği) ..	24
2.2.3.2.2.4	Asopa Dorsal İnlay Greft Üretroplastisi	24
2.2.3.2.3	Flep Üretroplastisi	24
2.3	Hiperbarik Oksijen Tedavisi	25
2.3.1	Hiperbarik Oksijen Tedavisi Tanımı	25
2.3.2	Hiperbarik Oksijen Tedavisi Tarihçesi	26
2.3.3	Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizmaları	27
2.3.3.1	Fiziksel Etki Mekanizmaları	27
2.3.3.1.1	Boyle Gaz Kanunu	27
2.3.3.1.2	Henry Gaz Kanunu	28
2.3.3.1.3	Dalton Gaz Kanunu	28
2.3.3.1.4	Charles ve Gay Lussac Gaz Kanunları	29
2.3.3.2	Fizyolojik Etki Mekanizmaları	29
2.3.3.2.1	Doğrudan Basınç Etkisi	29
2.3.3.2.2	Yüksek parsiyel oksijen basıncının etkileri	30
2.3.3.3	Antihipoksik Etki	31
2.3.3.4	HBO' nun Yara İyileşmesine Etkisi	31
2.3.3.5	Antitoksik Etki	32
2.3.3.6	Antibakteriyel Etki	32
2.3.3.7	Kardiyovasküler Etki	32
2.3.4	Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları	33
2.3.5	Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları	34
2.3.6	Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yan Etkileri	35
3.	Materyal metod	37
3.1	Çalışma Planı	37
3.2	Anestezi	38
3.3	Üretra Hasar Modeli	38

3.4 Deney Grupları	39
3.5 Hiperbarik Oksijen Tedavisi	40
3.6 Üretradaki morfolojik değişikliklerin görüntülenmesi	41
3.7 Histopatolojik Olarak İncelenme	41
3.8 İstatistiksel Analizler	42
4. Bulgular	43
4.1 Endoskopik Bulgular	43
4.2 Üretrografik Bulgular	45
4.3 Histopatolojik Bulgular	49
5. Tartışma	54
6. Sonuçlar	63
7. Kaynaklar	65
8. Ekler	75
8.1 Özgeçmiş	75
8.2 Şekil Listesi	76
8.3 Tablo Listesi	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

ÜD : Üretra darlığı

İÜ : İnternal üretrotomi

HBO : Hiperbarik Oksijen Tedavisi

CO : Karbonmonoksit

DHT : Dihidrotestosteronun

SOD : Süperoksid Dismutaz

NO : Nitrik Oksit

UHMS : Undersea & Hyperbaric Medical Societ

ECHM : European Committee for Hyperbaric Medicine

TUR : Transüretal rezeksiyon

TUR-P : Prostatın Transüretal Rezeksiyonu

US : Ultrasonografi

VCUG : Voiding Sistoüretrografi

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

HE : Hemotoksilen Eozin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üretra darlığı (ÜD) ön üretrada gelişen, bazen korpus spongiozumun da dahil olabileceği fibrotik skar oluşumu, buna bağlı üretrada daralmaya neden olması ve belirgin işeme disfonksiyonu yapmasıyla karakterize bir hastalıktır (1).

ÜD, tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bunlardan başlıcaları prostatit, mesane taşı, epidimit ve orşit, hidronefroz, periüretral apse, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis ve kronik retansiyona bağlı gelişen böbrek yetmezliği gibi durumlardır (2). Üretra darlığının etiyolojisinde darlığın yerleşimi ve hastanın yaşı önemli rol oynamaktadır. Genel olarak ÜD inflamatuvar, iyatrojenik, travmatik ve idiyopatik nedenlere bağlı gelişmektedir (3).

Üretrada meydana gelen bir hasar sonrası üretranın normal mukozasındaki değişici çok katlı kolumnar epitel, skuamöz metaplazi ile yer değiştirmektedir. Sonrasında bu epitelde bulunan küçük yarıklardan içeri doğru sızan idrar fibrotik reaksiyona ve darlığa neden olmaktadır (1). ÜD patogenezinde üretral dokudaki ekstraselüler matrikste hücrel değişiklikler meydana gelir ve burada normal doku yerini fibroblastlarla döşeli yoğun liflerden oluşan fibrotik dokuya bırakır. Özellikle tip 3 kollajen miktarında azalma ve tip 1'de ise artma meydana gelmekte, bu değişikliğe düz kas miktarında azalma ve fibrotik bölgede nitrik oksit sentezinde ise belirgin artış eşlik etmektedir (4, 5).

Üretral darlık tedavisinde dilatasyon, internal üretrotomi (İÜ), Lazer üretrotomi, üretral stent takılımı ve açık cerrahi başlıca tedavi yöntemleridir. Uzun dönemde açık cerrahi operasyonlarda başarı oranları %85-90 gibi çok yüksek olmasına karşın endoskopik üretrotomi gibi yöntemler %20-30 arasında değişen başarı oranlarına sahiptir (6, 7). Açık cerrahi yöntemler yüksek başarı oranlarına sahip olmasına rağmen maliyetlerinin endoskopik işlemlere oranla fazla ve göreceli olarak zor cerrahiler olması nedeniyle günümüzde ilk basamak tedavi yöntemi olarak endoskopik yöntemler seçilmektedir (6, 8). Ancak uygulama kolaylığı ve maliyetin uygun olmasına rağmen uzun süreli başarı oranlarının çok düşük olması ve tekrar cerrahi işlem gerektirme ihtimalleri endoskopik yöntemlerin hala sorgulanır durumda olmasına ve alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılmasına neden olmaktadır.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO) kapalı bir oksijen kabinde 1 mutlak atmosfer basıncından (1 atmosphere absolute = 1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek bir basınçta, aralıklı %100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavi şeklidir (9). HBO tedavisi günümüzde karbonmonoksit (CO) zehirlenmeleri, arteriyal gaz embolisi, dekompresyon hastalığı, diyabetik ayak, radyasyon bağı gelişen nekrozlarda, yumuşak dokunun nekrotizan infeksiyonlarında, gazlı gangren ve dirençli osteomyelitler gibi birçok hastalığın tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (10).

HBO, yara iyileşmesinin üç aşaması olan inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon evrelerinin üçü üzerinde de olumlu etki göstermektedir. Yara oluşumuyla inflamasyon başlar ve vasküler bütünlük bozulur. Yara bölgesine nötrofil göçü meydana gelir. HBO, nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif süreçlerdeki fonksiyonlarını artırarak yara iyileşmesi üzerinde olumlu etki göstermektedir (11). Proliferasyon evresinde neovaskülarizasyon ve matriks üretimi birlikte gerçekleşir. Matriksin ana elemanı olan kollajenin üçlü heliks yapısının oluşması için gerekli reaksiyonlar oksijen bağımlıdır ancak yara dokusu, oksijenizasyonun bozulması nedeniyle hipoksiktir. HBO etkisi ile dokudaki hipoksik ortam düzelir ve kollajen yapımı hızlanır (12). Maturasyon evresinde ise kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlenir. Bu çapraz bağların oluşması da oksijen bağımlı reaksiyonlar neticesinde gerçekleşir. HBO ile oksijenizasyonun artışı bu evreyi de olumlu etkilemektedir. Yara iyileşmesinin bu aşamalarından sonra yaranın epitel dokusu ile kapanması (re-epitelizasyon) aşaması gelir. Epitel hücrelerinin yara dokusu üzerine göç etmesi ve yara bölgesi üzerinde yeniden epitel oluşumunda yine oksijene ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca HBO antibakteriyel ve ödemi azaltıcı etki de göstererek yara iyileşmesine katkı sağlar(12-14).

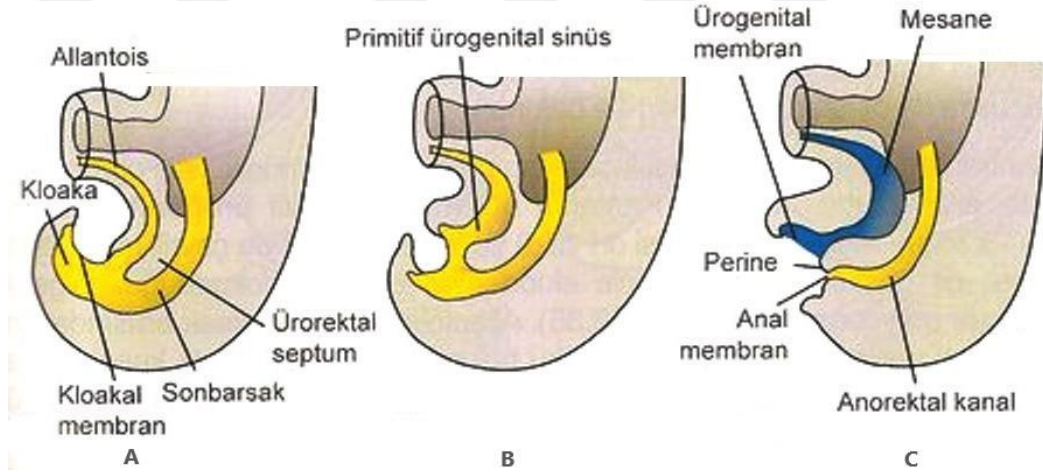
Biz bu çalışmada yaygınlığı giderek artan, invaziv olmayan hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesinin her üç fazındaki olumlu etkilerinden faydalanarak, günümüzde halen ciddi bir sağlık sorunu olan üretra darlığı üzerinde etkin bir şekilde kullanılabilceğini objektif yöntemler kullanarak göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Üretra Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi

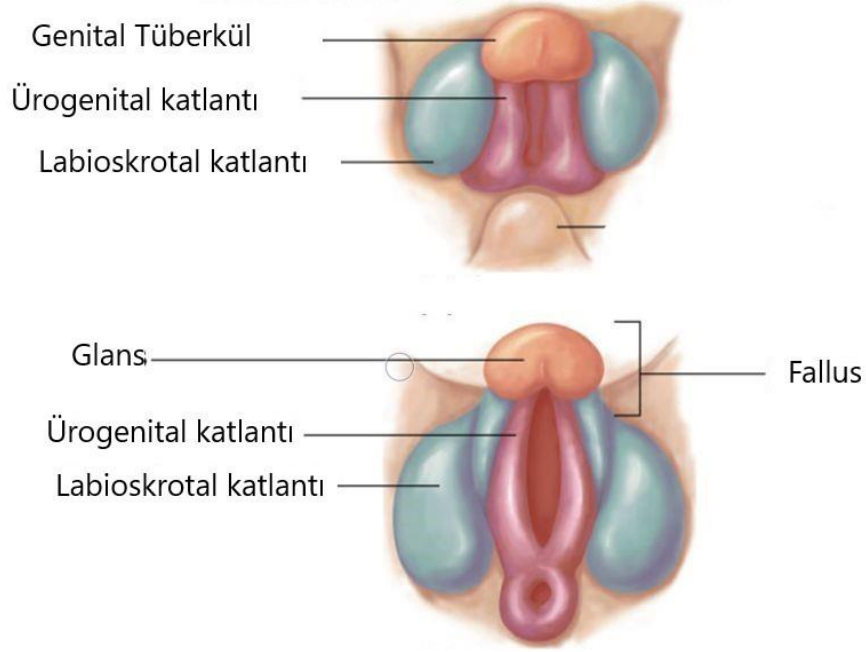
2.1.1 Üretranın embriyolojik gelişimi:

İntrauterin üçüncü haftada mezenşim hücreleri kloakal membran çevresine göç edip bir çift kloakal katlantı yaparlar. Kloakal katlantıların proliferasyonu, migrasyon ve füzyona uğramasıyla ürektal septum oluşur. İntrauterin dördüncü ile beşinci haftalar arasında kloaka, kloakal membran ile amniyotik kaviteden ayrılır (Şekil 1-A) (15).



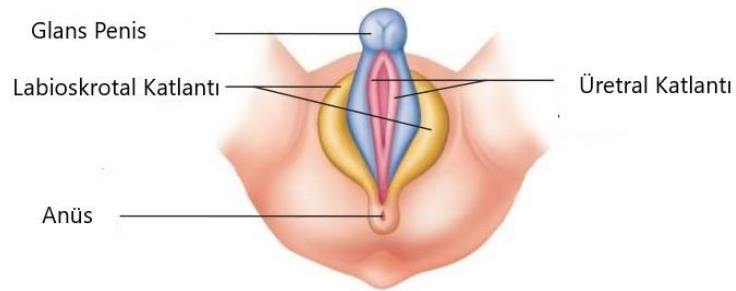
Şekil 1: Kloakanın ürektal septum tarafından ürogenital sinüse ve anorektal kanala ayrılması.

Kloaka ürektal septumla ürogenital sinüs ve anorektal kanala ayrılır(Şekil 1-B,C). Ürogenital sinüsten mesane ve posterior üretra köken almaktadır. Kloakal membranın yan taraflarında oluşan kloakal katlantılar birleşerek genital tüberkülü oluşturur. Ürogenital sinüsün ürektal septum ile anorektal kanaldan ayrılması sırasında ürogenital sinüs açıklığından çıkan kloakal katlantı parçası ürogenital katlantı (üretral katlantı) haline gelirken, anorektal kanal açıklığından çıkan kloakal katlantı ise anal katlantıyı yapar. İlerleyen dönemde ürogenital katlantının her iki yan tarafında labioskrotal katlantılar oluşur (Şekil 2)(16, 17).



Şekil 2: Embriyolojik olarak labioskrotal katlantı oluşumu.

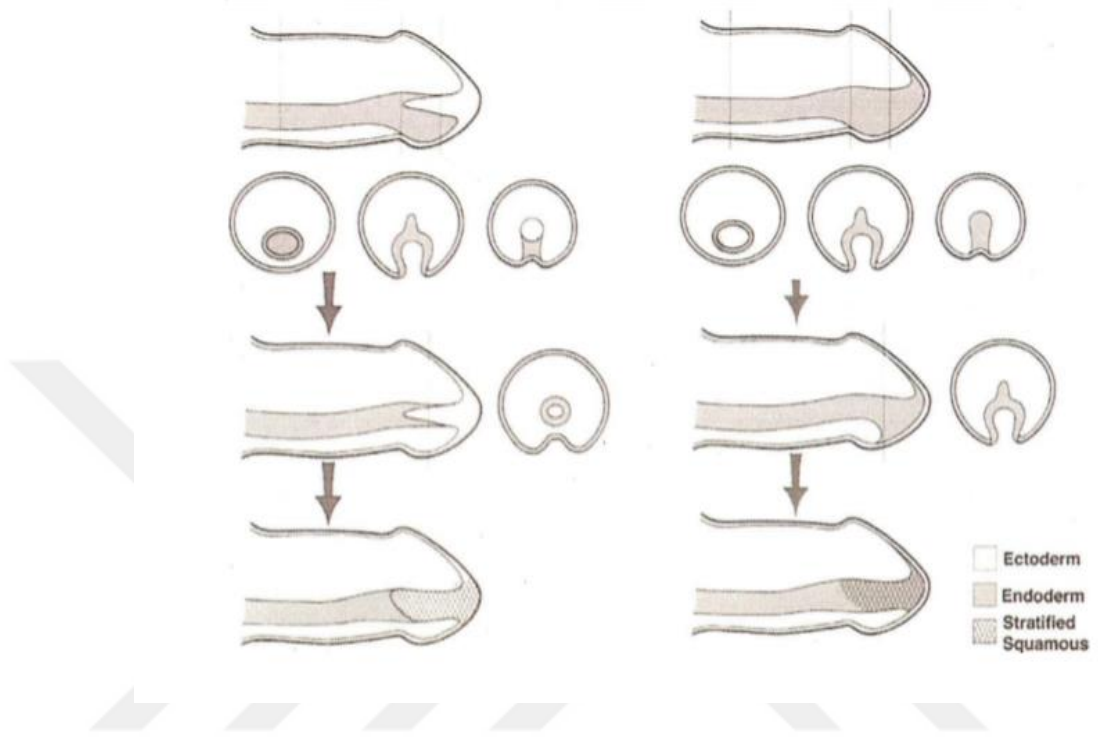
Fetal testosteron salgılanması sonucu genital tüberküller uzayıp fallusu oluşturur. Fallus ise geliştikçe üretral kıvrımları kenara iterek üretral oluğun yan duvarlarının oluşumunu sağlar(Şekil 2-3).



Şekil 3: Embriyolojik olarak üretral katlantı ve üretral oluk oluşumu.

Üretral oluk fallusun en distal ucuna yani glansa ulaşmaz. Ürogenital oluk endoderm kökenlidir. Erkeklerde uzun ve genişken dişide daha kısa ve daha incelmıştır. Distal üretra ve eksternal meatusu ise glanstaki içeri doğru göçen

ektodermal hücreler yapar (Şekil 4). Fetal hayatın 3.ayına kadar penil üretra, 4.ayına kadar ise glanduler üretra oluşmuş olur (15, 18).



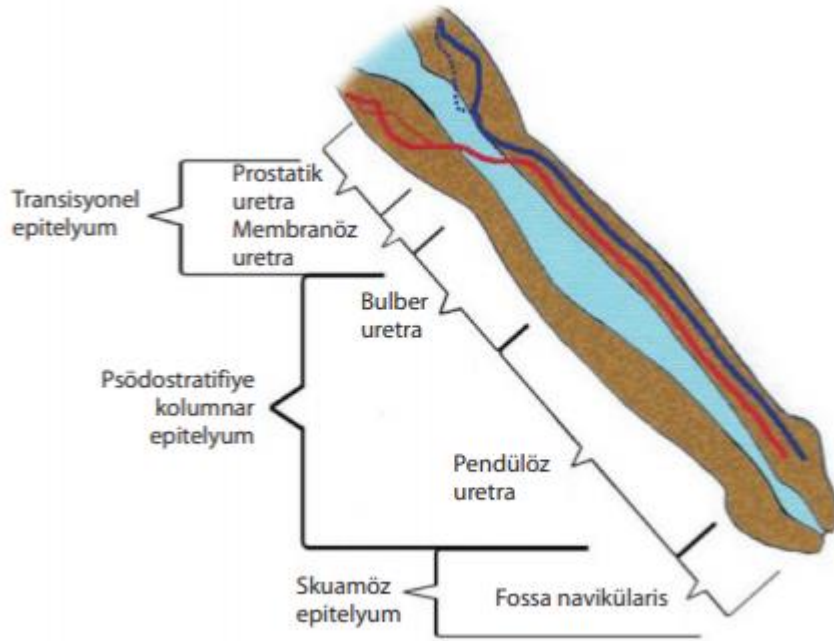
Şekil 4: Penil üretra ve distal üretra oluşumu

Labioskrotal katlantılar orta hatta skrotumu oluştururken üretral katlantılar da penil üretrayı oluşturmak üzere birleşirler. Penil üretra üretral katlantılar tarafından 14. haftaya kadar tamamen sarılır. Üretral oluğa ait hücreler penil üretrayı oluşturur. Ancak üretral oluk glans penisine kadar uzanamadığından penil üretra kör bir uç olarak sonlanır. Distal üretra ise proksimalde üretral katlantıların füzyonu, distalde ise ektodermal hücrelerin içe doğru ilerlemesi sonucu iki ayrı mekanizmanın birleşimi ile oluşur. Fossa navicularis ve eksternal meatus içe doğru göçeden bu ektodermal hücreler tarafından oluşturulurlar. Fossa navicularisin epitel dokusunun stratifiye skuamöz epitelyum ile döşeli olması yüzey ektodermine içe doğru bu göçü nedeniyledir. Distal üretranın oluşumu kısmen tamamlandıktan sonra proksimal kısım dilate olur ve bulber üretrayı meydana getirir. Üretra etrafındaki mezenşimal

hücreler de zamanla vaskülarize olur ve korpus kavernozumları meydana getirirler. Erkek posterior üretra ürogenital sinüsün uzaması ile oluşur(18, 19).

2.1.2 Üretra histolojisi:

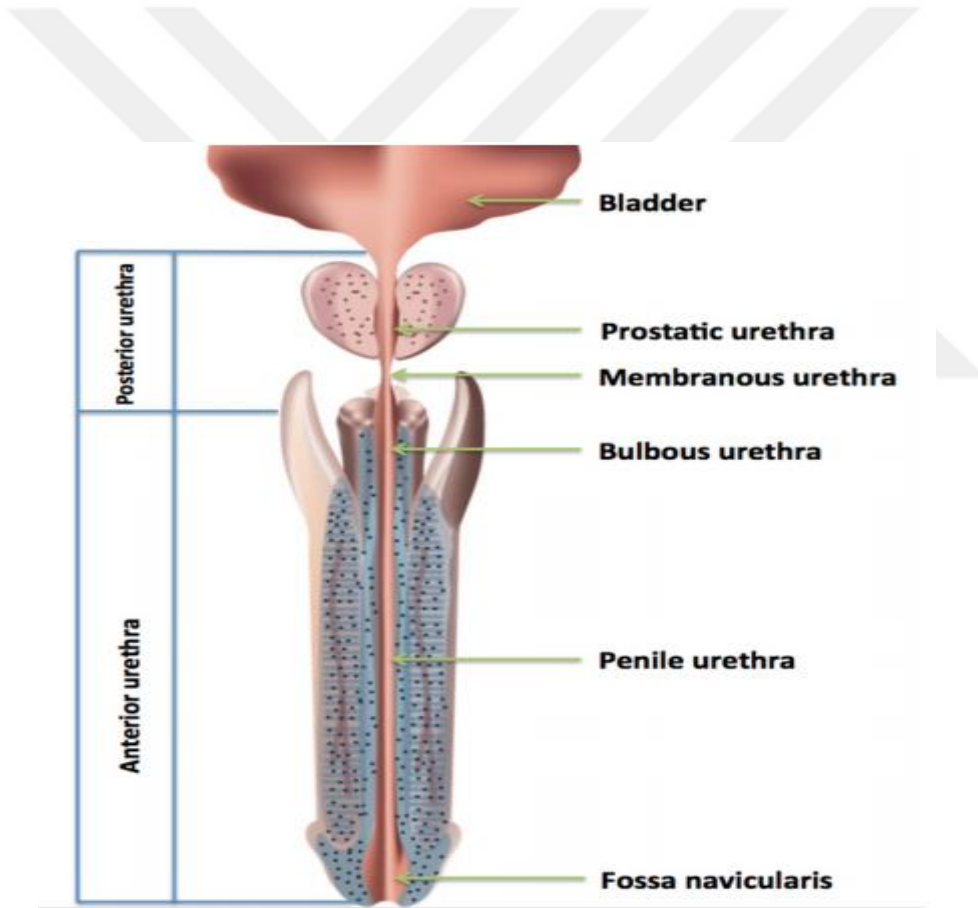
Prostatik üretra ve membranöz üretra transizyonel epitel ile döşeli iken bulber ve penil üretra ise distal kısmı hariç yalancı çok katlı epitel ile döşelidir. Distal kısımda bu epitel yerini skuamöz epitele bırakır ve bu epitel de penis derisi ile devamlılık göstermektedir (Şekil 5). Kadın üretrasının iç epiteli distal bölümde skuamöz epitel ile döşeliyken geri kalan kısımda transizyonel tiptedir. Kadın üretrası erkekteki prostatik üretranın homologudur ve genişleyebilme özelliği erkek üretrasına göre çok daha fazladır (20).



Şekil 5: Üretra histolojisi

2.1.3 Üretra anatomisi:

Erkek üretrası mesane boynundaki internal orifisten başlar ve penisteki dış meatusa kadar uzanır. Yaklaşık uzunluğu 18 cm'dir. Erkek üretrası ürogenital diyafram tarafından ön üretra ve arka üretra olarak ikiye ayrılır. Ürogenital diyaframın distalinde kalan ön üretra; fossa navicularis, penil ve bulber üretra olmak üzere üç kısımdan oluşurken, ürogenital diyaframdan mesane boynuna kadar uzanan arka üretra; membranöz üretra ve prostatik üretra olarak ikiye ayrılır (Şekil 6)(21). Üretranın en dar bölgesi eksternal meatus, ikinci en dar kısmı membranöz üretra bölgesidir. Üretranın en geniş bölgesi ise prostatik üretradır (22).



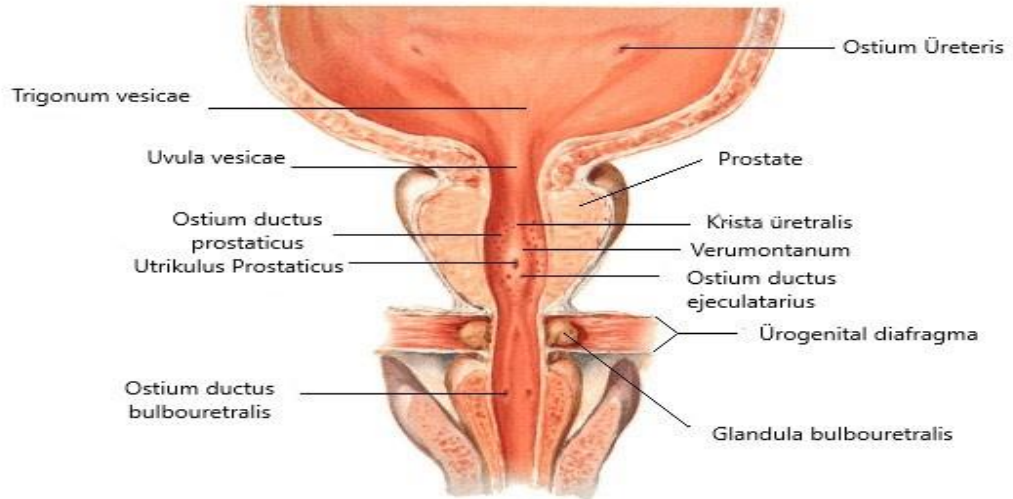
Şekil 6: Anatomik olarak üretra bölümleri

2.1.3.1 Posterior üretra:

Posterior üretra prostatik üretra ve membranöz üretra olmak üzere iki kısma ayrılır.

2.1.3.1.1 Prostatik üretra :

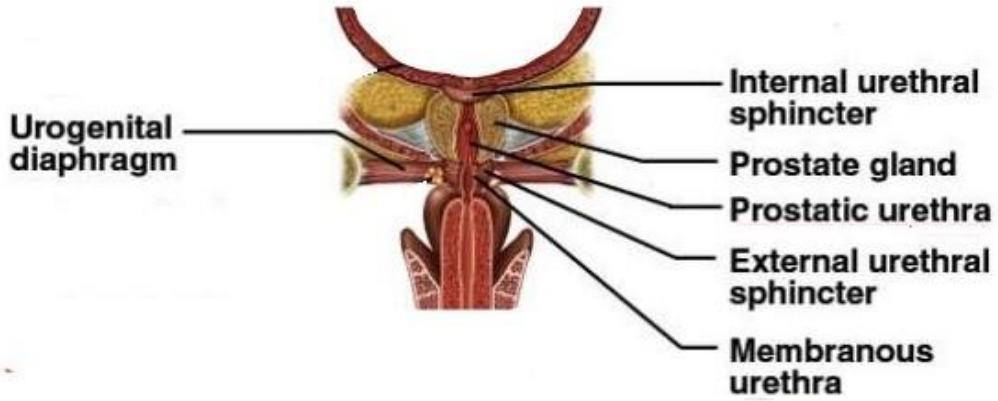
Membranöz üretra ile mesane boynu arasında kalan ortalama 3 cm uzunluğundaki bölümdür. Puboprostatik ligamentler ile pubise tutunmakta olup immobildir. Üretranın en geniş ve gerektiğinde en fazla genişleyebilen bölümü prostatik üretradır. Arka duvarında uzunlamasına seyreden yüzeyel kas liflerinin ve üzerindeki mukozanın yaptığı plikaya krista üretralis denir. Krista üretralislerin yan taraflarındaki çukurcuklara ise sinüs prostatikus denir. Prostat bezinin kanalları bu sinüslere açılır. Krista üretralisin orta kısmındaki çıkıntıya verumontanum denir. Verumontanumun ortasında müller kanalının embriyolojik artığı olan utrikulus prostatikus bulunur. Verumontanumun yan taraflarında ejakülatör kanalların açıldığı ostium duktus ejaculatorius'lar bulunur (Şekil 7). İnternal sfinkter mesane boynundan verumontanuma kadar prostatik üretra boyunca uzanır ve sempatik aktivite ile kontinansı pasif olarak kontrol eden düz kas liflerinden oluşur (23).



Şekil 7: Posterior üretradaki anatomik oluşumlar

2.1.3.1.2 Membranöz üretra:

Üretranın en az genişleyebilen, en kısa parçasıdır ve eksternal meatustan sonraki üretranın en dar yeridir. Spongioz doku tarafından çevrelenmez bu nedenle eksternal travmaya en hassas üretra segmenti membranöz üretradır. Membranöz üretranın duvarını içte ince düz kas tabakası ve dışta daha kalın olan çizgili kas tabakası oluşturur. İçteki düz kas demetleri proksimale doğru prostatik üretranın kas lifleriyle devamlılık gösterir. Dıştaki iskelet kası lifleri ise eksternal sfinkteri oluşturur (Şekil 8). Membranöz üretradaki eksternal sfinkteri oluşturan bu kas lifleri istemli kontrol altındadır (23). Eksternal sfinkter kasları ürogenital diyafragmadan köken alır. Bu sfinkter yaklaşık 1 cm uzunluğunda olup erkekte 6 mm kadınlarda 1-2 mm kalınlıktadır. Membranöz üretra ürogenital diyaframa tarafından tamamen çevrelenmez fakat ürogenital diyaframa posterior ve lateralden destek sağlayarak membranöz üretraya inkomplet askı görevi görür.



Şekil 8: Membranöz üretra, internal ve eksternal sfinkter yerleşimi.

2.1.3.2 Anterior (ön) üretra:

Ön üretra fossa navikularis, penil ve bulber üretra olmak üzere üç kısımdan oluşur.

2.1.3.2.1 Fossa navikularis:

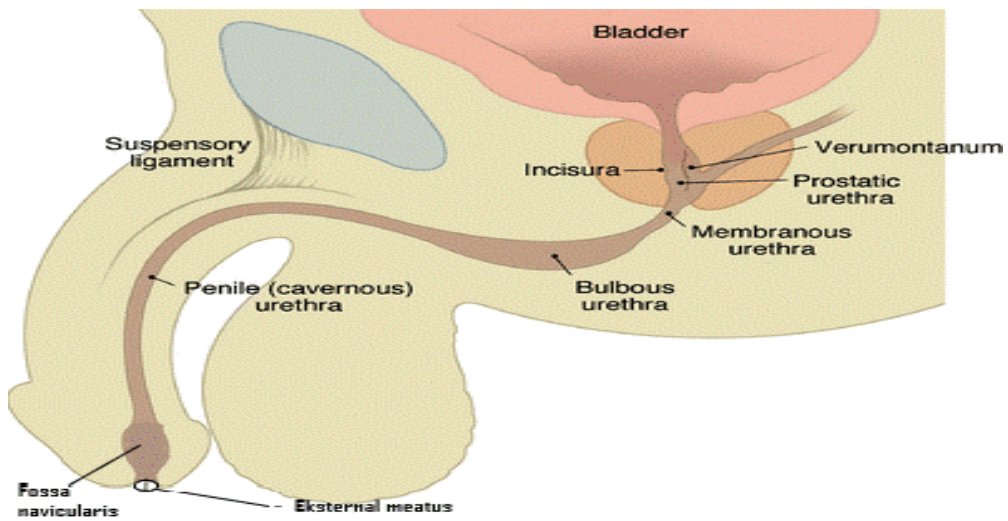
Spongioz dokuyla tamamen sarılmış olup penil üretranın ikinci geniş yeridir. Üretranın en dar yeri distal uctaki eksternal meatustur ve yaklaşık 6 mm genişliğindedir. (Şekil 9).

2.1.3.2.2 Penil üretra:

Fossa navikularis ile suspansör ligament arasında yer alır (Şekil 9). Tamamı korpus spongiozum ile çevrelenmiştir. Serbest hareketli penis içinde yer alır ve üretranın en uzun kısmıdır.

2.1.3.2.2: Bulböz üretra:

Ön üretranın suspansör ligament ile membranöz üretra arasındaki segmentidir (Şekil 9). Üretranın en geniş bölümüdür, kalın bir spongioz doku tarafından sarılıdır ve spongioz doku bulbospongioz kasla çevrilmiştir.



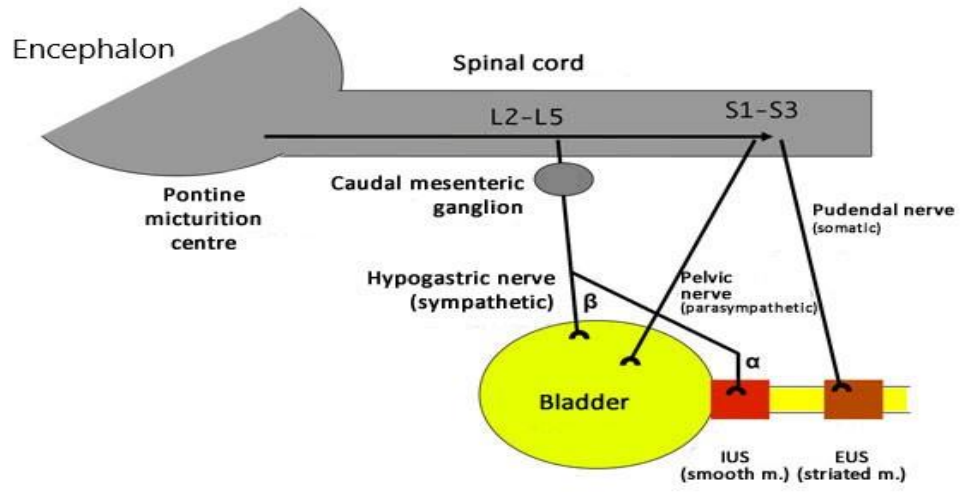
Şekil 9: Fossa navikularis, penil üretra ve bulböz üretra anatomisi.

Erkek üretrasının ana arteri internal pudental arterin dalı olan bulber arter ve dallarıdır. Bununla beraber üretranın distal kısmı ise internal pudental arterin uç dalı olan dorsal penil arter tarafından beslenir. Bu iki taraflı beslenme üretroplastilerde üretra kanlanması sağlanması açısından önemlidir.

Diagram A illustrates the arterial supply of the male genitalia. The Common penile artery branches into the Bulbar artery and the Dorsal artery. The Dorsal artery runs along the dorsal surface, giving off the Circumflex artery and the Cavernosal artery.

Diagram B illustrates the venous drainage of the male genitalia. The Superficial dorsal vein and the Circumflex vein are shown. The Cavernosal veins drain into the Superficial dorsal vein. The Periurethral vein and the Crural veins are also shown, along with Santorini's plexus.

Anterior üretra, pudental sinirden çıkan perineal sinirin bir dalı olan üretrobulbar sinir tarafından uyarılır. Erkeklerde membranöz üretradaki eksternal sfinkterin kontrolü, kadında ise tüm üretranın kas yapısı somatik ve otonomik sinirlerle innerve olur. Somatik lifler n. pudentalis ile gelip eksternal sfinkteri uyarırken, internal sfinkterin uyarımı parasempatik alfa adenerjik sinirlerle olur(24).



Şekil 11: Üretranın sinirsel innervasyonu.

2.2. Üretra Darlığı

Üretra darlığı; etyolojiden bağımsız olarak üretral bir hasar sonrası hasar bölgesinde skar dokusu oluşumu ve üretral lümenin daralması olarak tanımlanır. Üretra darlığı denildiği zaman sadece anterior üretradaki darlıklar akla gelmelidir. Dünya sağlık örgütü çeşitli nedenlerle oluşan posterior üretra darlıklarını üretral kontraktür veya üretral stenoz olarak tanımlamıştır (25, 26).

ÜD tedavi edilmediği takdirde akut üriner retansiyon, hidronefroz ve buna bağlı ilerleyen dönemde böbrek yetmezliği gibi ciddi tablolara neden olmakla beraber prostatit, epididimo-orşit, periüretral apse, enfeksiyon, mesane taşı, fistül gibi komplikasyonlara da sebep olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda ÜD insidansının % 0.2-1.2 gibi yüksek rakamlarda olduğu belirtilmektedir. Özellikle de 55 yaş üzeri erkeklerde bu hastalığın sıklığının belirgin olarak artmıştır (2, 26).

Üretra darlığı patogenezinde üretrada meydana gelen bir hasar sonrası üretranın normal mukoza epiteli skuamöz metaplazi ile yer değiştirmektedir ve

epitelde bulunan küçük çatlaklardan içeri doğru sızan idrar, zaman içerisinde korpus spongiozumu da invaze ederek fibrotik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu tekrarlayan açılmalar ve reaksiyonlar zamanla altta oluşan spongiyofibrozu arttırarak darlık gelişimine neden olur (Şekil 12).



Şekil 12: Üretral travma bağlı mukozal hasar sonrası meydana gelen değişiklikler, tam kat spongiyofibrozis ve darlık gelişimi aşamaları.

Bununla beraber üretra darlığı histopatolojisinde ekstraselüler matrikste hücresel değişikliklerde meydana gelmektedir. Normal konnektif doku, özellikle fibroblastlarla döşeli yoğun bir lif tabakası ile yer değiştiririrken, düz kasın kollajene oranı da belirgin azalmaktadır. Özellikle tip 1 kollajen miktarında artma ve tip3 kollajen miktarında azalma dikkat çekmektedir. Aynı zamanda darlık olan reaksiyone bölgede nitrik oksit (NO) sentezinde belirgin artış olmaktadır (5, 27).

2.2.1 Üretra darlığı etiyolojisi

Üretral darlıklar etiyolojik olarak 4 ana başlık altında toplanabilir. Bunlar idiyopatik, iyatrojenik, travmatik ve inflamatuvar sebeplerdir. Ensık saptanan sebepler, penil üretra darlıklarında iyatrojenik ve inflamatuvar sebeplerken bulber üretra darlıklarında idiyopatik ve iatrojenik sebeplerdir (Tablo 1)(28).

Tablo 1: Üretra darlıkları etiyolojisi (28).

Penil Üretra Darlıkları	Bulber Üretra Darlıkları
İdiopatik, %15	İdiyopatik, %40
İyatrogenik, %40	İyatrogenik, %35
İnflamasyon – İnfeksiyon, %40	İnflamasyon, %10
Travmatik, %5	Travmatik, %15

İdiopatik nedenler daha çok bulber üretrada ve genç hastalarda görülmektedir. Bu durum çocuklukta geçirilip fark edilmeyen travmalar veya embriyolojik olarak gelişim sırasında birleşme bölgelerinde meydana gelen darlıklara bağlanmıştır. Yaşlılarda görülen idiyopatik darlıklar ise daha çok azalmış kan akımı ve iskemiye bağlanmaktadır. İatrojenik üretra darlıkları üretral katerizasyonlar, geçirilmiş hipospadias cerrahileri, transüretral prostat rezeksiyonları (TUR) ve sistoskopik girişimlerin artması ile hem penil üretra hem de bulböz üretra darlığı etiyolojisinde önemli bir paya sahiptir. İnfeksiyon ve inflamasyona bağlı gelişen üretral darlıklar tüm darlıkların %10-40'ını oluşturur. Enfeksiyona bağlı gelişen darlıklar geçirilmiş tek bir enfeksiyondan çok tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı gelişmektedir. Özellikle gonokoksik enfeksiyonlar geçmişte üretra darlığı etiyolojisinde önemli bir paya sahip iken günümüzde nadir görülmektedir(28). Daha çok genç-orta yaş grubu erkeklerde görülen balanitis kserotica obliterans liken sklerozise bağlı gelişen önemli bir inflamatuvar darlık nedenidir. Glans inflamasyonu ile başlar ve meatus darlığı yaparak proksimale doğru ilerler. Fizik muayene ile tanı koyulabilmesi önemlidir ve bu yaş grubu erkeklerde akılda bulundurulmalıdır. Travmatik üretra darlığı sıklıkla bulböz üretrada meydana gelmektedir. Özellikle ata biner tarzda düşme sonucu meydana gelen üretra travmasına bağlı gelişir. Penisin mobil olmasından dolayı travmaya bağlı penil üretra darlıkları ise daha nadir görülmektedir(28).

2.2.2 Üretra darlığı tanısı

ÜD olan erkek hastalar polikliniğe çoğunlukla idrar yapmakta zorlanma, idrar akımında azalma ve idrarı tam boşaltamama gibi obstrüktif işeme şikayetleri ile başvurumaktadırlar. Ayrıca ÜD'ye bağlı gelişen tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, epididimo-orşit, prostatit, hematüri veya mesane taşı gibi üretra darlığının neden olduğu komplikasyonlarla gelen hasta sayısı da oldukça fazladır (26). Fizik muayenede çok fazla bulgu yoktur ancak ileri derecede fibrosis gelişen hastalarda fibrotik üretra dokusu palpasyonla saptanabilmektedir.

Bu şikayetlerle başvuran ve üretra darlığından şüphelenilen hastaların değerlendirmesinde idrar akım ölçümleri, idrar kültürü, üriner ultrasonografi (US) ve rezidüel idrar tayini ilk basamakta tanı aracı olarak istenecek tetkiklerdir. İşeme testinde hastanın düşük akımlı, uzun süreli ve obstrüktif paternde idrar yaptığı görülecektir. Sonrasında yapılacak olan işeme sonrası US'de rezidü idrar olması da tanısal açıdan önemli bir göstergedir. Bu hastalarda yapılacak olan üriner sistem US'de mesanede duvar kalınlaşması ve trabekülasyon artışı yine üretra darlığını destekler nitelikte bulgulardır. US ile üst üriner sistemin değerlendirilip varsa hidronefroz varlığının araştırılması da üretra darlığının yapmış olduğu komplikasyonları saptama açısından önemlidir. Bir sonraki aşama olarak hastaya retrograt üretrografi ve voiding sistoüretrografi (VCUG) işlemi yapılır. Retrograt üretrografi ile sadece distaldeki darlık bölgesi saptanmakta olup darlığın uzunluğu ve daha proksimalde başka darlık olup olmadığı hakkında sağlıklı bilgi elde edilemeyebilir. Distaldeki darlık bölgesinin tedavi edilip daha proksimalde kalan darlık segmentinin atlanması tedaviye bağlı sonuçları olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle retrograt üretrografinin miksiyonel üretrografi ile kombine edilerek çekilmesi ÜD tedavisinin planlanması ve başarısı açısından önemlidir (Şekil 13)(29).



Şekil 13: Üretra darlığı tanısında sistoüretrografi A) Retrograt üretrografi ile sadece distal darlık alanının gösterilmesi. B) Kombine sistoüretrografi ile hem distal hemde proksimaldeki darlık alanlarının gösterilmesi.

Eğer bu tetkiklerle üretra darlığı saptanamaz ise hastaya bir sonraki aşama olarak sistoskopi işlemi planlanabilir. Sistoskopi işlemi ile darlığın yeri, uzunluğu ve şiddeti hakkında bilgi sahibi olunabilmekle beraber darlığa yönelik endoskopik tedavi imkanı da sağlamaktadır. Ayrıca penil yüzeyel ultrasonografide üretra darlığının saptanmasında fibrozisin uzunluğu, yerleşim bölgesi ve ciddiyeti açısından tedaviye yönelik yapılacak işlemlerin planlanması yönünde kıymetli bilgiler verebilmektedir (30, 31).

2.2.3 Üretra darlığı tedavisi:

Üretra darlığı tedavisinin planlamasında darlığın yerleşimi, uzunluğu ve spongiyofibrozisin derecesi önem taşımaktadır. Üretra darlığı tedavisi endoskopik ve açık cerrahi yöntemler olmak üzere iki ana başlıkta toplanmaktadır. Hangi tedavi yönteminin uygulanacağı, hastalığın ciddiyeti, başarı oranları ve tekrarlama olasılıkları hasta ile ayrıntılı olarak konuşulmalı ve tedavi ona göre planlanmalıdır.

2.2.3.1 Endoskopik tedavi yöntemleri

2.2.3.1.1 Üretral Dilatasyon:

Özellikle spongiyoz dokunun tutulmadığı sadece epitelyal darlığı olan hastalarda kullanılan en eski ve en basit ÜD tedavi yöntemidir. Bu tedavi ile amaç spongiyofibrosis gelişmeden skar dokusunu germek ve darlık bölgesini açmaktır. Dilatasyon esnasında yanlış yol(pasaj) oluşumu gibi travmatik üretra yaralanmaları gelişebilir. Bunun olmaması için giderek artan çapta dilatatör ve klavuz guide kullanılması önemlidir (29). Üretral dilatasyon yöntemi lokal olarak uygulanabilmesi nedeniyle özellikle operasyon istemeyen ve fazla sayıda yandaş hastalığı nedeniyle anestezi alamayan hastalarda tercih edilebilir(26). Tekrarlama olasılığının yüksek olması ve yanlış yol (pasaj) oluşumuna bağlı iyatrojenik darlık geliştirme gibi dezavantajları bulunmaktadır (32,33).

2.2.3.1.2 İnternal üretrotomi:

İnternal üretrotomi ilk kez 1973 yılında Sachse tarafından tanımlanmıştır. Transüretral yoldan girilerek dar olan üretral bölge soğuk üretrotom bıçağı ile saat 12 hizasından kesilerek açılır. Kesme işlemine sağlıklı dokuya ulaşana kadar devam edilmesi işlemin başarılı olabilmesi açısından önemlidir. İşlem sonrası darlık alanındaki epitel sekonder yara iyileşmesine bırakılır. Epitelizasyon sonrası darlık bölgesindeki iyileşme lümeni daraltmadan tamamlanırsa ve yüksek kalibrede idrar akımı sağlanırsa üretrotomi başarılı olarak kabul edilir (22).

İnternal üretrotominin daha başarılı sonuçlar verdiği hasta grubu bulber üretra lokalizasyonlu, 1 cm'den küçük, tek, primer, spongiyofibrosis eşlik etmediği ve geniş kalibrasyona sahip darlıklar olarak belirlenmiştir (34-37)

Diğer yandan hastanın daha önceden geçirilmiş internal üretrotomi öyküsü varlığı, darlık alanının 2 cm'den büyük ve multiple olması, işlem öncesi idrar yolu enfeksiyonu varlığı veya inflamatuvar kökenli olması, penil veya membranöz üretra darlıkları ve yaygın spongiyofibrosis eşlik etmesi işlem sonrası rekürrens riskini arttıran faktörlerdir (34-36, 38-40).

İnternal üretrotomilerin en yaygın ve en sık görülen komplikasyonu darlığın tekrarmasıdır. İnternal üretromi sonrası rekürrens %30-50 arasında olup yüksek bir orana sahiptir (36, 40). Ayrıca perineal hematoma, üretral kanama, yapılacak derin insizyonlarda fistül gelişimi ve yine derin insizyonlara bağlı erektil disfonksiyon gelişimi internal üretrotomi sonrası görülebilecek diğer komplikasyonlardır (41).

İnvaziv bir yöntem olmaması, kolay uygulanabilir olması, hastanede kalış süresinin kısa olması, ucuz ve tekrarlanabilir olması internal üretrotominin önemli avantajlarıdır.

İnternal üretrotomi ve üretral dilatasyon ile ilgili yapılan çalışmalar, her iki yöntemde kısa ve orta dönem etkinliklerinin benzer başarı oranına sahip olduğunu göstermiştir (42).

2.2.3.1.3 Lazer üretrotomi:

Soğuk bıçakla yapılan internal üretrotomi işlemine alternatif olarak kullanılan bir yöntemdir. Lazer probu ile darlık alanı normal dokuya ulaşana kadar kesilir ve skar dokusu uzaklaştırılır. Bu amaçla Nd:YAG, Ho:YAG, argon ve excimer gibi lazerler kullanılabilir. Bu lazer teknolojilerinin farklı seviyelerde yakma meydana getirmesi ve değişik derinliklerde doku penetrasyonuna sahip olmaları gibi farklı teknik özellikleri bulunmaktadır (43).Yapılan çalışmalar özellikle kısa ve çok derin olmayan darlıklarda başarılı sonuçlar elde edilebileceğini göstermiştir.

Üriner sistem enfeksiyonu, hematüri, dizüri, üriner retansiyon, üriner ekstrevasiyon, inkontinans ve fistül oluşumu lazer üretrotomilerin görülen komplikasyonlarıdır (26).

İnternal üretrotomi ile lazer üretrotominin karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki yöntem arasında hem etkinlik hem de komplikasyon açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (43, 44).

2.2.3.1.4 Üretral stent:

Sık tekrarlayan ÜD tedavisinde internal üretrotomi ve dilatasyon sonrası dar bölgenin yeniden daralmasını önlemek için kullanılan bir yöntemdir. Tedavide

değişik yapı ve özellikte stentler kullanılmakta olup bu stentler darlık bölgesine endoskop yardımıyla yerleştirilir. Stentlerde yer değiştirme, stentte taşlaşma, spongiyofibrozis derecesinde artma, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, perineal huzursuzluk, idrar kaçırma, üriner retansiyon, hematüri ve ereksiyonda rahatsızlık gibi komplikasyonları bulunmaktadır (45).

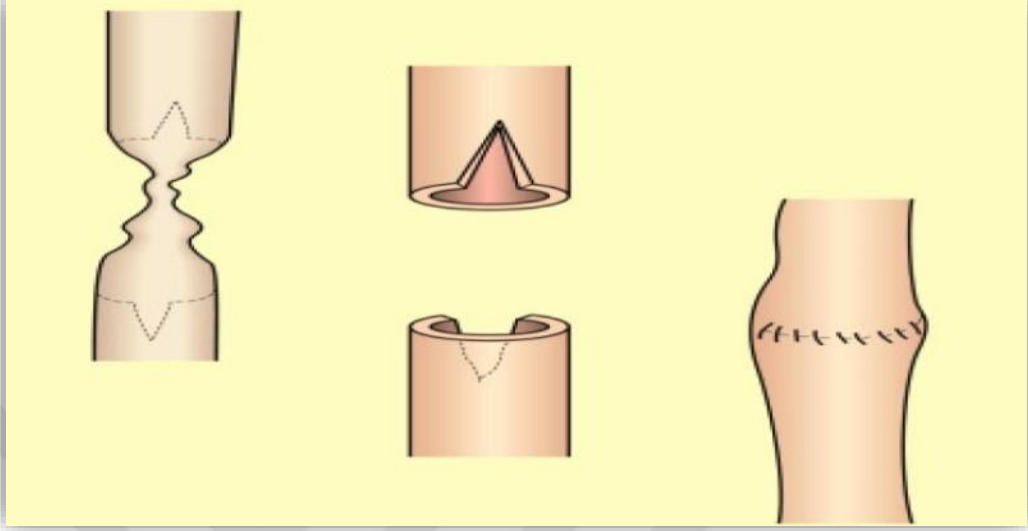
2.2.3.2 Cerrahi rekonstrüksiyon

Üretra darlığı tedavisinde etkili tek bir cerrahi prosedür yoktur. Hangi ameliyatın seçileceği striktürün etyolojisine, yerine ve uzunluğuna, darlık alanı sayısına, sfinktere yakınlık derecesine, fistül, yanlış pasaj veya divertikül gibi komplikasyonların eşlik edip etmemesine göre karar verilir. Seçilecek cerrahi yöntemler kombine edilebileceği gibi aynı prosedürün birkaç seans tekrarlanmasına da ihtiyaç duyulabilir (46). İnternal üretrotomiler ile üretroplastileri karşılaştıran çalışmalarda uzun dönemde tekrarlama sıklığı ve komplikasyon gibi tıbbi parametreler değerlendirilmekle beraber maliyet etkinlik oranları da değerlendirilmektedir. Bu çalışmalarda saptanan sonuçlarda üretroplastilerin çok daha olumlu sonuçlar verdiği gösterilmektedir. Uzun dönem başarı oranları karşılaştırıldığında cerrahi rekonstrüksiyondaki başarı oranları %85-90 gibi çok yüksek iken üretrotomi yöntemleri %20-30 arasında başarı oranına sahiptir(47, 48). Üretroplastiler ÜD tedavisinde hala altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak maliyet etkinlik oranlarına bakıldığında günümüzde halen ilk basamak tedavi yöntemi olarak endoskopik tedavi yöntemleri seçilmektedir (47).

2.2.3.2.1 Anastomotik onarımlar

Uç uca anastomoz üretroplastisi özellikle bulbar üretradaki 2cm'den küçük darlıklar için uygulanan bir tedavi yöntemidir (49-51). Darlık alanı mümkün olduğu kadar darlığın her iki ucunu 1'er cm aşan eksizyonla, spongiyofibrozis alanını da içine alacak şekilde çepeçevre çıkartılır, geriye kalan normal üretra uçları spatule edilir, biribiri üzerine getirilerek anastomoz yapılır (Şekil 14). Uygun vakalarda uç uca anastomoz üretroplastisinin başarı oranları %90 üzerinde saptanmıştır (49). Bu cerrahi prosedürde özellikle darlık bölgesi spongiyofibrozis alanıyla birlikte

tamamıyla çıkarılmışsa, anastomoz geniş ve gergin olmadan yapılmışsa başarı oranı artar (46, 52).



Şekil 14: Darlık segmentinin çıkartılması, spatülasyon ve uç uca anastomoz

İki santimetreden uzun darlıkları olan ve flep yada greft üretroplasti yapılamayan hastalarda uç uca anastomoz yapılacak ise gerginliği azaltmak için iki korpus kavernozum dokusu dikkatli bir şekilde ayrılmalıdır. Fibrotik dokunun tamamen eksize edilmesi için darlık alanının proksimal ve distal kısımlarından itibaren üretranın mobilize edilmesi önemlidir. Bu teknik ile 2 cm de daha uzun darlık alanlarına da uç uca anastomoz üretroplastisi uygulanabilir ancak bu işlem sırasında penis ve uretranın vasküler ve nöronal yapısında bozulma, ameliyat sonrası dönemde geçici erektil disfonksiyon, penis boyunda kısalma ve penil kurvatur gelişebilir. Bu komplikasyonlardan dolayı özellikle 2 cm'den uzun darlık alanı olan hastalarda eğer yapılabiliyorsa flep yada greft üretroplastisi daha uygun bir tedavi seçeneğidir (53).

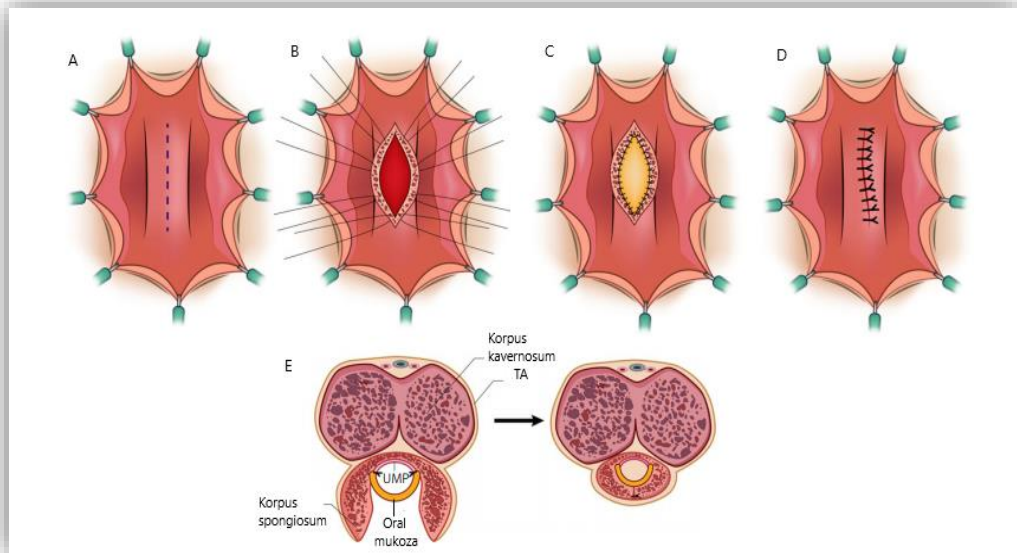
2.2.3.2.2 Greft üretroplastiler

Greft üretroplastiler genellikle 2 cm'den daha uzun, anastomoz üretroplastisi yapılamayan ve anastomoz sırasında gerginlik oluşabilecek hastalarda kullanılmaktadır. Greft materyali olarak penil deri, skrotal deri, ağız mukozası

(bukkal veya dil), mesane mukozası ve rektal mukoza kullanılabilir. Ağız mukozası greftleri hastadan elde edilme kolaylığı, saçlı deri içermemesi, dayanıklı olması ve yüksek başarı oranları bakımından en çok tercih edilen greftlerdir (24, 54-56) . Ağız mukozası ile yapılan greft üretroplastisinde intraoperatif oral kanama, ağrı, geçici ağız açmakta güçlük, infeksiyon ve tükürük bezi kanalı yaralanması gibi komplikasyonlar olabilmektedir. Greftler ventral veya dorsal yüzünden yerleştirilebilmektedir (Şekil 15, 16).

2.2.3.2.2 .1 Ventral onlay greft üretroplasti

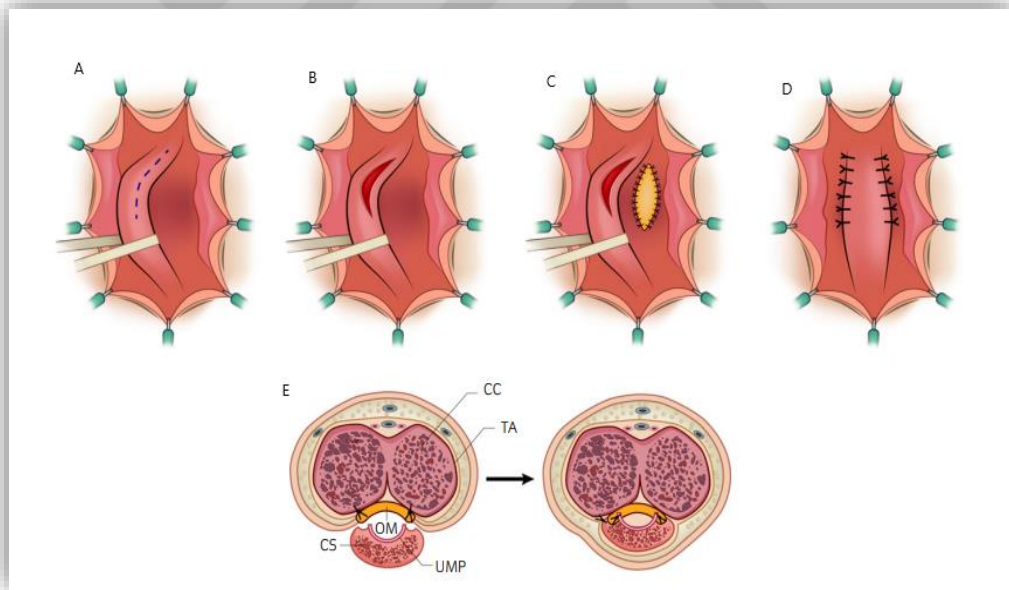
Ventral onlay üretroplasti ilk olarak 1996 yılında Morey ve McAninch tarafından tanımlanmıştır. Bukkal greft kanlanma desteği için spongiyöz dokuya bağımlı olduğundan ventral onlay üretroplasti özellikle 1 cm'den daha geniş spongiyöz dokuya sahip olan hastalarda tercih edilir. Bu yöntem özellikle uzun proksimal veya midbulbar üretradaki darlıklarda kullanılmaktadır. Bunun nedeni proksimal ve midbulbar üretrada, distal bulbar üretraya göre daha kalın bir spongiyöz doku bulunmasıdır. Bu teknikte korpus spongiosum darlık alanı üzerinde ventral yüzü boyunca açılır. Oral mukoza grefti üretral mukoza tabakasının kenarına dikilir ve kanlanmayı arttırmak için greft üzerine korpus spongiosum kapatılır (57)(Şekil 15).



Sekil 15: Bulber üretra darlıklarında ventral onlay üretroplasti (57): A) Korpus spongiosum ventral yüzü boyunca açılır. B) Darlık olan üretral lumen açığa çıkarılır C) Oral mukoza grefti üretral mukoza tabakasının kenarına dikilir D) Korpus spongiosum oral mukoza grefti üzerinden kapatılır E) Greflenmiş üretra lümeninin kesitsel görünüşü.

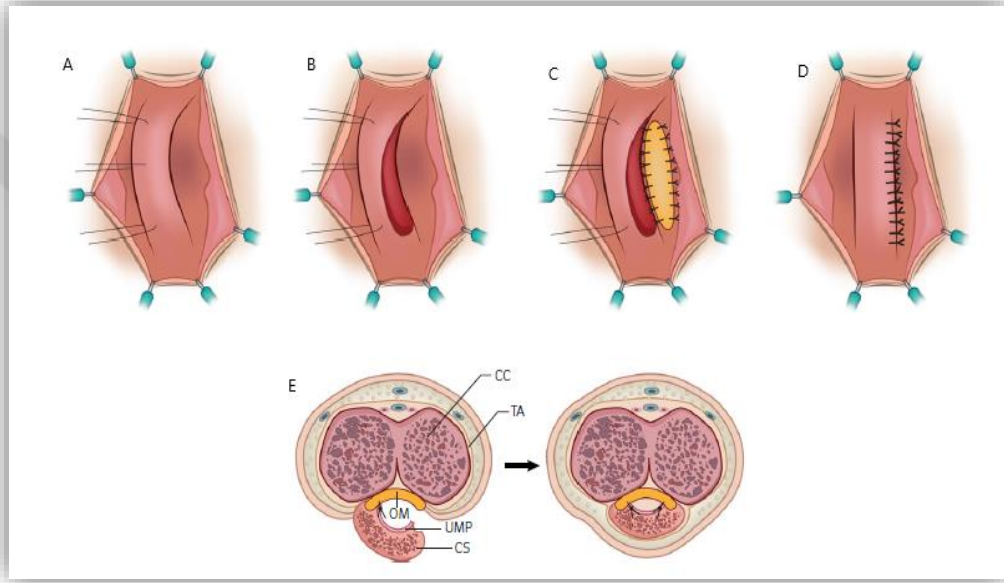
2.2.3.2.2 Dorsal onlay greft üretroplasti

Bu teknik ya Barbagli'nin tariflediği üretranın çevresel mobilizasyonu yapılarak veya Kulkarni'nin tariflediği tek taraflı diseksiyon yapılarak uygulanabilir. Barbagli'nin tanımladığı dorsal onlay üretroplastide üretra tamamen mobilize edildikten sonra 180 ° döndürülür, striktürlü segmentin dorsal tarafında üretrotomi yapıldıktan sonra Oral mukoza grefti korpus kavernosum üzerine sabitlenir ve darlık alanı tamamen kapacak şekilde üretra greft üzerine kapatılır(57)(Şekil 16).



Şekil 16: Bulber üretra darlıklarında dorsal onlay üretroplasti (Barbagli tekniği) (57): A) Üretra serbestlenir ve ters döndürülür B) Dorsal üretral yüzey darlık boyunca orta hattan açılır. C) Oral mukoza grefti, korpus kavernosum üzerine sabitlenir D) Bulbar üretra geri döndürülür ve oral mukoza greftinin kenarı üretral mukozal tabakasının kenarına dikilir. E) Greflenmiş üretra lümeninin kesitsel görünüşü

Kulkarni'nin tarif ettiği tek taraflı dorso-lateral üretroplasti tekniğinde, üretranın tam çevresel mobilizasyonunu ortadan kaldırmak, üretranın dorsal kısmına dolaşım sağlamak ve üretranın sinir yapısını korumak amaçlı üretra tek taraflı mobilize edilir ve sadece dorsolateral hat boyunca açılır. Oral mukoza grefti albugineaya dikildikten sonra oral greftin sağ kenarı üretral açıklığın sol kenarına dikilir (Şekil 17). Bu teknik ile bulbospongiosus kas, perinenin santral tendonu ve üretranın nörovasküler yapıları korunabilmektedir(57).



Şekil 17: Dorsolateral Onlay greft (Kulkarni tekniği) (57): A) Üretra tek taraflı mobilize edilir. B) Darlık alanı dorsolateral hat boyunca açılır. C) Oral mukoza grefti albugineaya dikildikten sonra oral greftin sağ kenarı üretral açıklığın sol kenarına dikilir. D) Korpus spongiosum oral mukoza grefti üzerinden kapatılır. E) Üretra lümeninin kesitsel görünüşü

Hem ventral hem de dorsal onlay greft tekniklerinin kendine göre avantajları ve dezavantajları bulunmakla beraber birçok çalışmada aralarında çok da fark olmadığı belirtilmektedir (58, 59). Yapılan çalışmalarda ventral yoldan greftlemenin teknik olarak daha kolay olması, üretra mobilizasyonunun ve diseksiyonunun daha az yapılması nedeniyle komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu belirtilmekle beraber dorsal yoldan greftlemede divertikül oluşum riskinin az olduğu, doku

kanlanmasına daha uygun olduğu ve daha geniş çaplı üretra elde edilebileceği belirtilmektedir (26, 60-62). Günümüzde ventral greft üretroplasti daha çok mid ve proksimal bulbar üretra darlıklarında tercih edilirken distal bulbar üretra darlıklarında dorsal onlay tekniği öne çıkmaktadır (53).

2.2.3.2.2 .3 Çift yönlü greft üretroplastisi (Palminteri Tekniği)

Ciddi obstrüksiyona yol açan darlıklarda alternatifler cerrahi tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır. Bu teknikte darlık boyunca sadece üretranın mukozal dokusu açılarak greft materyali zarar görmüş mukoza kenarlarına dikilir ve spongiyoz doku büyük ölçüde korunmaya çalışılır (63).

2.2.3.2.2 .4 Asopa dorsal inlay greft üretroplastisi

Özellikle komplike, geçirilmiş operasyonlara sekonder mobilizasyonu zorlaşmış ve ciddi obstrüksiyonu bulunan üretra darlıklarında başka bir alternatif cerrahi yöntemdir. Bu teknikte ise üretra proksimal ve distalde sağlıklı üretraya kadar ventral olarak insize edilir. Dorsal yüzdeki darlık bölgesinde derin bir şekilde insize edilip, skarlı doku eksize edildikten sonra greft dokusu üretral tabakanın kenarlarına dikilerek korpus kavernosuma sabitlenir. Ventral yüzdeki üretra dokusunda üretral katater üzerinden retübülize edilir (57, 63).

2.2.3.2.3 Flep Üretroplastisi

Flep üretroplastisi ilk defa 1968 yılında Orandi tarafından penil cilt dokusunun ters döndürülerek darlığın onarılması şeklinde tanımlanmıştır(64). Quartey 1970'li yılların sonunda distal penil veya prepisyum dokusunu kullanarak bu tekniği geliştirmiştir(65). McAninch ise 1993 yılında tekniği daha da geliştirerek flep olarak Buck's fasiyasının kanlanmasından faydalanmıştır(66). Flap üretroplastisinde genel olarak uygun uzunluk ve genişlikteki penil deri insize edilir. Üzerinde deri dokusu taşıyan dartos üretral darlık üzerini kapatacak şekilde mobilize edilir ve derinin serbest ucu, darlık bölgesine boyu boyunca suture edilir. Deri kısmı üretra üstüne devrilerek, dartos faysa ucu üretranın diğer kenarına suture edilir (67).

2.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

2.3.1 Hiperbarik oksijen tedavisi tanımı

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO) kapalı bir ortamda 1 mutlak atmosfer basıncından (1 atmosphere absolute = 1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha fazla bir basınçta, oksijenin toksik etkilerinden kaçınılmak amaçlı aralıklı %100 oksijen solutulması ile uygulanan medikal bir tedavi metodudur (68).

1 ATA ya da daha düşük basınçlarda %100 oksijen solutulması, vücutta sadece belirli bölgelere %100 oksijen uygulananan tedaviler ya da 1 ATA'dan yüksek basınçta %100'den az oksijen uygulanması HBO tedavisi olarak kabul edilmemektedir. Minimum 1,4 ATA veya daha yüksek bir basınçla tedavi uygulandığı takdirde bu tedavi HBO tedavisi olarak adlandırılır (68).

Tek bir hastanın tedavi edildiği tek kişilik basınç odaları bulunmakla beraber aynı anda birden çok hastanın tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odalarında da HBO tedavisi uygulanabilmektedir (69) (Şekil 18). Ülkemizde çoğunlukla çok kişilik basınç odaları kullanılmaktadır.



Şekil 18: Tek kişilik ve çok kişilik hiperbarik oksijen kabinleri

2.3.2 Hiperbarik oksijen tedavisi tarihçesi

HBO tedavisi ilk olarak 1662 yılında İngiliz rahip Henshaw tarafından “Domicilium” isimli bir kabine körükle hava verilmesi ve basınçlı bir ortam oluşturulmasıyla gerçekleştirilmiştir(70, 71). 1770’li yıllarda Carl Wilhelm Scheele ve İngiliz Joseph Priestley tarafından oksijenin keşfi gerçekleşmiş ve oksijenle tedavi uygulanmıştır (70, 72). 1830 yıllarda Junod, Pravas ve Tabarie tarafından bu tedaviye tekrar araştırılmaya başlanmış ve basınç odalarında çeşitli hastalıklara tedaviler uygulanmıştır(73). 1840’lı yıllarda, Triger, kezon olarak bilinen basınçlı hava tünellerinde uzun süre çalışan işçilerde eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları tespit etmiş ve sonrasında bu bulguların, dekompresyon hastalığı belirtileri olduğu saptanmıştır(74). 1850’li yıllardan sonra hiperbarik tıp konusundaki en önemli araştırmalar Paul Bert tarafından yapılmıştır. Paul Bert yaptığı çalışmalarda basınçla gaz çözünmesi arasındaki ilişkiyi, hava kabarcığı oluşumunu, hastalık oluşumunda çözünmüş gaz miktarından çok serbest gaz miktarının önemli olduğunu belirtmiştir. Paul Bert çalışmalarında dekompresyon patolojilerinin sebebinin kezon havasındaki nitrojen olduğunu belirlemiş ve basıncın düşürülmesi sırasında geçen sürenin uzatılmasıyla nitrojenin atılımının artacağını ve dekompresyon bulgularının azalacağını göstermiştir. Paul Bert tedavide oksijen kullanımından ilk bahseden kişidir. Ayrıca dekompresyon patolojilerini rekompresyonla geçirmeyi hedefleyen “dekompresyon bekleme” terimi de ilk kendisi tarafından kullanılmıştır(75). Hiperbarik oksijen tedavisi tıpta ilk defa 1937 yılında Behnke ve Shaw tarafından dekompresyon hastalarını tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. 1938 yılında Almeida ve Costa HBO’yu lepra tedavisinde kullanmıştır. 1942’de ise End ve Long yapmış oldukları hayvan çalışmalarında karbonmonoksit (CO) zehirlenmesini HBO ile tedavi etmişlerdir. İnsanlarda CO zehirlenmesinde HBO tedavisini ise ilk olarak 1960 yılında Sharp ve Smith kullanmıştır (71).

Günümüz tıbbında kullanılan modern HBO tedavisi üzerine çalışmalar 1950’den sonra başlamaktadır. Churchill-Davidson tümörlerde radyoterapi duyarlılığı ile HBO arasındaki ilişki üzerine çalışmalarda bulunmuşlardır.(76).Boerema da HBO tedavisini kalp ve dolaşım sistemi üzerine yaptığı çalışmalarda kullanmıştır.

Bununla birlikte Boerema 1960'da çok düşük hemogloblin düzeylerine sahip domuzları basınç odası içerisinde yaşatarak hayatlarını sürdürülebileceğini kanıtlamış ve "Life Without Blood" (kansız hayat) adını verdiği çalışmasını yayınlamıştır (77).

1960'lı yıllardan sonra HBO alanında çalışmalar artmış olup ilk defa 1963 yılında Amsterdam'da çeşitli hastalıklarda HBO kullanımının sonuçlarının tartışıldığı ilk uluslararası hiperbarik tıp toplantısı yapılmıştır. Ancak bu süreç sonrasında pek çok hastalık basınç odalarında tedavi edilmeye çalışılmış ve bu durum HBO tedavisinin gelişiminde gerilemeye neden olmuştur (71).

Bu gerilemenin önüne geçmek amaçlı European Underwater and Baromedical Society (EUBS) ve Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee for Hyperbaric Medicine, ECHM) tarafından, yeni çalışmalar çerçevesinde Avrupa'da HBO tedavisi ile ilgili ortak kararlar alınmış ve HBO tedavisinin endikasyonları netleştirilmiştir(70). 1994 yılında ECHM tarafından, HBO tedavisi endikasyonlarının yer aldığı ilk konsensus bildirisi yayınlamıştır.

2.3.3 Hiperbarik oksijen tedavisinin etki mekanizmaları

2.3.3.1 Fiziksel etki mekanizmaları

Kapalı bir ortam içerisinde basıncın artırılması ile oksijen solutulması esasına dayanan bir tedavi yöntemi olan HBO tedavisinin etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi için bazı gaz kanunlarını bilmekte fayda vardır.

2.3.3.1.1 Boyle gaz kanunu

$$P.V = k \text{ (T sabit)} \quad P: \text{Basınç} \quad V: \text{Hacim} \quad k: \text{Sabit}$$

Formülü ile bilinen bu kanunda sabit sıcaklıkta, belirli bir kütledeki gazın hacminin, basıncı ile ters orantılı olduğu belirtilmektedir. Bu kanuna göre sabit sıcaklıkta basıncın artırılması gaz kabarcıklarının hacminde küçülme meydana getirir. Bu kanun arteriyel gaz embolisi olan ve dekompresyon patolojisi gelişen durumlarda tedavi olarak HBO kullanılmasının temel prensibini oluşturur. Ayrıca HBO tedavisinin en sık yan etkisi olan barotravmalar Boyle Gaz Kanunu ile

açıklanmaktadır. Bundan dolayı barotravma riskinin azaltmak için tedavi sırasında basınç artışları ve basınç çıkışlarının dikkatli ve yavaş yapılması gerekmektedir (78).

2.3.3.1.2 Henry gaz kanunu

Bu kanuna göre sabit sıcaklıkta bir sıvı ya da doku içinde çözünen gaz miktarı ile o gazın parsiyel basıncı arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Her bir gazın, farklı sıvılardaki çözünürlük kat sayısı farklıdır ve bu çözünürlük katsayısı sıcaklıkla değişmektedir. Vücutta bulunan oksijen %97-98 oranında hemoglobine bağlı olarak taşınmaktadır. %2-3'lük kısım ise plazmada çözünmüş olarak dokulara taşınır(79). Deniz seviyesinde ölçülen arteriyel oksijen saturasyonu %97,5'dur ve 1 gram hemoglobin, 1,34 ml oksijeni bağlamaktadır. Sağlıklı bir insanda hemoglobin değerini 15 gr/dl olarak kabul edersek, 100 ml kanda sağlıklı bir insanda yaklaşık 19,5 ml oksijen taşınabilir. Kapiller seviyede ise oksijen saturasyonu %75 civarında ölçülmekte ve taşınan oksijen miktarı 14,5 ml'ye kadar düşmektedir. Venöz sisteme geçiş ile birlikte ise dokulara yaklaşık 5 ml oksijen transfer edilir ve doku oksijenizasyonu sağlanır. HBO tedavisi ile hemoglobinden bağımsız olarak, plazmada çözünen oksijen miktarı artar. Örneğin 2,8 ATA'da %100 oksijen solunmasıyla, 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı 6 ml olmakta ve bu sayede dokuların hemoglobin ile yarışmaya girmeden oksijen ihtiyacını karşılanmaktadır (79).

2.3.3.1.3 Dalton gaz kanunu

Bu kanuna göre bir gaz karışımındaki toplam basınç, karışımındaki her gazın kısmi basınçlarının toplamıdır ve aşağıdaki formülle gösterilmektedir.

$$P_T = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$$

P_T : Gaz karışımındaki toplam basıncı

$P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$: Karışımındaki gazların kısmi basınçları toplamı

Soluduğumuz havanın yaklaşık %21'ini oksijen, %78'ini nitrojen, kalan %1'ini diğer gazlar oluşturur. Atmosfer basıncı deniz seviyesinde 1 kg/cm², 760 mmHg veya 1 ATA'ya eşittir. Bu kanuna göre havadaki oksijenin parsiyel basıncı $21/100 \times 760$

mmHg = 159,6 mmHg (yaklaşık 160 mmHg) veya 0,2 ATA olarak hesaplanmakta ve ortam basıncı 2 katına çıkarıldığında oksijenin parsiyel basıncı da doğru orantılı olarak artar ve 320 mmHg veya 0,4 ATA olmaktadır(80).

2.3.3.1.4 Charles ve Gay Lussac gaz kanunları

J. Charles gazların basınç ve sıcaklıkla olan ilişkisini, sabit basınç altında, gazların hacimleri ile sıcaklıkları doğru orantılıdır şeklinde tanımlarken, L. Gay-Lussac sabit hacimli bir gazın, basıncı ile sıcaklığı doğru orantılıdır şeklinde tanımlamıştır. Her iki kanun da aşağıdaki formül ile ifade edilmektedir.

$$P_1 / T_1 = P_2 / T_2 \text{ (V: sabit) } P: \text{ Basınç } V: \text{ Hacim } T: \text{ Sıcaklık}$$

Bu kanuna göre, HBO tedavisi sırasında basınç odalarındaki basıncın hızlı bir şekilde artırılması ortam sıcaklığını artırır(80). Bu nedenle hiperbarik oksijen tedavisi sistemlerde iklimlendirme yapılması önemlidir.

2.3.3.2 Fizyolojik etki mekanizmaları

HBO fizyolojik etkileri basıncın doğrudan etkisi ve parsiyel oksijen basıncının yükselmesiyle oluşan metabolik etkiler olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir.

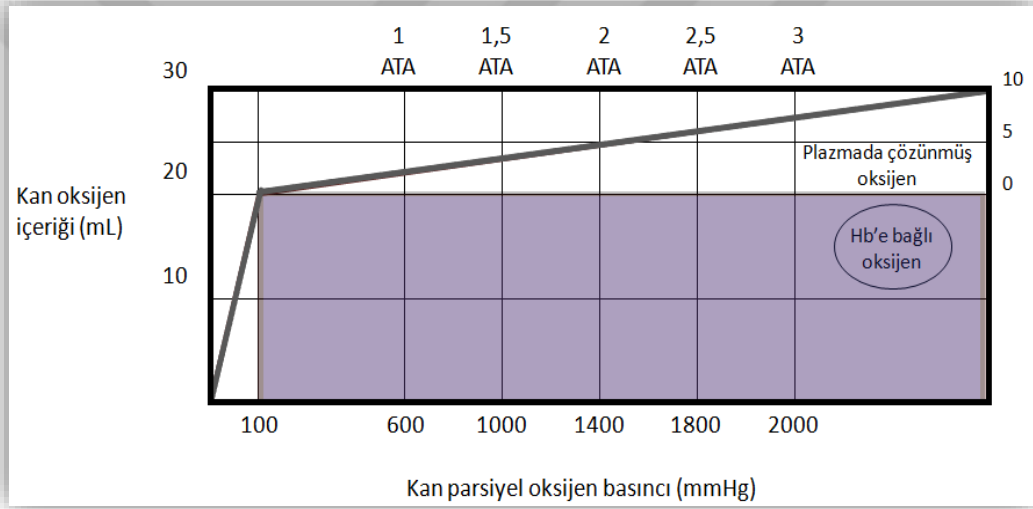
2.3.3.2.1 Doğrudan basınç etkisi

Bu etki Boyle gaz kanunu ile açıklanmaktadır. Bu kanuna göre sabit sıcaklıkta basıncın artırılmasıyla gaz kabarcıklarının hacminde küçülme meydana gelmekteydi. Dekompresyon hastalığı ve gaz embolisi gibi hastalıklarda altta yatan nedenin doku içerisindeki gaz kabarcıkları olduğu bilinmektedir ve bu hastalıkların tedavisinde doğrudan basınç etkisi önemli yer tutmaktadır. Basınç etkisiyle kabarcık boyutu azalır, yüzey gerilimi artar ve kritik bir çapa kadar küçülen gaz kabarcığı sonrasında kollabe olur. Basıncın bu etkisi gazlı gangrende de tedaviyi olumlu yönde etkiler. Doğrudan basınç etkisi, gazlı gangrende doku içinde bulunan gazın hacminde küçülme meydana getirerek, hastalığın olduğu bölgede basıncın azalmasını ve buna bağlı dolaşımın rahatlamasını sağlar. Yara bölgesindeki basıncın azalması, perfüzyonun düzelmesi ağrının da gerilemesine yardımcı olur (81).

2.3.3.2.2 Yüksek parsiyel oksijen basıncının etkileri

Normal şartlarda ve basıçlarda dokulara oksijeni taşıyan hemoglobin neredeyse tamamen oksijene doymuş olarak bulunduğu için normobarik ortamda %100 oksijen solutmak, hemoglobine bağlı oksijeni anlamlı olarak arttırmaz. Bu sebeple dokuların oksijenizasyonunu arttırmak için plazmada çözünmüş olan oksijenin miktarı artırılması gerekmektedir (81).

Henry Kanununa göre ortamdaki basıncın artmasıyla plazmada çözünmüş oksijen miktarı ve buna bağlı olarak kanda taşınan oksijen kapasitesi de artar (Şekil 19).



Sekil 19: Basıncın oksijen çözünürlüğüne etkisi

Özellikle hemoglobinin yeterli miktarda oksijen taşıyamadığı CO zehirlenmesi gibi durumlarda, HBO tedavisinin bu etkisinden faydalanılmaktadır. HBO tedavisi ile plazmada çözünmüş oksijen miktarı artar, dokulardaki hipoksi ve CO'nun toksik etkileri azalır. Ayrıca HBO tedavisi yine aynı etki mekanizması sayesinde, derin anemilerde ve hipoksinin görüldüğü diğer patolojilerde de kullanılabilir (81).

2.3.3.3 Antihipoksik etki

HBO tedavisi ile kandaki çözünmüş oksijen miktarda artış olması sonucu oksijenin dokularda ulaşabileceği difüzyon mesafesi artar ve oksijen hücreler arası bölümden daha uç bölgelerdeki hücrelere ulaşabilir. Bu etkilerinden dolayı HBO tedavisi CO zehirlenmesi, civa zehirlenmesi ve periferik iskemik hastalıklar gibi doku kanlanmasının azaldığı hastalıklarda tedavide kullanılmaktadır (82).

2.3.3.4 HBO' nun yara iyileşmesine etkisi

Yara; hücre, doku yada organların kimyasal veya fiziksel nedenlerde dolayı bütünlüğünün bozulması olayıdır. Yara iyileşmesinin inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyon/maturasyon olmak üzere üç evresi bulunmaktadır. Yara iyileşmesi inflamasyon fazı ile başlar. Bu evrede doku hasarı ile birlikte hasarlanan ve vasküler bütünlüğün bozulduğu bölgede önce fibrin tıkaç oluşur. Fibrin tıkaç oluşumunu takiben kemataktik faktörlerin etkisi ile hasarlanan bölgeye nötrofil ve monosit göçü meydana gelir. HBO tedavisi ile inflamasyon fazında görevli nötrofillerin hem oksidatif ve hem de non-oksidatif fonksiyonları artmaktadır (83).

Proliferasyon fazında fibroblastlar ve endotel hücreleri ön planda olup bu hücreler doku matriksinin üretimi ve yeniden damar oluşumundan sorumludur. Doku matriksinin ana elemanı kollajendir ve damarlanma olmadan kolajen oluşamazken, kollajen olmadan da damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine destek doku sağlanamaz. Kollajenin üçlü heliks yapısının oluşması, hücrelerden salınması ve stabilizasyonu için hidroskilasyon reaksiyonları gerekmektedir. Prolin hidrosilasyonu ve lizin hidrosilasyonu ile gerçekleşen bu tepkimeler oksijene bağımlıdır ve gerçekleşebilmeleri için en az 30-40 mmHg parsiyel oksijen basıncına ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak yara dokusunda oksijenizasyon bozulmuştur, hipoksiktir ve parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır. HBO etkisi ile dokuda hipoksi düzelir, kollajen sentezi için gerekli reaksiyonlardaki oksijen karşılanmış olur ve kollajen yapımı hızlanır (12).

Yara iyileşmesinin son evresi matürasyon (remodeling; rejenerasyon) evresidir. Bu evrede daha önceki fazlarda üretilen kollajen lifleri arasında çapraz bağlar oluşmakta ve bağ dokusu daha da güçlenmektedir. Bu çapraz bağların oluşması için de oksijen gerekmektedir ve gerekli olan parsiyel oksijen basıncı 20-60

mmHg olarak belirtilmektedir (84). HBO tedavisi ile parsiyel oksijen basıncında artış sağlanması bu evreyi de olumlu yönde etkilemektedir.

Bu aşamalardan sonra re-epitelizasyon evresi gelir. Yara bölgesindeki epitel hücrelerinin granülasyon dokusu üzerine ilerlemesi ve epitel dokusu ile kapanması (re-epitelizasyon) sırasında da oksijene ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3.3.5 Antitoksik etki

Clostridium perfringes bakterisinin neden olduğu gazlı gangren, anaerobik myonekrotik ve ölümcül olabilen bir enfeksiyondur. Bu bakterinin ürettiği alfa ekzotoksin ile hücre membranlarına zarar verip ve damar geçirgenliği artırır. HBO alfa ekzotoksin üretimini baskılayarak antitoksik etki gösterir(85).

2.3.3.6 Antibakteriyel etki

HBO tedavisi bu etkiyi bakterilerle doğrudan savaşarak , savunma sisteminin bakterilere yanıtını güçlendirerek veya antibiyotiklerin bakteriler üzerindeki etkisini artırarak gösterir. HBO etkisi ile serbest oksijen radikallerinde artış görülür ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan savunma sistemi olmayan anaerob bakterilerin DNA ve RNA dizileri hasar görür ve bakteri canlılığını sürdürmez.

Lökositler oksijen bağımlı olan ve olmayan iki yol ile mikroorganizmaları öldürmektedir. Lökositlerin oksijene bağlı öldürme mekanizmaları, oksijenin parsiyel basıncı 30 mmHg'nın altına indiğinde durur. HBO tedavisi ile bu değerin 30 mmHg'dan 1200 mmHg'ye çıkarılması, konağın savunma sisteminin güçlenmesine ve bakterilere karşı savaşmasına olumlu etki gösteririr (85).

HBO bazı antibiyotiklerle sinerjistik ya da additif etkileşime girerek antibiyotik etkinliğini artırır. Aminoglikozidler, florokinolon, vankomisin ve teikoplanin gibi antibiyotiklerin etkinliğinin HBO tedavisi ile arttığı bilinmektedir (85, 86).

2.3.3.7 Kardiyovasküler etkiler

HBO kardiyovasküler sistemde bradikardiye ve buna bağlı olarak kardiyak outputda azalmaya yol açar (87). Ancak doku oksijenizasyonu arttığı için bu durum olumsuz bir etkiye yol açmaz. Oksijeni daha az miktarda kandan alabilen dokularda

buna bağılı periferik vazokonstriksiyon görölür ve periferik direnç artar. HBO tedavisinin antiödem etkisi ve kan basıncındaki minimal artış gelişen bu vazokonstriksiyona bağılıdır.

Ödemin artmasını engelleyen diğeri bir mekanizma ise Hipoksik ortamdaki damar geçirgenliğinin artması, oksijenizasyonun artması ile düzelmesine ve ekstrasvasküler alana sıvı kaçağı azalmasına bağılıdır (87).

2.3.4 Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları

HBO tedavisi bazı ölkelerde kontredikasyonlar dışındaki çoğı hastalıkda denenmekte olup, bazı ölkelerde ise sadece etkinliğı bilimsel olarak kanıtlanmış hastalıklarda kullanılmaktadır. Ölkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın HBO tedavi merkezleri için kabul ettiğı endikasyon listesi Tablo 2'de belirtildiğı gibidir.

Tablo 2: HBO tedavisi uygulanan özel sağlık kuruluşları hakkında yönetmelik'te yer alan endikasyon listesi.

1. Dekompresyon hastalığı
2. Hava veya gaz embolisi hastaları
3. Karbonmonoksit ve siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu olan hastalarda
4. Gazlı gangren (Klostridyal Miyonekroz)
5. Yumuşak doku nekrotizan enfeksiyonu gelişen hastalarda
6. Crush yaralanma, kompartman sendromu gelişen hastalar ve travmaya bağılı akut iskemi durumlarında
7. Diyabetik ve diyabetik olmayan nedenlere bağılı yara iyileşmesinin geciktiğı arteriyel ve venöz yetmezlik yaraları
8. Aşırı kan kaybı gelişen durumlarda
9. Radyasyon sonucu gelişen nekrozlarda
10. Kronik dirençli osteomyelit hastaları
11. Kanlanması şüpheli olan deri flepleri ve greftleri
12. Termal ve inhalasyon yanıklarında
13. Beyin absesi gelişen hastalarda

14. Anoksik ensefolapati durumlarında
15. Ani işitme kaybı gelişen hastalarda
16. Retinal arter tıkanıklığı gelişen hastalarda
17. Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri

2.3.5 Hiperbarik oksijen tedavisinin kontrendikasyonları

HBO tedavisinin kontrendikasyonları mutlak ve göreceli olmak üzere ikiye ayrılır. HBO tedavisi, tedavi edilmemiş pnömotoraks hastalarında olayın tansiyon pnömotoraksa dönüşmesine neden olarak hayati tehlikeye yol açmaktadır. Bu nedenle pnömotoraks varlığı HBO tedavisinde tek mutlak kontrendikasyondur. Eğer pnömotoraksı olan bir hastanın mutlaka HBO tedavisi alması gerekiyorsa işlem öncesi hastaya öncelikle göğüs tüpü takılmalıdır (88). HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonları tabloda yer almaktadır.

Tablo 3: HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonları (88).

1. Üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı
2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
3. Direkt grafide semptom vermeyen akciğer lezyonu varlığı
4. Göğüs yada kulak cerrahisi öyküsü
5. Kontrolsüz yüksek ateşli durumlar
6. Gebelik varlığı
7. Kapalı alan korkusu (klostrofobi)
8. Epileptik nöbet geçirme öyküsü

2.3.6 Hiperbarik oksijen tedavisinin yan etkileri

Barotravma basınç etkisiyle vücutta içi hava dolu boşlukların hasarlanmasıdır ve Boyle gaz kanunu ile açıklanmaktadır. Barotravmalar HBO tedavisinin en çok karşılaşılan yan etkisidir ve en sık orta kulak barotravması görülmektedir. Orta kulak barotravması daha çok ilk seansta olmaktadır. Basınç artışı esnasında östaki borusundan orta kulağa hava girişini sağlamak amaçlı kulak eşitleme tekniklerini hastaya öğretmek ve bunu özellikle basınçlamanın ilk dönemlerinde yapılması gerektiğini belirtmek, orta kulak barotravmasını önleme adına önemlidir. Hiperbarik oksijen kabiniinde basınçlamanın yavaş yapılmasında yine orta kulak barotravmasını önleyici bir yöntemdir. Orta kulak barotravması çoğu hastada sadece bir kez ortaya çıkar ve bir kaç gün tedavi alınmaması halinde kendiliğinden geriler. Çok şiddetli barotravmalarda nadiren de olsa kulak zarında rupture meydana gelebilir. Bu durum kulak zarının enfekte olamaması halinde %90 oranında spontan olarak düzelir (9, 89).

Sinüs boşlukları barotravma görülebilen bir diğer alandır. Burun boşluğu ile bağlantılı olan bu sinüslerdeki barotravma valsalva manevrası ile engellenebilmektedir. Ancak burun boşluğu ile bağlantıyı sağlayan kanallarda hava geçişini engelleyecek alerjik rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal polip, kitle (mukosel vb) veya obstrüksiyon oluşturabilecek deviasyon gibi durumlarda barotravmaya yatkınlık görülebilir.

Ayrıca nadir de olsa, güçlü valsalva manevrası yapılması durumunda iç kulak barotravması ve dış kulak yolunda obstruktif bir patoloji (buşon, kitle vb) varlığında dış kulak barotravması görülebilmektedir (90).

Barotravmalar arasında en ciddi ve ölümcül sonuçlara neden olabileni akciğer barotravmasıdır. Akciğerler elastik yapıda bir organlardır. Ancak basınç değişikliği ile akciğerlerin esneme kapasitesinin üzerinde gerilmesi gibi durumlarda veya basınç azalması sırasında, bronşiyal tıkanıklık ve akciğerlerde hava hapsine neden olan durumların varlığında (bül,blep,kist vb.) alveolar hasar meydana gelmektedir. Bu hasara bağlı arteriyel gaz embolisi, pnömotoraks, pnömomediastinum ve cilt altı amfizem gibi acil tedavi gerektirebilecek ciddi yan etkiler gelişebilmektedir (91).

Oksijen toksisitesi HBO tedavisinin mortal olabilecek diğ er bir önemli yan etkisidir. 3 ATA ve üzerindeki basınc larda HBO tedavisi uygulanması MSS’de oksijen toksisitesine neden olabilir. Bu yuzden standart HBO tedavisi 3 ATA altındaki basınc larda yapılmaktadır. Ancak epilepsi öyküsü gibi MSS patolojisi olan kişilerde standart tedavi basınc ların da bile oksijen toksititesi görülebilmektedir. Dekompresyon hastalığı veya kronik osteomyelit gibi uzun süreli HBO tedavisi alan hastalarda öksürük, solunum sıkıntısı ve sternum altında ağrı gibi semptomlar ile karşımıza çıkan pulmoner toksisite gözlenebilir. Toksisite belirtileri oksijen solunmasına ara verilmesini takiben gerilemektedir (88, 91).



3.MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Planı

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 19.02.2019 tarih ve 2019/1/10 karar numaralı izni ile laboratuvar hayvan bakım ilkelerine uyularak Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DÜDAM) gerçekleştirildi. Bu çalışmada laboratuvarında 23 °C oda sıcaklığında, %50-60 nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, yem ve su alımları düzenli olarak karşılanan, 4 aylık 28 adet 2.5 +/- 0.5 kg ağırlığında erkek New Zealand cinsi tavşan kullanıldı. Çalışmada kullanılan tavşanlar, çalışma süresince sınırsız şekilde standart laboratuvar yemi ve su ile beslendiler. Çalışmaya dahil edilen hayvanlar laboratuvar ortamında her biri ayrı kafeste olacak şekilde izlendiler (Şekil 20).



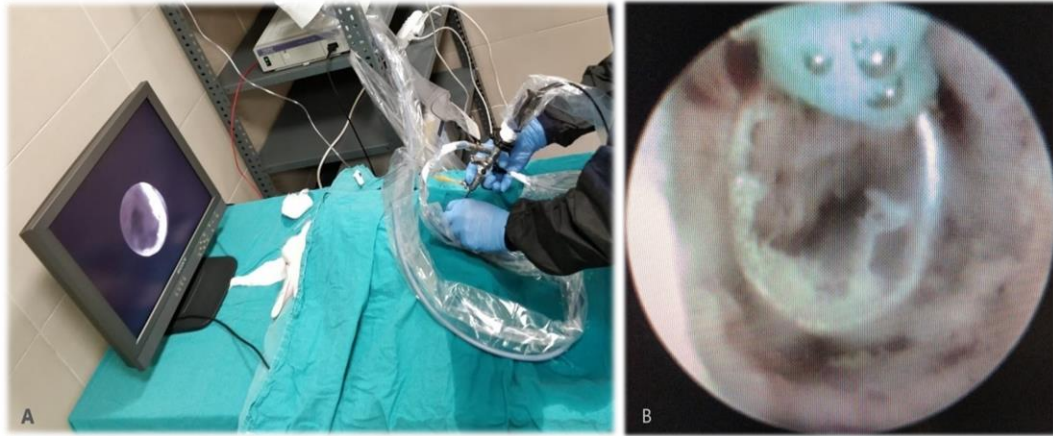
Şekil 20: Deney hayvanları laboratuvarı hayvan kafesleri

3.2 Anestezi

Çalışmada kullanılan hayvanlar labaratuvar merkezine getirildikten sonra yaklaşık 1 hafta işlem yapılmadan kafeslerinde takip edildi. Çalışmanın yapılacağı gün tavşanlar araştırma labaratuvarına getirilip tartıldı. Tavşanlara intramuskuler ketamin hidrokloride 15 mg/kg (Ketalar®, Eczacıbaşı ilaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. İstanbul) ve intramuskuler 6 mg/kg ksilazin (Rompun®, Bayer Türk Kimya Sanayi, İstanbul) verilerek anestezi sağlandı.

3.3 Üretra Hasar Modeli

Anestezi ile sedasyon uygulanan tavşanlar supin pozisyona getirilerek genital bölgeleri povidine-iodine ile temizlendi. Uygun örtüm ve arıttıktan sonra görüntüleme sistemi altında 11 f pediatrik rezektoskop (Karl Storz Endoskop) ile eksternal meatustan girilerek elektrokoterizasyon ile darlık oluşturuldu. Uygulanacak olan koterizasyon pediatrik elektrokoter yardımıyla 40 w gücünde ve eksternal sfinkterin distalinde, orta üretra seviyesine uygulandı(Şekil 21). Elektrokoterizasyona mukoza beyazlaşana ve ülser olana kadar devam edildi (92, 93). Tüm bu işlemler aynı uzunluk ve derinlikte darlık oluşumunu sağlamak amaçlı aynı hekim tarafından yapıldı.



Şekil 21: A) Uygun örtüm ve arıttıktan sonra görüntüleme sistemi altında üretral hasar oluşturma B) Elektrokoter yardımıyla 40 w gücünde, orta üretra seviyesine koterizasyon uygulama işlemi

3.4 Deney Grupları

Çalışmamızda kullanılan tavşanlar grup 1’de 8 tavşan, grup 2’de 10 tavşan ve grup 3’de 10 tavşan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grup 2 ve grup 3’deki 20 tavşanın üretrasına 10 mm uzunluğunda çevresel elektrokoterizasyon yapılarak hasar oluşturuldu ve bu iki gruptaki tavşanlar hasar oluşumunu takiben rastgele seçilerek grup 2 ve grup 3’e dağıtıldı.

Grup 1: Sham olan grup1’deki 8 tavşana herhangi bir tedavi verilmedi. Bu gruba 28 gün takip sonrası sadece üretroskopi ve retrogratüretrografi uygulanarak normal üretranın görüntülenmesi yapıldı(94). Görüntüleme sonrası hayvanlar sakrifiye edilip histopatolojik inceleme amaçlı penektomi işlemi uygulandı.

Grup 2 : Tedavisiz grup olan grup 2’deki 10 tavşan, üretral hasar oluşturulan 20 tavşan arasından rastgele seçildi ve bu gruba herhangi bir tedavi verilmedi. Bu gruptaki 1 tavşanın postoperatif 26. günde kötüleşmesi üzerine anestezi ile sedasyon uygulanıp endoskopik ve radyolojik görüntülemeleri yapıldıktan sonra histopatolojik inceleme amaçlı sakrifiye edildi ve çalışmaya dahil edildi. Kalan 9 tavşanda takip süresince herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Postoperatif 28. günde endoskopik ve radyolojik görüntülemeleri yapılan tavşanlar histopatolojik inceleme amaçlı sakrifiye edildi.

Grup 3: Tedavi grubu olan grup 3’deki 10 tavşan da üretral hasar oluşturulan 20 tavşan arasından rastgele seçildi. Bu gruptaki tavşanlara postoperatif aynı gün başlanarak ara vermeden günde 1 seans olmak üzere 2 ATA basınç altında toplam 90 dk süresince, deney hayvanları için özel olarak yaptırılmış hiberbarik oksijen tankında, toplam 21 gün tedavi uygulandı(95)(Şekil 22). Tavşanlar kabin içerisine ayrı ayrı kafeslerde ve her seansta maksimum 3 adet olacak şekilde alındı (Şekil 22). Seans süresince kabin içerisinde gözlemlenen hayvanlarda herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Bu gruptaki 3 tavşanda , HBO tedavisinin ikinci haftasında seans sonrası farklı günlerde olmak üzere, minimal üretral kanama izlendi ve 1 gün sonra bu kanamanın gerilediği gözlemlendi. Postoperatif 28. günde endoskopik ve radyolojik görüntülemeleri yapılan bu gruptaki tüm tavşanlar da histopatolojik inceleme amaçlı sakrifiye edildi ve penektomi işlemi uygulandı.



Şekil 22: A) Deney hayvanları için özel olarak tasarlanmış hiperbarik oksijen kabini. B) Tavşanların kabin içerisindeki görünümü.

3.5 Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Tedaviye postoperatif aynı gün başlandı. Üretral hasar oluşturulan tavşanlar arasından seçilen Grup 3'teki 10 tavşana, günde 1 kez olacak şekilde toplam 21 seans, HBO tedavisi uygulandı. Tedavi deney hayvanları için özel olarak yaptırılmış, 3 tavşanın aynı anda kafesleri ile beraber sığabileceği, teknik özellikleri Tablo 3'te belirtilen 100x55 cm boyutlarındaki hiperbarik oksijen kabini içinde gerçekleştirdi(Şekil 22). 21 seans sonunda tedavi sonlandırıldı. Tedaviler 2 ATA basınçta ve her biri toplam 90 dakika sürecek olan seanslar halinde uygulandı. Tedavi öncesinde kabin 5 dakika süre ile %100 oksijen ile yıkandı, ardından kabin içi basınç yavaş yavaş arttırılarak 10 dakikada istenen tedavi derinliğine ulaşıldı. 2 ATA basınçta 60 dakika süre ile tedavi uygulandı, dekompresyon ise 15 dakikada sağlandı ve toplam 90 dakikada tedavi sonlandırıldı.

Tablo 4: Hiperbarik oksijen kabini teknik özellikleri.

Maksimum çalışma basıncı	3 bar (4 ATA)
Test basıncı	4,5 ATA
Gözetleme Camı	Akrilik pencere
İç Çap	55 cm
Toplam Uzunluk (iç)	100 cm
Çelik Malzeme:	Basınçlı Kap Çeliği
Penatratörler	6 X 1/4" NPT
İhtiyaç duyulan kaynak basıncı	3.5 – 10 bar

3.6 Üretradaki morfolojik değişikliklerin görüntülenmesi

Toplamda 28 gün takip sonrası, tüm gruptaki tavşanlara, üretradaki morfolojik değişiklikleri değerlendirmek amacıyla endoskopi ve retrograt üretrografi yapıldı ve değişiklikler görüntülenerek kayıt altına alındı. Ayrıca histopatolojik inceleme amaçlı darlık oluşturulan gruptaki darlık bölgesi mesafelendirilerek her bir tavşan için ayrı ayrı not edildi.

3.7 Histopatolojik Olarak İncelenme

Histopatolojik inceleme Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Çalışma sonunda tüm gruptaki tavşanlar kurban ediliş üretraları çıkarıldı. Darlık olan gruptaki tavşanların daha önceden ölçülerek saptanan darlık bölgesi belirlenerek distal ve proksimalden 1 cm fazla alınacak şekilde eksize edildi. Çıkarılan ve darlık kısmı ayrılan tüm üretra dokuları histopatolojik inceleme amaçlı % 10'luk formaldehit solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Örneklerin tümü doku takip cihazında takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan mikrotom ile herbiri 5 µm kalınlığında seri kesitler oluşturularak Hemotoksilen Eozin (HE) ve Mason-Trikrom boyaları ile boyandı. Kesitler ışık mikroskopunda 8X, 20X, 40X ve 100X büyütmede yorumlandı. Fibrozis

skorlaması, masson trikrom boyama sonucu aynı patolog tarafından Tablo 4’te belirtilen şekilde yorumlandı(96).

Tablo 4: Fibrozis skorlama tablosu.

Fibrozis Yüzdesi	Fibrozis Değeri	Fibrozis Puanı
Boyanma ve fibrozis olmayanlar (%0)	(-)	0 Puan
Hafif boyanma ve fibrozis (<%25)	(+)	1 Puan
Orta derecede boyanma ve fibrosis (%25-%50)	(++)	2 Puan
Yoğun boyanma ve fibrosis (>% 50)	(+++)	3 Puan

3.8 İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda tüm verilerin tamamlayıcı istatistikleri (ortalama, standart sapma yüzdesi, maximum ve minimum) hesaplandı. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayım kontrolü Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Varyansların homojenlik varsayımları ise levene testi incelendi. Gruplar arası karşılaştırmada grup sayısı ve varsayımların sağlanma durumuna göre Independent Samples t-test, Kruskal Wallis (post hoc dunn test) ve Mann-Whitney U testleri uygulanmıştır. Analizlerin tümü SPSS 22 programında yapıldı ve $p < 0.005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Endoskopik Bulgular

Toplamda 28 gün takip sonrası çalışma gruplarındaki tüm tavşanların üretraları pediatrik sistoskop ile endoskopik olarak incelendi. Yapılan endoskopide üretradaki morfolojik değişiklikleri değerlendirdi ve kayıt altına alındı.

Sham grubu olan grup 1'deki 8 tavşanın incelemesinde tüm tavşanlarda normal üretra dokusu görüntülendi (Şekil 23). Herhangi bir patolojik bulgu ve darlık gelişimi izlenmedi.



Şekil 23: Sham olan grup 1'deki normal üretranın endoskopik görünümü.

Darlık oluşturulan ve tedavi almayan grup 2'deki 10 tavşanın endoskopik incelemesinde tüm tavşanlarda darlık gelişimi izlendi. 1 tavşanda lumeni kısmi olarak daraltan darlık alanı izlenirken (Şekil 24-A), geri kalan tüm tavşanlarda ise üretra lumenini orta-ciddi derecede kapatan ancak idrar geçişine izin veren darlık alanı izlendi (Şekil 24-B,C). Postoperatif 26. günde kötüleşen 1 tavşan ise kronik inflamasyon sürecini tamamlamasından dolayı çalışmaya dahil edildi ve yapılan incelemesinde üretral lumenin tama yakın kapalı olduğu izlendi (Şekil 25-A). Retrograt üretrografisinde ise minimal bir geçiş alanı izlendi (Şekil 25-B). Sonrasında sakrifiye edilen tavşanın yapılan laparotomisinde batında yaygın sıvı birikimi ve mesanede perforasyon alanı izlendi (Şekil 25-C).



Şekil 24: Tedavisiz grup olan Grup 2'deki tavşan üretralarının endoskopik görüntüleri: A) Grup 2'deki kısmi üretra darlığı olan 1 tavşanın üretrasının endoskopik görünümü. B)-C) Grup 2' deki orta-ciddi üretra darlığının endoskopik görünümü.



Şekil 25: Postoperatif 26. günde takibi sonlandırılan tavşanın görüntülemeleri A) Üretradaki tama yakın darlık alanının endoskopik görünümü. B) Darlık alanının üretrografik görünümü. C) Laparotomi sonrası saptanan makroskopik mesane perforasyonu.

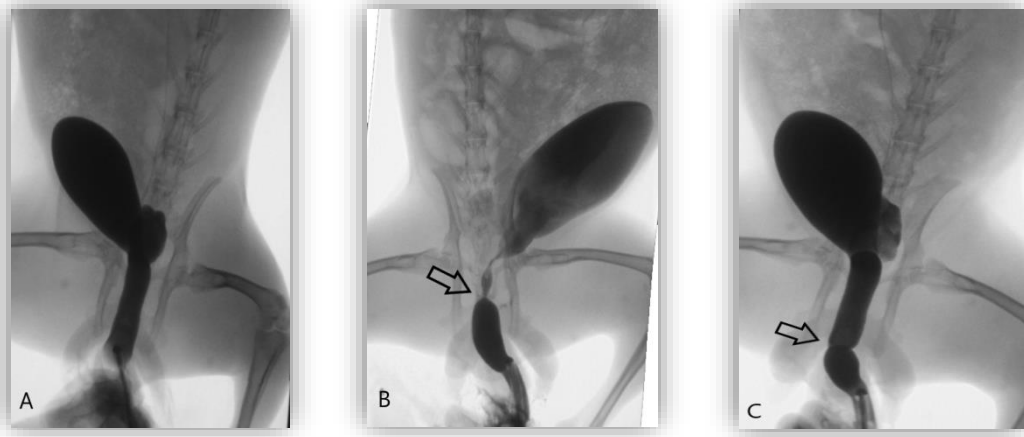
Tedavi grubu olan grup 3'deki 10 tavşanın endoskopik incelemesinde ise 3 tavşanda neredeyse normale yakın üretra dokusu izlendi(Şekil 26 A). 3 tavşanda kısmi darlık alanı izlenirken (Şekil 26-B), 4 tavşanda ise orta derecede darlık alanı izlendi(Şekil 26-C). Bu gruptaki hiçbir tavşanda lumeni tama yakın daraltan darlık alanı izlenmedi.



Şekil 26: Tedavi grubu olan grup 3'deki tavşan üretralarının endoskopik görüntüleri: A- Tama yakın iyileşmiş üretra dokusunun görünümü B- Hafif derecede darlık izlenen üretra C- Orta derecede darlık izlenen üretra görünümü.

4.2 Üretrografik Bulgular

28 gün takip sonrası tüm gruplardaki tavşanlara üretradaki darlık oluşumunu değerlendirmek ve üretra çaplarını ölçmek amaçlı anestezi altında retrograt üretrografi çekilimi yapıldı (Şekil 27). Üretraya yerleştirilen bir katater yardımıyla üretra lumeni tama yakın ortaya çıkana kadar kontrast madde yavaş bir şekilde üretra içine verilerek görüntüler kayıt altına alındı. Tüm bu süreçler aynı ürolog tarafından yapıldı. Darlık alanının 1 cm distalindeki üretra normal olarak kabul edildi ve kontrast madde verilimi sırasında darlığa bağlı meydana gelen üretradaki genişleme göz ardı edilerek ölçümlene yapıldı. Normal üretra çapları, darlık bölgesindeki üretra çapı ve darlık yüzdesi ayrı ayrı hesaplanarak kayıt altına alındı (Tablo 5).



Şekil 27: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’deki tavşanlarda üretraların üretrografik görüntülemeleri A- Grup 1’deki tavşanlarda normal üretra görünümü B- Tedavisiz grup olan Grup 2’deki minimal idrar geçişine izin veren darlık formasyonu. C- HBO tedavisi alan Grup 3’deki tama yakın açık üretranın üretrografik görünümü.

Tablo 5: Deney gruplarının üretrografik ölçümlerle saptanan normal üretra ve darlık çapları ile darlık olan tavşanlarda üretra darlık yüzdeleri.

Grup No	Tavşan No	Normal Üretra Çapı (mm)	Üretra Darlık Çapı (mm)	Üretra Darlık Yüzdesi(%)
Grup 1 (Sham)	1	10.7	-	-
	2	11.3	-	-
	3	10.9	-	-
	4	11.4	-	-
	5	9.7	-	-
	6	9.2	-	-
	7	12.1	-	-
	8	10.8	-	-
Grup 2 (Tedavisiz Grup)	1	9.5	2	78.94
	2	9.1	0.9	90.10
	3	11.1	2.7	75.67
	4	10.3	1.8	82.52
	5	9.9	2.5	74.74
	6	10.4	2	80.76
	7	9.5	1.3	86.31
	8	11.7	8.7	25.64
	9	10.5	2.3	78.09
	10	11.2	3.5	68.75

Grup 3 (Tedavi grubu)	1	10.2	7.4	27.45
	2	10.1	7.4	26.73
	3	11.9	7.8	34.45
	4	10.5	9.7	7.61
	5	12.9	12.1	6.20
	6	11.2	9.3	16.96
	7	11.3	7.3	35.39
	8	10.7	7.9	26.16
	9	9.7	8.2	15.46
	10	11.5	9.1	20.86

Yapılan istatistiksel değerlendirmede tüm gruplardaki normal üretra çaplarının ortalama değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3’de sırasıyla 10.76 mm, 11 mm ve 10.32 mm ölçölmüş olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p=0,604$)(Tablo 6).

Tablo 6: Tüm gruplardaki normal üretra çaplarının istatistiksel analiz sonuçları.

		Çalışma Grubları		
		Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Tedavisiz Grup)	Grup 3 (Tedavi Grubu)
Normal Üretra apları	Mean	10,76	11,00	10,32
	Standard Deviation	,93	,96	,84
	Minimum	9,20	9,70	9,10
	Maximum	12,10	12,90	11,70

Darlık oluşturulan grup 2 ve grup 3'deki tavşanların 28 günlük takip sonrası ölçülen darlık bölgesindeki üretra çaplarının istatistiksel incelemesinde ortalanca değerleri grup 2 ve grup 3'de sırasıyla 2,15 mm ve 8,052 mm olarak ölçülmüştür. Grup 2'de ölçülen üretra çapı ortalanca değeri, grup 3 ve kontrol gruplarında ölçülen değerden anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,023$, $p<0,001$) (Tablo 7).

Üretral daralma yüzdesi değerlendirildiğinde grup 2'deki daralma yüzdesi ortalanca değeri %78,52 tedavi grubunda ise bu oran %23,51 olarak hesaplanmış olup tedavi almayan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek daralma yüzdesi ve ortalanca değeri bakımından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7: Grup 1'deki normal üretra ortalanca değeri ve grup 2 ile 3 deki darlık oluşturulan üretra çaplarının ortalanca değeri ve darlık yüzdelerinin istatistiksel olarak karşılaştırması.

		Çalışma Grupları			p
		Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Tedavisiz Grup)	Grup 3 (Tedavi Grubu)	
Üretra Çapları (mm)	Median	10,85	2,15	8,052	<0,001
	Interquartile Range	1,15	0,90	1,90	
Üretra Darlık Yüzdesi (%)	Median	-	78,52	23,51	<0,001

4.3 Histopatolojik Bulgular

Sakrifiye edilip penektomi işlemi yapılan tüm gruplardaki tavşanların dokuları histopatolojik inceleme amaçlı % 10'luk formaldehit solüsyonunda 24 saat fikse edilerek doku takip cihazında takibe alındı ve parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan mikrotom ile herbiri 5 µm kalınlığında seri kesitler oluşturularak Hemotoksilen Eozin (HE) ve Mason-Trikrom boyaları ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobu altında aynı patolog tarafından değerlendirildi ve Masson trikrom boyama sonrası fibrozis skorlaması 0-3 arasında olacak şekilde derecelendirildi (Tablo 8).

Tablo 8: Deney gruplarının Masson trikrom boyama sonrası histopatolojik olarak fibrozis dereceleri ve skorları.

Grup No	Tavşan No	Fibrozis Derecesi	Fibrozis Skoru
Grup 1 (Sham)	1-8	-	0
Grup 2 (Tedavisiz Grup)	1	+++	3
	2	+++	3
	3	++	2
	4	+++	3
	5	+++	3
	6	+++	3
	7	++	2
	8	+	1
	9	++	2
	10	++	2
Grup 3 (Tedavi grubu)	1	+	1
	2	++	2
	3	+	1
	4	-	0
	5	-	0
	6	+	1
	7	+	1
	8	++	2
	9	+	1
	10	-	0

Gruplar fibrozis skorlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sham grubunda fibrozise rastlanmazken tedavi almayan grup 2’de tedavi grubu grup 3’ e göre anlamlı derecede yüksek fibrozise rastlanmıştır ($p<0.001$) ve tedavi almayan grupta ölçülen patoloji skoru ortanca değeri, tedavi grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Grup 2 ve Grup 3’deki patolojik fibrozis skorlarının istatistiksel karşılaştırması.

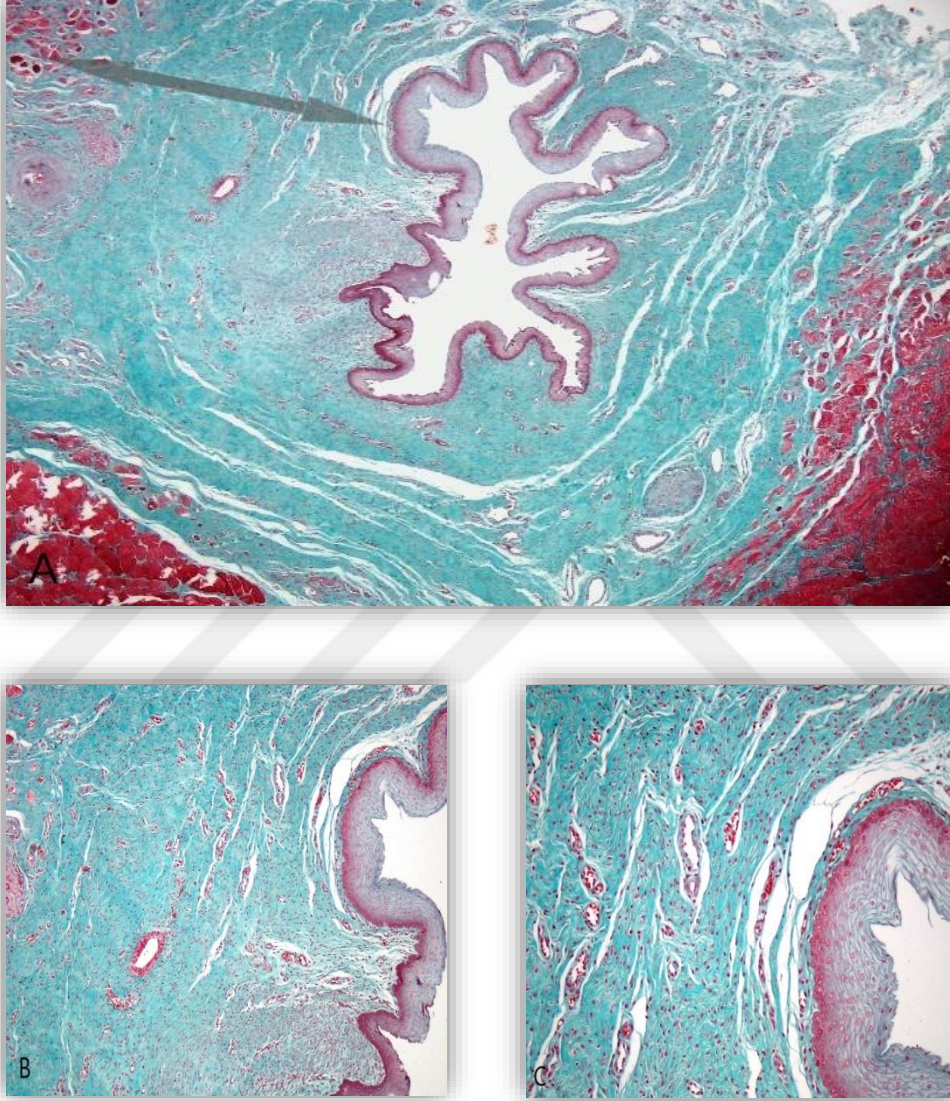
		Çalışma Grupları		p
		Grup 2 (Tedavisiz Grup)	Grup 3 (Tedavi Grubu)	
Patolojik Fibrozis Skoru	Median	2,5	1	<0,001
	Interquartile Range	1	1	

Yapılan histopatolojik incelemede Grup 1'deki tavşanlardan alınan dokularda herhangi bir fibrozis bulgusu ve submukozal dokuda kollajen birikimi izlenmedi(Şekil 28)



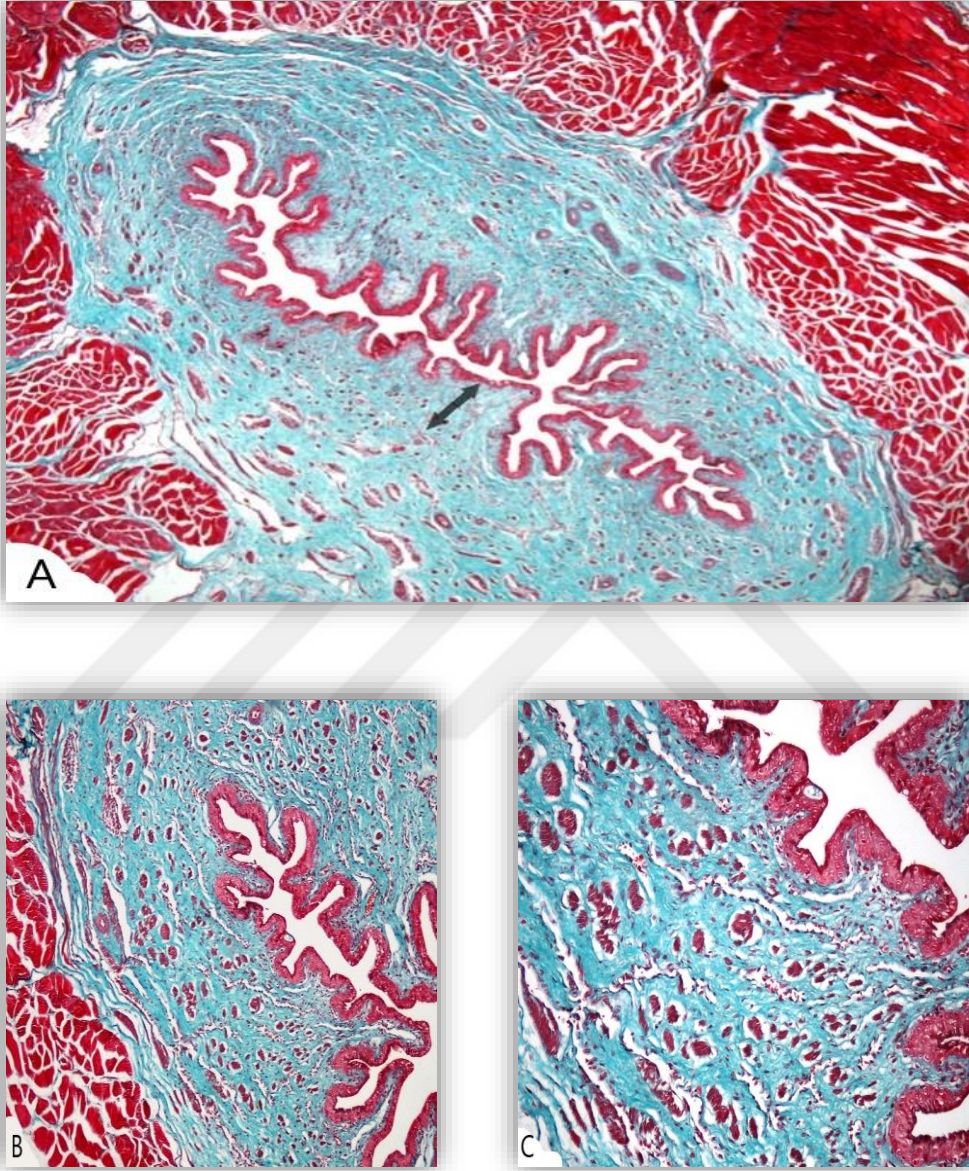
Şekil 28: Grup 1'deki normal üretral dokunun patolojik kesitsel görünümüleri:
A) Submukozal dokuda kollajen birikimi izlenmemiştir. (Mason-trikrom, X 10)
B) Submukozal dokunun Mason-trikrom X 25'lik görünümü. C) Submukozal dokunun Mason-trikrom X 40'lık görünümü

Tedavi almayan Grup 2’deki tavşanların alınan örneklerinin incelemesinde 1 tavşanda submukozal dokuda hafif derecede kollajen birikimi, 4 tavşanda orta derecede kollajen birikimi izlenirken 5 tavşanda submukozal dokudan kas tabakasına kadar uzanan ileri derecede kollajen birikimi izlendi (Şekil 29).



Şekil 29: Grup 2’deki üretral dokunun patolojik kesitsel görünümeleri: A) Submukozal dokuda yoğun derecede kollajen birikimi (Mason-trikrom, X 10). B) Submukozal dokudaki yoğun kollajen birikiminin Mason-trikrom X 25’lik görünümü. C) Submukozal dokudaki yoğun kollajen birikiminin Mason-trikrom X 40’lık görünümü.

HBO tedavisi alan grupta 3 tavşanda herhangi bir kollajen birikimi izlenmedi. 5 tavşanda hafif derecede kollajen birikimi izlenirken yalnızca 2 tavşanda submukozal alanda orta derecede fibrozis ve kollajen birikimi izlendi(Şekil 30).



Şekil 30: Grup 3'deki üretral dokunun patolojik kesitsel görünüşleri:
A) Submukozal dokuda hafif derecede kollajen birikimi (Mason-trikrom, X 10).
B) Submukozal dokudaki kollajen birikiminin Mason-trikrom X 25'lik görünümü.
C) Submukozal dokudaki kollajen birikiminin Mason-trikrom X 40'lık görünümü.

5. TARTIŞMA

ÜD, günlük pratikte sık karşılaşılan, idrar yolu enfeksiyonu , skrotal-perineal apse, akut idrar retansiyonu, prostatit, mesane taşı, epidimit-orşit ve tedavi edilmediğinde böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilecek komplikasyonlara neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan tedavilere rağmen tekrarlama olasılığının yüksek olması, ciddi ve sık morbiditelere yol açması ayrıca sağlık sistemine maddi külfet yüklemesi nedeniyle önemli bir hastalıktır (2, 26). Etiyolojisinde travma, inflamatuvar ve iyatrojenik nedenler ön plandadır (28).

Üretral darlık tedavisinin amacı en az morbidite ve mortaliteyle hastayı tedavi etmek ve üretra darlığına bağlı gelişebilecek komplikasyonları engellemektir.

Tedavi yöntemleri genel olarak endoskopik ve açık cerrahi yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan endoskopik yöntemler üretral dilatasyon ve internal üretrotomidir. Endoskopik yöntemler invaziv olmamaları, kolay uygulanabilir, ucuz ve tekrarlanabilir olmaları nedeniyle başlangıçta avantajlı gibi görünse de uzun süreli takiplerde %20-30 arasında değişen başarı oranlarına sahiptirler. Tekrar cerrahi gerektirme ihtimallerinin de yüksekliği bu yöntemlerin hala sorgulanır durumda olmasına neden olmaktadır (47, 48). Düşük tedavi başarı oranlarının ve yüksek rekürrens riskinin en önemli nedeninin fibrozisdeki anormal artış olduğu bilinmektedir (97). Açık cerrahi girişimler düşük rekürrens ve % 85-90 gibi yüksek başarı oranlarına sahipken zor ve yüksek maliyetli olmaları nedeniyle sadece sayılı merkezlerde, deneyimli ellerde ve seçilmiş hasta gruplarında uygulanmaktadır (47, 48). Günümüzde, en etkin ve en başarılı tedavi yöntemine ulaşmak için konuyla ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Girişimsel işlemlerinden sonra oluşan üretral hasara bağlı darlık gelişimini önlemek, tedavide kullanılan dilatasyon ve internal üretratomi sonrası oluşan yüksek rekürrens oranlarını azaltmak bugün için araştırmacıların üzerinde durduğu önemli sorunlardır. Tüm bu nedenler araştırmacıları, darlık gelişimini önlemeye ve rekürrens oranlarını azaltmaya yönelik medikal tedavileri araştırmaya sevk etmiştir. Üretral darlığı tedavi etmekten çok oluşumunu önlemek daha mantıklı bir yaklaşım

olarak görünmektedir. Bu görüşe istinaden biz bu çalışmada hiperbarik oksijen tedavisinin üretral hasar sonrası üretral darlık gelişimini önlemedeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Literatürde üretral hasar oluşturarak darlık oluşumunu sağlamak amaçlı yapılmış birçok deneysel model bulunmaktadır. Jaidane ve ark. tavşanlarda 11 Fr pediyatrik rezektoskop ile bulbar üretrada verumontanumun yaklaşık 15 mm distaline, saat 1 ile 11 hizası hariç çepeçevre tüm üretrayı mukoza beyazlaşana ve ülser olana kadar koagüle ederek hasar oluşturmuşlardır (92). 2016 yılında Kurt ve arkadaşları ise tavşanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada 11 Fr pediyatrik rezektoskop ile eksternal sfinkterin distaline elektrokoter yardımıyla yaklaşık 40 w gücünde mukoza beyazlaşana kadar çepeçevre koterizasyon uygulayarak darlık oluşturmuşlardır (93). Fu ve arkadaşları yine tavşanlarda endoskopik olarak 13 Fr rezektoskop ile eksternal meadan girerek bulber üretrada aynı şekilde darlık oluşturmuşlardır (94). Bunlar haricinde Ayyıldız ve ark. ratlarda internal üretrotominin soğuk bıçağını kullanarak darlık oluşturmuşlardır. Ayyıldız ve ark. yapmış oldukları çalışmada eksternal meadan yaklaşık 0,4 cm proksimalden başlayarak spongios dokuyu kapsayacak derinlikte, saat 4 ve 8 hizasından longitudinal kesi yaparak üretral hasar oluşturmuşlardır(96). Dünder ve arkadaşlarının yine ratlarda yapmış oldukları çalışmada ince bir çengeli ratın eksternal measından geçirip saat 12 hizasından üretral kanama görülene kadar çizilmesi ile hasar oluşturmuşlardır (98). Sahinkanat ve ark. ise açık cerrahi bir teknik kullanarak ratın penil cildini deglove ederek eksternal meatusun 15 mm proksimalinden üretrayı makasla saat 2-10 arasından, kas ve spongiyoz dokuyuda içerecek şekilde transvers olarak keserek hasar oluşturmuşlardır (99).

Ratlarda oluşturulan üretral darlık modellerinde darlık oluşturma işlemi körlenmesine yapıldığından üretraya yeterli hasar verilip verilmediğini ya da darlık olup oluşmadığını anlamak mümkün olmamaktadır. Tavşanlarla yapılan çalışmalarda oluşturulan üretral darlık modeli, ratlarda uygulanan modellere kıyasla görerek darlık oluşturulması, tedavi sonrasında kontrol amaçlı direk grafi altında üretrografi yapılabilmesi ve endoskopik olarak da tedavi sonrası değişikliklerin görüntüleme ile kayıt altına alınması açısından daha avantajlı olacağını

düşündüğümüzden biz çalışmamızda Kurt ve arkadaşlarının tavşanlarda uygulamış olduğu deneysel üretral darlık modelini uygulayarak darlık oluşturmayı hedefledik.

Üretral darlığın neden olduğu fibrotik bölgelerdeki kollajen konsantrasyonunun % 32 arttığı bildirilmiştir (97). Literatürde üretral darlık oluşumunu medikal tedavi ile önleme konusunda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalara rağmen klinikte oturmuş standart bir tedavi yöntemi halen bulunmamaktadır.

Tozawa ve ark. 1988 yılında granülasyonu ve fibroplast proliferasyonunu inhibe ettiğini düşündükleri sairei-to isimli bitkisel ilacı 9 mg/gün dozunda transüretral yoldan prostat rezeksiyonu (TUR-P) yaptıkları 2 hastada üretral darlık gelişimini önleme amaçlı kullanmışlar ve 7-8 aylık takip sonrası darlık izlenmediğini rapor etmişlerdir(100). Damico ve ark. bir kortikosteroid olan triamnisolonu mesane boynu darlığı olan hastalarda denemişlerdir. Yaptıkları çalışmada kollajenazı arttırarak kollajen birikimini azalttığı bilinen triamnisolonu 120 mg dozda mesane boynuna enjekte ederek %95 darlık gelişimini önlediğini saptamışlardır(101).

Nagler ve arkadaşları ratlarda darlık gelişimini önleme amaçlı tip 1 kollajen sentez inhibitörü halofuginonu kullanmışlardır. Nagler ve ark. yapmış oldukları çalışmada darlık oluşumunu takiben hayvanlara 7 gün süreyle, oral yoldan 1 ve 5 ppm'de veya intraüretral yoldan % 0.03 halofuginon çözeltisi enjekte etmişlerdir. 21 gün takip sonrası in situ hibridizasyon ile halofuginonun kollajen α 1 gen ekspresyonunu önemli derecede azalttığını saptamışlardır(102).

Ayyıldız ve ark. ratlar üzerinde oluşturdukları üretral hasar modelinde intraüretral olarak antitümör antibiyotik olan ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği bir çok çalışmada gösterilen mitomisin C uyguladılar. Kontrol grubuna göre tedavi grubunda fibrozisde anlamlı derecede azalma saptamışlar ve bu etkisinden dolayı düşük dozlarda toksik olmayan mitomisin C ve internal üretrotominin üretral darlık tedavisinde kombine olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır(103).

Jaidane ve arkadaşları tavşanlarda 11 Fr pediyatrik rezekteskop kullanarak verumontanumdan 15 mm distalde bulber üretrada elektrokoagülasyon yöntemi ile

hasar modeli oluşturmuşlar ve antifibrotik bir ilaç olan halofuginonun üretral darlık gelişimini azaltıcı yönde etkileri olduğunu tespit etmişlerdir(104).

Kurt ve arkadaşları tavşanlar üzerinde endoskopik olarak üretral darlık modeli oluşturarak fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin dokularda yaralanma sonrası fibrosis oluşumunu engelleme ve antioksidan etkilerinden yola çıkararak bir PDE 5 inhibitörü olan tadalafilin üretral darlık üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada tadalafil grubunda submukozal konnektif dokuda kollejen depolanması tedavisiz gruba göre belirgin az olduğu ve apoptotik hücre sayısının üretral darlığı gruplarında, tedavi verilen gruba göre daha yüksek olduğunu saptamışlar(105).

2009 yılında Sahinkanat ve arkadaşları ratlarda yapmış oldukları çalışmada internal üretrotomi işleminden sonra gelişen rekürrensleri önlemek amaçlı çizgili ve düz kaslarda paralizisi yapan Botoks-A yı darlık bölgesine enjekte etmişlerdir. Epitelizasyon aşamasında kontraksiyonları önleyerek yara dudaklarının birleşmesini kolaylaştırmak ve tekrar darlık oluşumunu engellemeye çalışmışlardır.Tedavi alan grupta fibroziste ve darlık oluşumunda azalma saptamışlardır(99).

Bu alışamalarda genel olarak kollagen sentezini, fibroblast proliferasyonunu ve iyileşme sırasında kontraksiyonları azaltarak skar oluşumu ve darlık gelişimi engellenmek istenmiştir.

Ayrıca 2014 yılında Yardimci ve arkadaşları anti-inflamatuvar bir ilac olan dekspanthenoln üretral hasar sonrası darlık gelişimi üzerine etkisini araştırmışlar ve üretral travmadan sonra intraüretral erken uygulanan dekspanthenoln inflamasyonu ve spongiofibrozu önemli lde azalttığını göstermişlerdir(106).

Doluoglu ve arkadaşları ise üretral hasar oluşturdukları ratlarda Eritropoietin (EPO) hormonunun etkisini araştırmışlardır. EPO eritropoezi uyaran önemli bir hormondur. Bu hormon anjiyogenezi uyarır ve iskemik dokularda hücre canlılığının korunmasına katkıda bulunmaktadır. Doluoglu ve arkadaşları ratlarda üretral hasar sonrası intraüretral EPO uygulamışlar ve tedavi alan grupta yara iyileşmesi ve spongiyofibrozisi nleme açısından anlamlı sonuçlar elde etmiştirler(97).

Hasar sonrası darlık gelişiminde üstünde durulması gereken önemli bir nokta ise epitelizasyon aşamasıdır. Yara iyileşmesi sırasında oluşan kontraksiyon miyofibroblastlar tarafından gerçekleştirilir. Miyofibroblast aktivasyonu, sentezi ve kontraksiyonlara bağlı skar oluşumu epitelizasyon tamamlanana kadar devam etmektedir(107). Eğer epitelizasyon yara kontraksiyonundan önce gerçekleşirse, kontraksiyonlara bağlı üretral lumenin daralmasını önüne geçilebilir(108). Yani iyileşme sürecinin uzaması miyofibroblast aktivasyonunun ve sentezinin artmasına buna bağlı granülasyon dokusunda artış ve darlık gelişimine neden olduğu düşünülebilir. Bu nedenle biz çalışmamızda HBO tedavisinin yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerinden yararlanarak, hasar sonrası iyileşme sürecini kısaltarak darlık gelişmesini önlemeyi amaçladık.

Yara; kimyasal veya fiziksel nedenlerden dolayı doku yada organların bütünlüğünün bozulması olayıdır. Yara iyileşmesi, sadece yara bölgesiyle sınırlı olmayıp hücrel, fizyolojik ve biyokimyasal olayları bir arada bulurduran karmaşık bir süreçtir. Yara iyileşmesi sırasında prolin ve lisin hidroksilasyonu, prokollajen ipliklerinin polimerizasyonu ve çapraz bağlanması, kollajen taşınması, fibroblast ve endotel hücre replikasyonu, lökosit öldürme fonksiyonları, anjiyogenez ve diğer birçok işlem için oksijen gereklidir(109). Yara iyileşmesi sırasında gerçekleşen tüm bu süreçler için optimum pO₂ değeri 50 ila 100 mmHg'dir. Ancak birçok yarada bu değer sadece 10-30 mmHg'ye ulaşır(110).Bu yüzden yara bölgesine oksijen iletilmesini arttıran faktörler iyileşmeyi hızlandırabilir(111) HBO tedavisi, reaktif oksijen ve azot türevlerinin salınımını sağlayarak lokal endotel hücreleri tarafından ve kemik iliğinden üretilen dolaşımdaki kök hücrelerin aktivasyonu yoluyla anjiyogenezi uyarır. Ayrıca anjiyogenezde önemli olduğu bilinen birçok büyüme faktörü; vasküler endotelial büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve hipoksiye bağlı faktör-1 ve 2 HBO uygulamasından sonra artar (112, 113).Ayrıca yapılan araştırmalar HBO tedavisinin bakterilerle savaşı arttırarak cerrahi alan enfeksiyonu oranlarını azalttığını ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Sonuç olarak HBO tedavisi yara iyileşmesinin hemen hemen her aşamasında fonksiyon görmekte ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir.

Üretra darlığı etiolojisinde travma , enfeksiyonlara bağlı nedenler, girişimsel endoskopik işlemler , yaşlılarda azalmış kan akımı ve iskemiye bağlı sebepler bilinmektedir. HBO tedavisi iskemi, hiperglisemi, enfeksiyon , travma ve dekompresyona bağlı oluşan yaraların iyileşmesinde olumlu etki göstermektedir(114). Modarressi ve arkadaşları 2016 yılında ratlarda yapmış oldukları çalışmada iskemik, iskemik olmayan, hiperglisemik ve hiperglisemik olmayan yaralarda HBO tedavisin etkisini arştırmışlar ve özellikle iskemik ve hiperglisemik yaralarda tedavi almayan gruba göre kanlanma ve yara kapanma hızında anlamlı derecede fark saptamışlardır(114).

Literatürde hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca HBO birçok hastalığın tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmakta ve yaygınlığı giderek artmaktadır. HBO tedavisinin ürolojide kullanımı ise oldukça sınırlı olmakla birlikte fournier gangreni , radyasyona bağlı hemorajik sistit ve interstisyel sistit hastalıklarında endikasyon dahilinde kullanılmaktadır. Günümüzde HBO merkezlerinin sayılarının artması ve birçok hastalıkta başarılı sonuçlar elde edilmesi bu tedaviye olan ilgiyi halen güncel tutmaktadır.

Yaptığımız litaratür taramasında üretral hasar sonrası darlık gelişimini önlemeye yönelik HBO tedavisinin etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak buccal greft üretroplasti operasyonu uygulanan hiposipadiaslı erişkin hastalarda üretradaki iyileşme, fistül ve darlık gelişimi üzerine HBO tedavisinin etkisini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. 2014 yılında Ates ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, hiposipadias nedenli buccal mucosal graft ile tedavi ettikleri hastalara HBO tedavisi vermişlerdir(115). İlk cerrahi sonrası HBO tedavisi alan grupta başarı oranı %53.8 iken HBO tedavisi almayan grupta bu oran % 0 olarak saptanmışlardır. İkinci aşama cerrahi sonrası ise HBO tedavisi alan grupta bu oran % 84.6 olarak saptanmışken HBO tedavisi almayan grupta bu oran %33 olarak rapor edilmiştir. HBO tedavisinin bu hastalarda darlık gelişimi ve fistül oluşumunu önlemede alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir(115). 2019 yılında Snodgrass ve arkadaşları ise başarısız hiposipadias onarımlarından sonra gelişen komplikasyonlarda yetersiz yara iyileşmesini sorumlu tutmuşlardır. Bunun önüne

geçebilmek için 3 veya daha fazla başarısız hiposipadias onarımı olan ve buccal mukozal grefti ile opere ettikleri hastalara preoperatif ve postoperatif HBO tedavisini uygulamışlardır. Hiperbarik oksijen tedavisi alanlarda greftlerin daha sağlıklı olduğunu, alan kontraktürünü (% 9'a karşı % 26, $p = 0.04$) ve greft yetersizliğini (% 6'ya karşı % 28, $p = 0.03$) daha az olarak saptamışlar ve HBO tedavisinin hiposipadias reoperasyonlarında yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğunu belirtmişlerdir(116). Bu çalışmalar darlık oluşum mekanizması açısından bizim çalışmamızdan farklı olsa da işlem sonrası HBO tedavisinin üretradaki yara bölgesinin iyileşmesi ve darlık gelişimi üzerine etkilerini gösterme açısından önemlidir.

Gorur ve arkadaşları trekeal rezeksiyon ve uç uca anastomoz yaptığı ratlarda yara iyileşmesi ve darlık üzerine HBO tedavisinin etkisini araştırmışlardır. Epitelizasyon ve neovaskülarizasyonun HBO tedavisi alan grupta daha erken başladığını ve daha kısa sürede tamamlandığını saptamışlardır. Buna bağlı olarak tedavi grubunda daha az fibrosis, daha fazla trekeal açıklık ve solunum yollarının daralmasına bağlı ölüm oranının daha az olduğunu bildirmişlerdir(117).

Gukasyon ve arkadaşları trekeal rezeksiyon ve anastomik onarım yaptıkları 5 hastaya, anastomoz sonrası görülebilecek stenoza bağlı komplikasyonları önlemek amaçlı cerrahi sonrası HBO tedavisi uygulamışlardır. Takiplerde yapılan bronkoskopide özofagustaki iyileşmeyi değerlendirmişler ve olumlu sonuçlar almışlardır. HBO tedavisi alan bu hastalarda darlık gelişimine bağlı tekrar cerrahi girişimi, T Tüp takılımı veya trakeostomi gerektirecek komplikasyonların gelişmediğini rapor etmişlerdir(113).

2004 yılında Ozel ve arkadaşları ise yapmış oldukları deneysel çalışmada sıçanları 4 gruba ayırıp tüm gruplara 3 dakika boyunca % 50 NaOH uygulanarak distal özofagusta hasar oluşturmuşlardır. Birinci ve üçüncü gruplara HBO tedavisi uygulamazken, ikinci gruba 2 gün, dördüncü gruba 28 gün HBO tedavisi uygulayıp tedavinin özofageal hasar sonrası yara iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir(118). Özofageal hasar sonrası darlık gelişen hastalarda tedavide tekrarlayan dilatasyonlar, stentler ve açık cerrahi ile rekonstrüksiyon yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca yaralanmanın daha da artmasını önlemek ve fibrozise bağlı

darlık oluşumunu engellemek amaçlı birçok alternatif medikal tedavi yönteminde denenmektedir(118). Bu amaçla Ozel ve arkadaşları yapmış oldukları özafagus hasar modelinde kısa ve uzun dönem HBO tedavisinin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada hasar oluşumunu takiben erken dönemde ülserasyon ve vasküler trombozun azaltılmasında 2 günlük HBO tedavisinin etkili olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, dört haftalık HBO tedavisi ölüm oranını, kilo kaybını ve darlık gelişimini azalttığını saptamışlar ve kollajen oluşumunun azaldığını hem histolojik hem de biyokimyasal olarak doğrulamışlardır(118). Üretra ve özofagus gibi lumenli organlarda gelişen fibrosis darlık gelişimine ve komplikasyonlara sebep olmaktadır. Özafagus hasarlarına bağlı darlık oluşumu ve tedavi yöntemleri üretral hasar sonrası üretral darlık oluşumu ve tedavi yöntemleriyle benzer özellik göstermektedir. Bu açıdan bu çalışmalar bizim üretral hasar sonrası darlık gelişimini önlemeye yönelik düşüncemizi desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda HBO tedavisinin kaç gün süreceği, hangi basınçta verileceği ve ne kadar süre verileceği yönünde net bir fikir birliği bulunmamaktadır ve bir çok çalışmada tedavi süreleri ve basınçları farklılık göstermektedir. Ren ve arkadaşları tavşan kulağında hipertrofik skar oluşturarak yapmış olduğu deneysel çalışmada hiperbarik oksijen tedavisi uygulayacağı hayvanları 4 gruba ayırarak her bir gruba sırasıyla 7,14,21 ve 28 gün 2 ATA basınçta toplam 90 dakika hiperbarik oksijen tedavisi uygulamış. 21 gün ve 28 gün tedavi uyguladığı gruplar arasında anlamlı fark saptamamış olup, 21 ve 28 gün tedavi verdiği gruptaki sonuçların diğer tedavi verdiği gruplara daha anlamlı olduğunu raporlamışlardır(95).Biz çalışmamızda hem tavşanlar üzerinde yapılması bakımından hem de anlamlı sonuçlar elde edilmesi açısından Ren ve arkadaşlarının uygulamış olduğu çalışmayı referans olarak hiperbarik oksijen tedavisini toplam 21 gün süre boyunca 2 ATA basınçta toplam 90 dakika süresince vererek gerçekleştirdik.

Çalışmamız sonucunda yapmış olduğumuz incelemede darlık oluşturulan ve tedavi verilmeyen grupta patolojik olarak fibrozisin anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca tedavi almayan grupta hem darlık çaplarının ölçümünde hem de endoskopik olarak yapılan incelemede darlık oluşumu objektif olarak değerlendirilmiş ve kayıt altına alınmıştır. HBO tedavisi uygulanan grupta ise hem

histoptalojik olarak hem de yapılan görüntülemelerde fibrozis ve darlık oluşumunun anlamlı derecede az olduğu saptanmıştır.

Litaratürde HBO tedavisinin yara iyileşmesi, fibrosis ve skar gelişimi üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma bulunmasına rağmen üretral hasar sonrası üretral darlık gelişimini önlemeye yönelik etkilerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız hem ilk olması hem de anlamlı sonuçlar elde edilmesi açısından önemlidir. Ayrıca endoskopik olarak darlık oluşturulması, darlık oluşturulan ve darlık oluşturulup HBO tedavisi verilen grupta yanıtların endoskopik, radyolojik ve patolojik olarak gösterilmesi çalışmamızı anlamlı kılmaktadır. Bugüne kadar, üretral hasar sonrası fibroz oluşumunu önleyecek, cerrahi tedavilerin başarı oranını artıracak veya nüksü azaltacak hiçbir tıbbi tedavi bulunmaması, sık tekrarlayan cerrahiler nedeniyle hem ülke ekonomisine katkısı hem de bu hasta grubundaki hastaların yaşadığı sıkıntılar göz önüne alındığında çalışmamız daha da önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kullanılan tavşanlar grup 1’de 8 tavşan, grup 2’de 10 tavşan ve grup 3’de 10 tavşan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grup 2 ve grup 3’deki 20 tavşanın üretrasına 10 mm uzunluğunda çevresel elektrokoterizasyon yapılarak hasar oluşturulduktan sonra grup 2’deki tavşanlara herhangi bir tedavi verilmezken grup 3’deki tavşanlara toplam 21 gün süre boyunca 2 ATA basınçta ve her biri toplam 90 dakika sürecek şekilde HBO tedavisi uygulandı.

Toplamda 28 gün takip sonrası çalışma gruplarındaki tüm tavşanların üretraları pediatrik sistoskop ile endoskopik olarak değerlendirildi. Yapılan incelemede kontrol grubu olan grup 1’deki tavşanlarda herhangi bir darlık veya fibrozis izlenmedi. Grup’2’deki 10 tavşanın yapılan endoskopik incelemesinde sadece 1 tavşanda kısmi darlık alanı izlenirken, geri kalan tüm tavşanlarda üretra lumenini orta-ciddi derecede kapatan ancak idrar geçişine izin veren darlık alanı izlendi. Tedavi grubu olan grup 3’te ise 3 tavşanda neredeyse normale yakın üretra dokusu izlenirken, 3 tavşanda kısmi darlık alanı, 4 tavşanda ise orta derecede darlık alanı izlendi. Bu gruptaki hiçbir tavşanda lumeni tama yakın daraltan darlık alanı izlenmedi.

Yapılan ürotrografik incelemede tüm gruplardaki normal üretra çaplarının ortalama değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3’de sırasıyla 10.76 mm, 11 mm ve 10.32 mm ölçülmüş olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır($p=0,604$).

Darlık oluşturulan grup 2 ve grup 3’deki tavşanların darlık bölgesindeki üretra çaplarının istatistiksel incelemesinde ortanca değerleri grup 2 ve grup 3’de sırasıyla 2,15 mm ve 8,052 mm olarak ölçülmüştür. Tedavi alamayan grupta ölçülen üretra çapı ortanca değeri, tedavi ve kontrol gruplarında ölçülen değerden anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,023$, $p<0,001$).

Üretral daralma yüzdesi değerlendirildiğinde grup 2’deki daralma yüzdesi ortanca değeri %78,52 iken grup 3’te ise bu oran %23,51 olarak hesaplanmış olup

tedavi almayan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek daralma yüzdesi saptanmıştır. ($p<0,001$).

Yapılan histopatolojik incelemede gruplar fibrozis skorlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sham grubunda fibrozise rastlanmazken tedavi almayan grup 2’de, grup 3’ e göre anlamlı derecede yüksek fibrozise rastlanmıştır ($p<0.001$) . Tedavi almayan grupta ölçülen patoloji skoru ortanca değeri, tedavi grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmanın deneysel bir hayvan modeli olması ve uzun vadeli sonuçlarının olmaması dezavantaj gibi görünse de çalışma sonunda elde edilen veriler neticesinde HBO tedavisi üretral travmadan sonra fibrozis gelişimini önleyebilecek ve üretral iyileşmeyi hızlandırabilecek umut verici bir tedavi alternatifi olarak düşünülebilir. Ayrıca HBO tedavisinin endoskopik ve cerrahi tedaviler karşısındaki maliyet-etki analizi de ileride üstünde tartışılması gereken önemli konulardan biridir. HBO tedavisinin etkisini daha iyi değerlendirebilmek için uzun vadeli sonuçlara ve daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Hampson LA, McAninch JW, Breyer BN. Male urethral strictures and their management. *Nature reviews Urology*. 2014;11(1):43-50.
2. Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. *The Journal of urology*. 2007;177(5):1667-74.
3. Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S1-7.
4. 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. 1993;150(2 Part 2):642-7.
5. Cavalcanti AG, Yucel S, Deng DY, McAninch JW, Baskin LS. The distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthase in urethral stricture formation. *The Journal of urology*. 2004;171(5):1943-7.
6. Wong SS, Aboumarzouk OM, Narahari R, O'Riordan A, Pickard RJCDoSr. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. 2012(12).
7. Iversen Hansen R, Guldberg O, Møller IJSjou, nephrology. Internal urethrotomy with the Sachse urethrotome. 1981;15(3):189-91.
8. Wright JL, Wessells H, Nathens AB, Hollingworth WJU. What is the most cost-effective treatment for 1 to 2-cm bulbar urethral strictures: societal approach using decision analysis. 2006;67(5):889-93.
9. Çimşit. Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi*, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı. 1994:8-15.
10. Edition T. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications.
11. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2004;20 Suppl 1:S78-89.
12. Sheffield P. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. *HBO rev*. 1985;6:18-46.

13. Uzun G, Aktas S. Hyperbaric oxygen therapy in the management of nonhealing wounds in patients with critical limb ischemia. *Clinical Practice*. 2008;5(1):99.
14. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing—more than a nutrient. *World journal of surgery*. 2004;28(3):294-300.
15. Dayanç M. Güncel çocuk ürolojisi: Atlas Kitapçılık; 2004.
16. Levin TL, Han B, Little BP. Congenital anomalies of the male urethra. *Pediatric radiology*. 2007;37(9):851-62.
17. Glenister TW. The origin and fate of the urethral plate in man. *J Anat*. 1954;88(3):413-25.
18. Walsh PC, Retik A, Kavoussi L, Vaughan E, Novick A, Wein A. Campbell Üroloji. Anafarta MK, Yaman MÖ (çeviren) s. 2005;64.
19. Gillenwater JY. Adult and pediatric urology: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
20. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. *Smith General Urology* Editado por Tanagho EA, McAninch JW. 2008;13:1-16.
21. Waxman SW, Morey AF. Management of urethral strictures. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9520):1379-80.
22. Walsh PC, Retik A, Kavoussi L, Vaughan E, Novick A, Wein A. Penis ve üretra cerrahisi, in Campbell Üroloji, 8. Baskı. Anafarta MK, Yaman MÖ (çeviren) 2005;64:3915-30.
23. Rosenstein DI, Alsikafi NF. Diagnosis and classification of urethral injuries. *Urologic Clinics*. 2006;33(1):73-85.
24. 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.
25. Bhargava S, Chapple CR. Buccal mucosal urethroplasty: is it the new gold standard? *BJU international*. 2004;93(9):1191-3.
26. Batur AF, Kutman KG, Akdeniz E, Bolat MS. Erkek Üretra Darlıkları ve Tedavi Stratejileri. *Thecystoscope*; 2015.
27. 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 Pt 2):642-7.

28. Mundy AR, Andrich DE. Urethral strictures. *BJU international*. 2011;107(1):6-26.

29. Spilotros M, Venn S, Anderson P, Greenwell T. Penile urethral stricture disease. *Journal of Clinical Urology*. 2019;12(2):145-57.

30. Buckley JC, Wu AK, McAninch JW. Impact of urethral ultrasonography on decision-making in anterior urethroplasty. *BJU international*. 2012;109(3):438-42.

31. McAninch JW, Laing FC, Jeffrey RB, Jr. Sonourethrography in the evaluation of urethral strictures: a preliminary report. *The Journal of urology*. 1988;139(2):294-7.

32. Cai T. Trattamento antibiotico empirico, mirato o ragionato? Dalla pratica clinica alle Linee Guida EAU 2017. *Urologia Journal*. 2018;85(1_suppl):S14-S9.

33. Atan A, Tuncel A, Balcı M, Aslan Y, Köseoğlu E, Erkan A. Penile fasciocutaneous flap urethroplasty in long segment urethral stricture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(6):427-31.

34. Naudé AM, Heyns CF. What is the place of internal urethrotomy in the treatment of urethral stricture disease? *Nature Reviews Urology*. 2005;2(11):538.

35. Heyns CF. Urethrotomy and other minimally invasive interventions for urethral stricture. *Urethral Reconstructive Surgery*: Springer; 2008. p. 63-83.

36. 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.

37. Dubey D. The current role of direct vision internal urethrotomy and self-catheterization for anterior urethral strictures. *Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India*. 2011;27(3):392.

38. Carlton FE, Scardino PL, Quattlebaum RB. Treatment of urethral strictures with internal urethrotomy and 6 weeks of silastic catheter drainage. *The Journal of urology*. 1974;111(2):191-3.

39. 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.

40. Albers P, Fichtner J, Bruhl P, Muller SC. Long-term results of internal urethrotomy. *The Journal of urology*. 1996;156(5):1611-4.
41. McDermott DW, Bates RJ, Heney NM, Althausen A. Erectile impotence as complication of direct vision cold knife urethrotomy. *Urology*. 1981;18(5):467-9.
42. Heyns CF, Steenkamp JW, De Kock ML, Whitaker P. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? *The Journal of urology*. 1998;160(2):356-8.
43. Jin T, Li H, Jiang LH, Wang L, Wang KJ. Safety and efficacy of laser and cold knife urethrotomy for urethral stricture. *Chinese medical journal*. 2010;123(12):1589-95.
44. 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.
45. Sikafi Z. A self-expanding, self-retaining temporary urethral stent (Urocoil™) in the treatment of recurrent urethral strictures: preliminary results. *British journal of urology*. 1996;77(5):701-4.
46. GD W, NV W. Strictures of the male urethra in Adult and Pediatric Surgery. 4th ed. Glinwater TY SS, Howards JT et.al., editor. Baltimore: Lipincott Williams and Wilkins; 2002.
47. Wong SS, Aboumarzouk OM, 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*. 2012(12).
48. Iversen Hansen R, Guldberg O, Møller I. Internal urethrotomy with the Sachse urethrotome. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1981;15(3):189-91.
49. Andrich DE, Mundy AR. What's new in urethroplasty? Current opinion in urology. 2011;21(6):455-60.
50. Eltahawy EA, Virasoro R, Schlossberg SM, McCammon KA, Jordan GH. Long-term followup for excision and primary anastomosis for anterior urethral strictures. *The Journal of urology*. 2007;177(5):1803-6.

51. Cooperberg MR, McAninch JW, Alsikafi NF, Elliott SP. Urethral reconstruction for traumatic posterior urethral disruption: outcomes of a 25-year experience. *The Journal of urology*. 2007;178(5):2006-10.
52. Salam M. Principles and practice of Urology: JP Medical Ltd; 2013.
53. Barbagli G, Sansalone S, Djinovic R, Romano G, Lazzeri M. Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. *International braz j urol*. 2012;38(3):307-16.
54. Maarouf A, Elsayed E, Ragab A, Salem E, Sakr A, Omran M, et al. Buccal versus lingual mucosal graft urethroplasty for complex hypospadias repair. *Journal of pediatric urology*. 2013;9(6):754-8.
55. Lumen N, Oosterlinck W, Hoebeke P. Urethral reconstruction using buccal mucosa or penile skin grafts: systematic review and meta-analysis. *Urologia internationalis*. 2012;89(4):387-94.
56. 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.
57. Horiguchi A. Substitution urethroplasty using oral mucosa graft for male anterior urethral stricture disease: current topics and reviews. *International Journal of Urology*. 2017;24(7):493-503.
58. Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, Cavalcanti A. Bulbar urethroplasty using the dorsal approach: current techniques. *International braz j urol*. 2003;29(2):155-61.
59. Patterson JM, Chapple CR. Surgical techniques in substitution urethroplasty using buccal mucosa for the treatment of anterior urethral strictures. *European urology*. 2008;53(6):1162-71.
60. Kellner DS, Fracchia JA, Armenakas NA. Ventral onlay buccal mucosal grafts for anterior urethral strictures: long-term followup. *The Journal of urology*. 2004;171(2):726-9.
61. Wessells H. Ventral onlay graft techniques for urethroplasty. *The Urologic clinics of North America*. 2002;29(2):381-7, vii.

62. Barbagli G, Guazzoni G, Lazzeri M. One-stage bulbar urethroplasty: Retrospective outcome analysis in a series of 375 patients. *The Journal of urology*. 2008;4(179):261.
63. Kovell RC, Terlecki RP. Ventral inlay buccal mucosal graft urethroplasty: A novel surgical technique for the management of urethral stricture disease. *Korean journal of urology*. 2015;56(2):164-7.
64. Orandi A. ONE-STAGE URETHROPLASTY 1. *British journal of urology*. 1968;40(6):717-9.
65. Quartey J. One-stage penile/preputial cutaneous island flap urethroplasty for urethral stricture: a preliminary report. *The Journal of urology*. 1983;129(2):284-7.
66. Mcaninch JW. Reconstruction of extensive urethral strictures: circular fasciocutaneous penile flap. *The Journal of urology*. 1993;149(3):488-91.
67. Orandi A. One-stage urethroplasty. *Br J Urol*. 1968;40(6):717-9.
68. Çimşit. Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı*. 1994:13-22.
69. Mathieu D. *Handbook on hyperbaric medicine*: Springer; 2006.
70. Kindwall EP. *Hyperbaric medicine practice*: Best Publishing Company; 1999.
71. M Ç. *Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi*. Hiperbarik Tıp 1 Basım Ankara, Eflatun Yayınevi. 2009:1-12
72. Jain K. The history of hyperbaric medicine. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Jain KK. Springer, Cham, Kirkland, WA; 2017. p. 3-9.
73. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. *Diving and subaquatic medicine*: Diving Medical Centre; 1984.
74. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. *Hyperbaric Oxygen Therapy*. In: *Diving and Subaquatic Medicine*: Diving Medical Centre; 1984.
75. EW M. Tunneling by compressed air. *J Society Arts*. 1896:567 - 83.
76. Davidson IC, Sanger C, Thomlinson R. High-pressure oxygen and radiotherapy. *The Lancet*. 1955;265(6874):1091-5.
77. Boerema I, Meyne N, Brummelkamp W, Bouma S, Mensch M, Kamermans F, et al. Life without blood. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 1960;104:949-54.

78. Kindwall E. The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. Kindwall EP, Whelan HT (editors): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition. USA, Best Publishing Company USA; 2002. p. 21-36.
79. Jain KK. Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. Textbook of hyperbaric medicine: Springer; 2017. p. 11-22.
80. Jain KK. Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. Textbook of hyperbaric medicine: Springer; 2017. p. 9-20.
81. Hammarlund C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. Hyperbaric Medicine Practice, Best Publishing Company USA, 2nd Revised Edition 2002. p. 37-68.
82. Mader JT. Hyperbaric oxygen therapy. Maryland USA: in Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1989.
83. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: Bowker HJ, Pfeifer AM, editors. The Diabetic Foot 7th Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier 2008. p. 319-28.
84. Hunt TK. Wound healing and wound infection: theory and surgical practice: Appleton-Century-Crofts New York; 1980.
85. Park M. Chapter 10, Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. Kindwall EP and Whelan HT (editors). Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition. USA, Best Publishing Company; 2002. p. 205-44.
86. Cimşit M. Kronik Yaralarda Hiperbarik Oksijen Tedavisi Ve Diğer Yardımcı Tedaviler. Ulusal Yara Bakım Kongresi İstanbul Özet Kitabı 2007. p. 12.
87. Bergø G, Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. European journal of applied physiology and occupational physiology. 1999;80(4):264-75.
88. Jain KK. Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain KK, editor. Textbook of Hyperbaric Medicine (e-version) 6th ed. Basel, Switzerland, Springer International Publishing 2017. p. 79-84.
89. Myers R. Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Inc Bethesda, Maryland. 1986.
90. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Correction to Mathieu D, Marroni A, Kot J: Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations

for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017 Mar; 47 (1): 24-32. Diving and hyperbaric medicine. 2017;47(2):131-2.

91. Kindwall E. Contradictions and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. Eds: Kindwall EP, Whelan HT. *Hyperbaric Medicine Practice* 2nd revised ed USA: Best Publishing Company. 2002:84-96.
92. 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.
93. Kurt O, Yesildag E, Yazici CM, Aktas C, Ozcaglayan O, Bozdemir Y. Effect of tadalafil on prevention of urethral stricture after urethral injury: an experimental study. *Urology.* 2016;91:243. e1-. e6.
94. 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.
95. Ren J, Liu S, Wan Je, Kang E, Chen Z. Effect of hyperbaric oxygen on the process of hypertrophic scar formation in rabbit ears. *Journal of cosmetic dermatology.* 2018;17(6):1240-9.
96. Ayyildiz A, Nuhoglu B, GüLERKAYA B, Caydere M, ÜSTÜN H, Germiyanoglu C, et al. Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture. *International journal of urology.* 2004;11(12):1122-6.
97. Kilinc MF, Doluoglu OG, Eser PE, Yildiz Y, Yazar VM, Ayyildiz A, et al. Intraurethral erythropoietin to prevent fibrosis and improve urethral healing: An experimental study in a rat model. *Urology.* 2019;123:297. e9-. e14.
98. Dünder M, Koçak I, Erkus M, Erol H. The effect of diltiazem on the healing of traumatic urethral inflammation. *Urologia internationalis.* 2002;68(4):268-72.
99. Sahinkanat T, Ozkan KU, Cıralık H, Ozturk S, Resim S. Botulinum toxin-A to improve urethral wound healing: an experimental study in a rat model. *Urology.* 2009;73(2):405-9.
100. Tozawa K, Akita H, Yamamoto H, Nakahira Y, Kawai T, Kohri K. Clinical efficacy of sairei-to in prevention of recurrence of urethral stenosis: report of two cases. *Hinyokika kiyo Acta urologica Japonica.* 1998;44(1):49-51.

101. Damico CF, Mebust WK, Valk WL, Foret JDJTJou. Triamcinolone: adjuvant therapy for vesical neck contractures. 1973;110(2):203.
102. Nagler A, Gofrit O, Ohana M, Pode D, Genina O, Pines MJTJou. 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. 2000;164(5):1776-80.
103. Ayyildiz A, Nuhoglu B, GüLERKAYA B, Çaydere M, ÜstÜN H, Germiyanoglu C, et al. Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture. 2004;11(12):1122-6.
104. Jaidane M, Ali-El-Dein B, Ounaies A, Hafez AT, Mohsen T, Bazeed MJTJou. The use of halofuginone in limiting urethral stricture formation and recurrence: an experimental study in rabbits. 2003;170(5):2049-52.
105. Kurt O, Yesildag E, Yazici CM, Aktas C, Ozcaglayan O, Bozdemir Y. Effect of Tadalafil on Prevention of Urethral Stricture After Urethral Injury: An Experimental Study. Urology. 2016;91:243.e1-6.
106. Yardimci I, Karakan T, Resorlu B, Doluoglu OG, Ozcan S, Aydin A, et al. The effect of intraurethral dexamethenol on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral trauma. Urology. 2015;85(1):274.e9-13.
107. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. Journal of Investigative Dermatology. 2007;127(3):526-37.
108. Jordan GH, Steven M, Schlossbery SM. Surgery of the penis and urethra. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, editors. Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia 2002. p. 3886-954.
109. Lambertsen C, Kough R, Cooper D, Emmel GL, Loeschcke 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.
110. Jain K. Hyperbaric oxygen and ophtalmology. Textbook of Hyperbaric Medicine, 3rd revised edition Jain KK (ed) Seattle-Toronto-Bern-Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers. 1999:504-18.
111. Suh DY, Hunt TK. Time line of wound healing. Clinics in podiatric medicine and surgery. 1998;15(1):1-9.

112. Thom SR. Hyperbaric oxygen—its mechanisms and efficacy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127(Suppl 1):131S.
113. Stock C, Gukasyan N, Muniappan A, Wright C, Mathisen D. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of anastomotic complications after tracheal resection and reconstruction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;147(3):1030-5.
114. André-Lévigne D, Modarressi A, Pignel R, Bochaton-Piallat ML, Pittet-Cuénod B. Hyperbaric oxygen therapy promotes wound repair in ischemic and hyperglycemic conditions, increasing tissue perfusion and collagen deposition. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(6):954-65.
115. Ateş F, Malkoc E, Aktas Z, Okcelik S, Dursun F, Memis A, et al. S312: The role of hyperbaric oxygen therapy in adult hypospadias surgery with buccal mucosal tube urethroplasty. *European Urology Supplements*. 2014;13(7):e1617.
116. Bush N, Snodgrass W. Hyperbaric oxygen therapy improves oral graft take in hypospadias staged tubularized autograft reoperations. *The Journal of urology*. 2019;10.1097/JU. 000000000000145.
117. Gorur R, Hahoglu A, Uzun G, Kutlu A, Turut H, Yiyit N, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on wound healing after tracheal resection and end-to-end anastomoses in rats: results of early observations. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2008;56(06):359-62.
118. Kiyani G, Aktas S, Ozel K, İsbilen E, Kotiloglu E, Dagli TE. Effects of hyperbaric oxygen therapy on caustic esophageal injury in rats. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(8):1188-93.

8.EKLER

8.1.Özgeçmiş

Adı Soyadı: Hasan Danış

Doğum Tarih ve Yeri: 1985-SİVAS

Medeni Durumu: Evli

Adres: Çiftepınarlar mahallesi üsküp evleri A1 blok No:15 Konuralp/DÜZCE

Telefon: 0506 6995369

E-posta: hasandanis@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Ege üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dil: İngilizce

8.2.Şekil Listesi

Şekil 1: Kloakanın ürektal septum tarafından ürogenital sinüse ve anorektal kanala ayrılması.

Şekil 2: Embriyolojik olarak labioskrotal katlantı oluşumu.

Şekil 3: Embriyolojik olarak üretral katlantı ve üretral oluk oluşumu.

Şekil 4: Penil üretra ve distal üretra oluşumu.

Şekil 5: Üretra histolojisi.

Şekil 6: Anatomik olarak üretra bölümleri.

Şekil 7: Posterior üretradaki anatomik oluşumlar.

Şekil 8: Memranöz üretra, internal ve eksternal sfinkter yerleşimi.

Şekil 9: Fossa navikularis, penil üretra ve bulböz üretra anatomisi.

Şekil 10: Üretranın arteriyal ve venöz kanlanması A) Üretranın arterial beslenmesi B) Üretranın venöz drenajı.

Şekil 11: Üretranın sinirsel innervasyonu.

Şekil 12 : Üretral travma bağlı mukozal hasar sonrası meydana gelen değişiklikler, tam kat spongiyofibrozis ve darlık gelişimi aşamaları.

Şekil 13: Üretra darlığı tanısında sistoüretrografi A) Retrograt üretrografi ile sadece distal darlık alanının gösterilmesi. B) Kombine sistoüretrografi ile hem distal hemde proksimaldeki darlık alanlarının gösterilmesi.

Şekil 14: Darlık segmentinin çıkartılması, spatülasyon ve uç uca anastomoz.

Şekil 15: Bulber üretra darlıklarında ventral onlay üretroplasti (57). A) Korpus spongiosum ventral yüzü boyunca açılır. B) Darlık olan üretral lumen açığa çıkarılır C) Oral mukoza grefti üretral mukoza tabakasının kenarına dikilir D) Korpus spongiosum oral mukoza grefti üzerinden kapatılır E) Greftlenmiş üretra lümeninin kesitsel görünüşü.

Şekil 16: Bulber üretra darlıklarında dorsal onlay üretroplasti (Barbagli tekniği)(57)
A) Üretra serbestlenir ve ters döndürülür B) Dorsal üretral yüzey darlık boyunca orta hattan açılır. C) Oral mukoza grefti, korpus kavernosum üzerine sabitlenir D) Bulbar üretra geri döndürülür ve oral mukoza greftinin kenarı üretral mukozal tabakasının kenarına dikilir. E) Greflenmiş üretra lümeninin kesitsel görünüşü.

Şekil 17: Şekil 17: Dorsolateral Onlay greft (Kulkarni tekniği)(57) A Üretra tek taraflı mobilize edilir. B Darlık alanı dorsolateral hat boyunca açılır C Oral mukoza grefti albugineaya dikildikten sonra oral greftin sağ kenarı üretral açıklığın sol kenarına dikilir. D Korpus spongiosum oral mukoza grefti üzerinden kapatılır E Üretra lümeninin kesitsel görünüşü.

Şekil 18: Tek kişilik ve çok kişilik hiperbarik oksijen kabinleri.

Şekil 19: Basınç ile oksijen çözünürlüğü ilişkisi.

Şekil 20: Deney hayvanları laboratuvarı hayvan kafesleri.

Şekil 21: A) Uygun örtüm ve arıtmadan sonra görüntüleme sistemi altında üretral hasar oluşturma B) Elektrokoter yardımıyla 40 w gücünde orta üretra seviyesine koterizasyon uygulama işlemi

Şekil 22: A) Deney hayvanları için özel olarak tasarlanmış hiperbarik oksijen kabini. B) Tavşanların kabin içerisindeki görünümü.

Şekil 23: Sham olan grup 1'deki normal üretranın endoskopik görünümü.

Şekil 24: Tedavisiz grup olan Grup 2'deki tavşan üretralarının endoskopik görüntüleri A- Grup 2'deki kısmi üretra darlığı olan 1 tavşanın üretrasının endoskopik görünümü. B-C : Grup 2' deki orta-ciddi üretra darlığının endoskopik görünümü.

Şekil 25: Postoperatif 26. günde takibi sonlandırılan tavşanın görüntülemeleri A- Üretradaki tama yakın darlık alanının endoskopik görünümü. B-Darlık alanının

üretrografik görünümü. C-Laparotomi sonrası saptanan makroskopik mesane perforasyonu

Şekil 26: Tedavi grubu olan grup 3'deki tavşan üretralarının endoskopik görüntüleri A- Tama yakın iyileşmiş üretra dokusunun görünümü B- Hafif derecede darlık izlenen üretra C- Orta derecede darlık izlenen üretra görünümü.

Şekil 27: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'deki tavşanlarda üretraların üretrografik görüntülemeleri A- Grup 1'deki tavşanlarda normal üretra görünümü B- Tedavisiz grup olan Grup 2'deki minimal idrar geçişine izin veren darlık formasyonu. C- HBO tedavisi alan Grup 3'deki tama yakın açık üretranın üretrografik görünümü.

Şekil 28: Grup 1'deki normal üretral dokunun patolojik kesitsel görüntüleri. A) Submukozal dokuda kollagen birikimi izlenmemiştir. (Mason-trikrom, X 10) B) Submukozal dokunun Mason-trikrom X 25'lik görünümü. C) Submukozal dokunun Mason-trikrom X 40'lık görünümü

Şekil 29: Grup 2'deki üretral dokunun patolojik kesitsel görüntüleri. A) Submukozal dokuda yoğun derecede kollagen birikimi (Mason-trikrom, X 10). B) Submukozal dokudaki yoğun kollajen birikiminin Mason-trikrom X 25'lik görünümü. C) Submukozal dokudaki yoğun kollajen birikiminin Mason-trikrom X 40'lık görünümü.

Şekil 30: Grup 3'deki üretral dokunun patolojik kesitsel görüntüleri. A- Submukozal dokuda hafif derecede kollagen birikimi (Mason-trikrom, X 10). B- Submukozal dokudaki kollajen birikiminin Mason-trikrom X 25'lik görünümü. C- Submukozal dokudaki kollajen birikiminin Mason-trikrom X 40'lık görünümü.

8.3.Tablo Listesi

Tablo 1: Üretra darlıkları etiyolojisi (28).

Tablo 2: HBO tedavisi uygulanan özel sağlık kuruluşları hakkında yönetmelik'te yer alan endikasyon listesi.

Tablo 3: HBO tedavisinin göreceli kontrendikasyonları(88).

Tablo 4: Hiperbarik oksijen kabini teknik özellikleri.

Tablo 5: Fibrozis skarlama tablosu.

Tablo 6: Tüm gruplardaki normal üretra çaplarının istatistiksel analiz sonuçları.

Tablo 7: Grup 1'deki normal üretra ortanca değeri ve grup 2 ile 3 deki darlık oluşturulan üretra çaplarının ortanca değeri ve darlık yüzdelerinin istatistiksel olarak karşılaştırması.

Tablo 8: Deney gruplarının Masson trikrom boyama sonrası histopatolojik olarak fibrozis dereceleri ve skorları.

Tablo 9: Grup 2 ve Grup 3'deki patolojik fibrozis skorlarının istatistiksel karşılaştırması.